

Aus der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie des Zentralinstituts für Seelische
Gesundheit Mannheim
Direktor: Prof. Dr. med. Andreas Meyer-Lindenberg

Zusammenhang zwischen linksventrikulärer Masse und Aktivität des Hy-
pothalamus-Hypophysen-Systems bei Depression: Eine Studie mit Cor-
tisol im Urin und nach Suppression mit Dexamethason

Inauguraldissertation
zur Erlangung des medizinischen Doktorgrades
der
Medizinischen Fakultät Mannheim
der Ruprecht-Karls-Universität
zu
Heidelberg

vorgelegt von
Noah Mainak Wegerich

aus
Frankfurt am Main
2020

Dekan: Herr Prof. Dr. med. Sergij Goerd
Referent: Herr apl. Prof. Dr. med. Michael Deuschle

INHALTSVERZEICHNIS

Seite

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	1
1 EINLEITUNG.....	2
1.1 Relevanz und Fragestellung der Arbeit	2
1.2 Die depressive Störung	5
1.2.1 Klassifikation und Diagnostik	5
1.2.2 Ätiologie.....	7
1.2.3 Epidemiologie	9
1.3 Depression und kardiovaskuläres Risiko.....	10
1.3.1 Charakteristik und Symptomatik der Betroffenen	13
1.3.2 Inflammatorische Mechanismen	15
1.3.3 Autonome Dysfunktion.....	16
1.3.4 Metabolisches Syndrom	17
1.3.5 Endothel- und Thrombozytenfunktion.....	19
1.3.6 Genetische und behaviorale Mechanismen.....	20
1.3.7 Diagnostische und therapeutische Konsequenzen	21
1.4 Das Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-System	22
1.4.1 Stresskonzepte.....	22
1.4.2 Funktion und Dysfunktion der Stresshormone.....	23
1.4.3 Regulation des HHN-Systems.....	25
1.4.4 Untersuchungsmethoden des HHN-Systems	27
1.5 Aktivierung des HHN-Systems bei depressiven Patienten	31
1.5.1 Reaktion auf Suppression.....	31
1.5.2 Cortisol-Basalsekretion.....	32
1.5.3 Circadiane Muster	33
1.5.4 Ursachen und Folgen der HHN-System-Aktivierung	34
1.5.5 Kardiale Auswirkungen	37
1.6 Hypothesen	40

2 MATERIAL UND METHODEN.....	41
2.1 Studiendesign.....	41
2.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien	41
2.1.2 Anthropometrie	42
2.1.3 Evaluation des HHN-Systems	42
2.1.4 Echokardiographie.....	43
2.2 Statistik.....	46
3 ERGEBNISSE	47
3.1 Probandenkollektiv und deskriptive Statistik	47
3.2 Korrelationen.....	57
3.2.1 Linksventrikuläre Masse	58
3.2.2 Aktivität des HHN-Systems und somatische Parameter.....	61
3.2.3 Methodenvergleich der Evaluation des HHN-Systems	66
4 DISKUSSION	70
4.1 Aktivität des HHN-Systems und kardiales Risiko	70
4.2 Untersuchung des HHN-Systems.....	72
4.3 Limitationen und Schlussfolgerung.....	74
5 ZUSAMMENFASSUNG.....	76
6 LITERATURVERZEICHNIS.....	78
7 TABELLARISCHER ANHANG.....	115
8 LEBENS LAUF	118
9 DANKSAGUNG	119

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
BDI	Beck-Depressions-Inventar
BMI	Body-Mass-Index
CBG	Corticosteroid-bindendes Globulin
CRH	Corticotropin-releasing hormone
CRP	C-reaktives Protein
DALY	Disability-adjusted life years
DEX-CRH	Dexamethason-Corticotropin-releasing hormone
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
DST	Dexamethason-Suppressionstest
HDL	High-density lipoprotein
HDRS	Hamilton rating scale for depression
HHN	Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinde
GR	Glucocorticoidrezeptoren
ICD	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme
IL	Interleukin
IVSd	Enddiastolischer Durchmesser des interventrikulären Septums
KHK	Koronare Herzkrankheit
LDL	Low-density lipoprotein
LVEDd	Enddiastolischer Durchmesser des linken Ventrikels
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LVM	Linksventrikuläre Masse
LVMi	Linksventrikulärer Massen-Index
LVPWd	Enddiastolischer Durchmesser der posterioren Wand des linken Ventrikels
MAPSE	Mitral annular plane systolic excursion
MDD	Major depressive disorder
MDE	Major depressive episode
MR	Mineralocorticoidrezeptoren
SD	Standardabweichung
SSRI	Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer
TNF	Tumornekrosefaktor
TSST	Trier Social Stress Test
UFC	Freies Cortisol im Urin
YLD	Years lived with disability
YLL	Years of life lost
WHO	Weltgesundheitsorganisation

1 EINLEITUNG

1.1 Relevanz und Fragestellung der Arbeit

Kardiovaskuläre Erkrankungen im weiteren Sinne bilden global betrachtet und insbesondere innerhalb der Industrieländer die führende Todesursache, wobei an erster Stelle die ischämische Herzkrankheit zu nennen ist, während sich an zweiter Stelle zerebrovaskuläre Erkrankungen befinden. Laut Projektion der Weltgesundheitsorganisation (WHO) ist damit zu rechnen, dass sich dieser Umstand auch über das Jahr 2030 hinaus unverändert darstellen wird. Unipolare depressive Störungen wiederum nahmen 2006 hinsichtlich der Verursachung von disability-adjusted life years (DALY) weltweit den vierten Rang ein und werden bis zum Jahr 2030 voraussichtlich auf den zweiten Rang vorgerückt sein. Bezogen auf die industrialisierten Länder mit hohem Pro-Kopf-Einkommen werden die unipolaren Depressionen 2030 sogar für 9,8 % der gesamten DALY aufkommen und somit den größten Anteil der Krankheitslast ausmachen. (Mathers & Loncar, 2006; Murray & Lopez, 1996)

Die Gesamtprävalenz depressiver Störungen wurde 2013 auf 4,4 % der Weltbevölkerung geschätzt, was zu diesem Zeitpunkt in absoluten Zahlen 330 Millionen Menschen entsprach. Dabei waren ca. 3,2 % der Männer und 5,5 % der Frauen betroffen. (Ferrari, Charlson, et al., 2013) Unipolare depressive Störungen zeigten sich 2010 für die Entstehung von über 74 Millionen YLD verantwortlich, während für kardio- sowie zerebrovaskuläre Erkrankungen insgesamt 232 Millionen DALY zu beziffern waren (Murray et al., 2012). Im Zeitraum von 2005 bis 2015 nahm die Inzidenz der kardio- sowie zerebrovaskulären Erkrankungen weltweit um 15,8 % zu, die Prävalenz stieg um 25,9 %. Bei den depressiven Störungen zeigte sich ein Prävalenzzuwachs von 17,8 % sowie ein Anstieg der entsprechenden YLD von 18,2 % (Vos et al., 2016). In der Europäischen Union (EU) waren 2011 etwa 30 Millionen Menschen an einer unipolaren depressiven Störung erkrankt (Wittchen et al., 2011).

Im Jahr 2015 litten 49 Millionen Menschen innerhalb der EU an einer kardiovaskulären Erkrankung, es kam dabei zu über 6 Millionen Neuerkrankungen, außerdem lag 1,8 Millionen Todesfällen eine kardiovaskuläre Ursache zugrunde, was einem Anteil von 37 % an den Gesamttodesfällen entsprach. Betrachtet man allein die ischämischen Herzerkrankungen, so stellten diese mit einem Anteil von knapp 20 % die führende Todesursache dar. Kardiovaskuläre Erkrankungen zeigten sich außerdem für 26 Millionen DALY oder 19 % der Gesamtkrankheitslastlast verantwortlich und verursachten jährliche Gesamtkosten von 210 Milliarden Euro, von denen 62 % auf direkte Krankheitskosten, 21 % auf indirekte Krankheitskosten infolge von Produktivitätsverlusten und 17 % auf Kosten durch informelle Pflege entfielen (Leal, Luengo-Fernandez, Gray, Petersen, & Rayner, 2006). In Deutschland verstarben 2014 ca. 120000 Menschen an den Folgen der ischämischen Herzkrankheit (E. Wilkins et al., 2017), während depressive Störungen bezogen auf die YLD den zweiten Platz hinter Rückenschmerzen einnahmen (Plass et al., 2014). Der Kostenanteil psychischer Erkrankungen an den Gesamtausgaben des deutschen Gesundheitssystems wird bis 2030 relativ stabil mit knapp 12 % prognostiziert, was 2017 etwa 44 Milliarden Euro entsprach. Besonders

für die indirekten Krankheitskosten zeigen sich depressive Störungen hauptverantwortlich, mit einem Anteil an den verlorenen Erwerbstätigkeitsjahren von 33 % bei Frauen und 19 % bei Männern (Böhm & Cordes, 2010).

Betrachtet man diese Zahlen, so wird deutlich, dass kardiovaskulären wie psychischen Erkrankungen neben der immensen gesundheitsökonomischen Last auch eine hohe und auf absehbare Zeit ansteigende Prävalenz gemein ist, sodass eine entsprechende Komorbidität schon rein stochastisch häufig anzunehmen sein dürfte. Charakteristisch für Erkrankungen aus dem ersten Formenkreis scheint jedoch vor allem eine hohe Mortalität, für jene aus dem letzteren Formenkreis ihr enormer Einfluss auf die Lebensqualität zu sein, sodass hier eine sich unglücklich ergänzende Wechselwirkung besteht. Der nosologische Zusammenhang beider Entitäten ist daher zweifelsohne von besonderem Interesse.

Die Auswirkungen internistischer Erkrankungen auf die psychische Gesundheit sind vielfach untersucht, der umgekehrte Einfluss jedoch noch unzureichend verstanden. Zahlreiche Anzeichen sprechen dafür, dass sich psychische Störungen direkt und negativ auf das kardiovaskuläre Risiko ausüben (Frasure-Smith & Lesperance, 2010). So ist die Übersterblichkeit von Patienten, die unter einer Depression leiden, nicht allein auf Suizide zurückzuführen, sondern auch eine Folge des schlechteren somatischen und v. a. kardiovaskulären Risikoprofils (Avery & Winokur, 1976). Depressive Störungen wirken sich dabei u. a. negativ auf das Risiko für die Entwicklung somatischer Pathologien wie des metabolischen Syndroms oder eines Diabetes mellitus Typ II aus, welche wiederum zu einer erhöhten Inzidenz ischämischer Herzerkrankungen beitragen (Scott, 2014). Umgekehrt weisen Patienten, die nach einem myokardialen oder zerebralen Infarkt ereignis stationär aufgenommen werden, ein erhöhtes Risiko auf, in den Folgemonaten eine depressive Episode zu entwickeln (Poole, Dickens, & Steptoe, 2011). Die Differenzierung kausaler Einflüsse von rein korrelativen Zusammenhängen innerhalb eines solch umfassenden Gebietes gestaltet sich naturgemäß schwierig, weswegen sich verschiedene Erklärungsansätze für diese Phänomene finden. Unstrittig ist, dass psychische Erkrankungen mit weitreichenden Auswirkungen auf den Stoffwechsel, das Immunsystem sowie den Hormonhaushalt eines Patienten einhergehen. Umgekehrt resultieren vorrangig somatisch anmutende Pathologien regelmäßig im Auftreten psychischer Auffälligkeiten. Zu den psychobiologischen Mechanismen, die einen Zusammenhang zwischen kardiovaskulären und affektiven Erkrankungen herstellen, gehören u. a. Fehlfunktionen des Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden (HHN)-Systems, die autonome Dysbalance, die unspezifische sowie zelluläre Immunantwort, die Aktivierung des Gerinnungssystems sowie Störungen der Endothelfunktion (von Kanel, 2014). Diese zahlreichen bidirektionalen Einflussfaktoren sind untereinander stark verknüpft und von einer gewissen Unübersichtlichkeit geprägt, sodass eine eindeutige Hierarchisierung zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht vorzunehmen ist. Seit langem wird allerdings vor allem dem Erleben von chronischem Stress eine führende Rolle in der Genese der depressiven Störung zugesprochen und die damit verbundene Aktivitätssteigerung des HHN-Systems als Schnittstelle zwischen psychischem und somatischem System angesehen (Keller et al., 2017; Selye, 1946).

Beim HHN-System handelt es sich um ein komplexes System, dessen Funktion anhand verschiedener Methoden evaluiert werden kann, die allesamt ihre spezifischen Vor- und Nachteile mit sich bringen. Während die Diagnosestellung des Cushing-Syndroms nach etablierten methodischen Standards erfolgt, kommen bei der Untersuchung der Aktivität des HHN-Systems bei depressiven Patienten meist verschiedene, in ihrer Aussagekraft jedoch nicht immer äquivalente bzw. vergleichbare Verfahren zum Einsatz. Dies erschwert die Reproduktion erhobener Daten und behindert den Fortschritt in der wissenschaftlichen Forschung. Ungeklärt ist z. B., welche Methode zur Untersuchung des HHN-Systems am besten mit der Ausprägung somatischer Symptome korreliert und daher eine sinnvolle Ergänzung der psychiatrischen Standarddiagnostik darstellen könnte. Die Ausprägungen der Aktivierung des HHN-Systems sind dabei innerhalb der Gruppe der depressiv Erkrankten individuell verschieden und abhängig von zahlreichen Faktoren wie z. B. einer erhöhten Ausschüttung zentraler Releasing-Hormone oder gestörten Feedback-Mechanismen (Antonijevic, 2008). Je nach Depressions-Subtyp fällt bei 20 – 50 % der Patienten eine Non-Suppression des peripheren Cortisol-Spiegels nach Durchführung eines Dexamethason-Hemmtests (DST) auf, was als starker Indikator für die Dysfunktion des HHN-Systems gewertet wird (Coryell, 2007). Viele der typischen metabolischen Veränderungen, die bei Patienten mit Cushing-Syndrom zu finden sind, konnten auch bei depressiven Patienten nachgewiesen werden, so z. B. ein erhöhtes Volumen der Nebenniere (Amsterdam, Marinelli, Arger, & Winokur, 1987) oder ein vermindertes Volumen des Hippocampus (Colla et al., 2007). Interessanterweise lassen sich bei Patienten mit Cushing-Syndrom ebenfalls eine Hypertrophie des Myokards sowie weitere funktionelle sowie strukturelle kardiale Auffälligkeiten feststellen (Kamenicky et al., 2014). In einer Pilotstudie konnte eine solche myokardiale Hypertrophie auch bei jenen depressiven Patienten, die eine Störung des HHN-Systems in Form einer Non-Suppression nach DST bzw. einer Hypercortisolämie zeigten, nachgewiesen werden (Gilles et al., 2014).

Gegenstand dieser Arbeit sind daher zum einen der methodische Vergleich einiger Untersuchungen zur Beurteilung der Aktivität des HHN-Systems bei depressiven Patienten, zum anderen die Prüfung des in der o. g. Pilotstudie postulierten Zusammenhanges zwischen Aktivität des HHN-Systems und myokardialer Hypertrophie. Im Rahmen der dieser Arbeit zugrundeliegenden klinischen Studie wurden zu diesem Zweck insgesamt 57 Probanden rekrutiert, die sich aufgrund einer depressiven Episode im Rahmen einer affektiven Störung in stationärer Behandlung befanden, und sowohl hinsichtlich einer Dysfunktion des HHN-Systems als auch ihrer linksventrikulären Herzmuskelmasse (LVM) sowie weiterer somatischer Basisparameter untersucht. Die Datenerhebung erfolgte dabei klinisch, laborchemisch und echokardiographisch. Die anhand dieser Arbeit gewonnenen Erkenntnisse sollen die zukünftige Evaluation des HHN-Systems bei depressiven Patienten hinsichtlich der geeigneten Methodik unterstützen und den Zusammenhang zwischen psychischem und kardiovaskulärem Risiko näher beleuchten. Hieraus könnten sich Auswirkungen auf die medikamentöse Therapie sowie das laborchemische und apparative Screening psychiatrischer Patienten ergeben.

1.2 Die depressive Störung

1.2.1 Klassifikation und Diagnostik

Die Diagnostik psychischer Erkrankungen erfolgt heutzutage anhand verschiedener Klassifikationssysteme wie der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (ICD) der WHO oder des Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM) der American Psychiatric Association. Ziel dieser Klassifikationssysteme ist dabei vor allem die Sicherstellung eines einheitlichen, vergleichbaren und somit auch statistisch auswertbaren Diagnostikprozesses unterschiedlicher Krankheitsentitäten, unabhängig von den zahlreichen sich weiterhin im Wandel befindlichen ätiopathogenetischen Konzepten. Während die Verschlüsselung der Diagnosen in Deutschland nach ICD, aktuell noch in Version 10, erfolgt, findet in wissenschaftlichen Bereichen auch das DSM, aktuell in Version 5, Verwendung. Grundsätzlich ähneln sich beide Systeme jedoch in der Hinsicht, dass sie einen deskriptiven Ansatz verfolgen, die Depression wird dementsprechend in beiden Klassifikationssystemen den affektiven Störungen bzw. mood disorders zugeordnet und in rezidivierende Verläufe wie auch monophasische Episoden unterteilt. Die jeweils aktuell vorliegende Symptomatik lässt sich zusätzlich anhand verschiedener Schweregrade beschreiben und in verschiedene Subtypen unterteilen. Die Diagnose der depressiven Störung wird meist im Rahmen eines psychiatrischen Interviews gestellt, das durch die Verwendung standardisierter Fragebögen ergänzt werden kann, verbreitet sind dabei v. a. die Hamilton rating scale for depression (HDRS) als Fremd-, sowie das Beck-Depressions-Inventar (BDI) als Selbstrating. Einen Überblick über Haupt- sowie Nebenkriterien zur Diagnostik der depressiven Störung gibt Tab. 1. (Berger, van Calker, Brakemeier, & Schramm, 2014)

Tab. 1 Haupt- und Nebenkriterien zur Diagnostik der depressiven Störung (nach ICD)

Hauptkriterien	Nebenkriterien
Depressive Stimmung	Verminderte Konzentration und Aufmerksamkeit
Interessenverlust und Freudlosigkeit	Vermindertem Selbstwertgefühl und Selbstvertrauen
Verminderter Antrieb mit Einschränkung der Aktivität und erhöhte Ermüdbarkeit	Gefühle von Schuld und Wertlosigkeit
	Negative und pessimistische Zukunftsperspektiven
	Schlafstörungen
	Verminderter Appetit
	Suizidgedanken und -handlungen bzw. bereits erfolgte oder beabsichtigte Selbstverletzungen

Zu den Subtypen der depressiven Störung gehört u. a. die Depression mit somatischem Syndrom, wobei dieses durch insgesamt acht Merkmale gekennzeichnet ist,

von denen zur Diagnosestellung wenigstens vier vorliegen müssen (vgl. Tab. 2). Im englischsprachigen Raum werden gewichtige depressive Störungen auch unter dem Begriff der major depressive disorder (MDD) subsumiert. Von einer major depressive episode (MDE) im Sinne des DSM-5 spricht man, wenn insgesamt fünf der in Tab. 1 genannten Symptome einer depressiven Störung erfüllt sind, wodurch Grenzfälle entstehen können, die nach ICD eine leichte depressive Störung konstituieren, die Kriterien einer MDE jedoch noch nicht erfüllen. Neben der Depression mit somatischem Syndrom, die hier als MDD mit melancholischen Merkmalen bezeichnet wird, finden im DSM u. a. atypische oder gemischte Merkmale Erwähnung. (American Psychiatric Association, 2013; Berger et al., 2014; World Health Organization, 2018)

Tab. 2 Kriterien zur Diagnostik einer depressiven Episode mit somatischem Syndrom (melancholischer Subtyp) bzw. einer atypischen Depression (nach ICD und DSM)

Somatisches Syndrom	Atypische Depression
Interessenverlust oder ein Verlust der Freude an normalerweise angenehmen Aktivitäten Mangelnde Fähigkeit, auf eine freundliche Umgebung oder positive Ereignisse emotional zu reagieren	Vorhandene Reagibilität auf normalerweise als positiv empfundene Stimuli Ausgeprägte Zunahme von Appetit oder Gewicht
Frühmorgendliche Erwachen mindestens zwei Stunden vor der gewohnten Zeit Morgentief	Hypersomnie
Psychomotorische Hemmung oder Agitiertheit	Bleierne Schwere der Extremitäten Langandauerndes Muster interpersoneller Empfindlichkeit gegenüber Kritik und Zurückweisung
Deutlicher Appetitverlust Gewichtsverlust von mehr als 5 % während des vergangenen Monats Deutlicher Libidoverlust	

Die Subtypisierung der MDD ist dabei für die Durchführung klinischer Studien von Interesse, da sie diagnostische, therapeutische sowie pathophysiologische Implikationen besitzt. Patienten, die unter einer depressiven Störung des melancholischen Typs leiden, weisen häufig spezifische Persönlichkeitsmerkmale und psychopathologische Auffälligkeiten auf (Kronmuller et al., 2005; Stanghellini, Bertelli, & Raballo, 2006). Sie stellen etwa ein Drittel der Gesamtmenge der an einer MDD Erkrankten, wobei bei ihnen von einem insgesamt schwerwiegenderen Verlauf und einer schlechteren Prognose auszugehen ist (Maes, 2002; Parker, Roy, Hadzi-Pavlovic, Wilhelm, & Mitchell, 2001). Letzteres hängt u. a. mit einer höheren Rate an psychotischen Symptomen, Suizidversuchen sowie dem häufigeren Auftreten von Rezidiven zusammen (Berger et al., 2014). Bemerkenswert ist ferner, dass die melancholische Depression einen vergleichsweise hohen Anteil an Patienten aufweist, die auf den Dexamethason-Suppressionstest mit einer Non-Suppression reagieren, wobei nicht endgültig geklärt ist, ob dieser Umstand womöglich allein durch den Schweregrad der depressiven Symptome erklärt werden kann (Coryell, 2007; Zimmerman, Coryell, Pfohl, & Stangl, 1985). Der höchste Anteil an DST-Non-Suppressoren lässt sich bei Patienten mit psychotischen

Symptomen findet, er beträgt in dieser Gruppe 64 % im Vergleich zu etwa 40 – 55 % bei Patienten mit melancholischem Subtyp und 13 – 33 % bei Patienten mit nicht-melancholischer Depression (Antonijevic, 2008; Nelson & Davis, 1997; Rush & Weissenburger, 1994). Besonderheiten finden sich ebenso für die Gruppe der atypisch Depressiven, wobei hier v. a. eine Häufung des metabolischen Syndroms sowie Auffälligkeiten des inflammatorischen Systems, jedoch bis auf eine allenfalls gering ausgeprägte Hypocortisolämie eher keine Pathologien des HHN-Systems beschrieben sind (Lamers et al., 2013; Seppala et al., 2012). Im Gegenzug weisen dafür Patienten mit Cushing-Syndrom regelmäßig psychopathologische Auffälligkeiten auf, die oft jenen ähneln, die bei Patienten mit atypischer Depression vorliegen. (Dorn et al., 1995). Auch jüngste Metaanalysen beklagen jedoch weiterhin eine Uneinheitlichkeit der Subtypen-Klassifizierung sowie der zur Evaluation der Aktivität des HHN-Systems herangezogenen Methoden, sodass ein abschließendes Verständnis dieser Zusammenhänge sowie der Nachweis eindeutiger pathogenetischer oder laborchemisch-apparativer Kriterien für die Subtypisierung noch aussteht (Juruena, Bocharova, Agustini, & Young, 2018). Da einer solchen im Hinblick auf die Erforschung somatischer Auswirkungen der MDD jedoch ohne Zweifel eine generelle Relevanz zukommt, wird im Folgenden zwischen Probanden mit melancholischer, nichtmelancholischer sowie atypischer Depression unterschieden werden.

1.2.2 Ätiologie

Die herrschenden Meinungen zur Ätiopathogenese depressiver Störungen werden nach mehreren Jahrzehnten steten Wandels auch weiterhin kontrovers diskutiert, wobei zumindest darin Einigkeit besteht, dass insgesamt von einem multifaktoriellen Entstehungsprozess mit individuell bisweilen sehr unterschiedlicher Manifestation ausgegangen werden kann. Ansätze, die das Auftreten von depressiven Episoden und Störungen erklären sollen, umfassen daher u. a. neurobiologische, genetische, psychosoziale sowie lerntheoretische Dimensionen, übergreifend wird ein integrativer Ansatz verfolgt, der die verschiedenen Komponenten in ihrer Wechselwirkung betrachtet. (Berger et al., 2014)

Bereits vor einem halben Jahrhundert faden sich erste Hinweise darauf, dass die Entwicklung depressiver Symptome mit einer Dysfunktion bestimmter Neurotransmittersysteme zusammenhängen könnte, wobei zunächst eine verminderte Konzentration von Noradrenalin im synaptischen Spalt als Ursache postuliert und bald um Einflüsse des dopaminergen und serotonergen Systems ergänzt wurde, sodass sich aus einer initialen Katecholamin-Mangel-Hypothese schließlich die bis heute bedeutsame Monoaminhypothese entwickelte (Bunney & Davis, 1965; Schildkraut, 1965). Dieser Mangelhypothese wurde im weiteren Verlauf eine Imbalance-Hypothese gegenübergestellt, der zufolge ein Ungleichgewicht zwischen cholinergem und aminergen System maßgeblich sei, zunehmend rücken auch weitere Transmittersysteme, wie z. B. N-Methyl-D-Aspartat in den Fokus der Aufmerksamkeit (Janowsky, el-Yousef, Davis, & Sekerke, 1972; Zarate et al., 2010).

Genetische Einflüsse zeigten sich in Zwillingsstudien bei unipolar Erkrankten etwas weniger potent als bei bipolar Erkrankten, waren aber bei eineiigen Zwillingen immer

noch für einen erblichen Anteil von 40 – 50 % verantwortlich (Bierut et al., 1999; Kendler, Gardner, Neale, & Prescott, 2001; Levinson, 2006). Polymorphismen verschiedener Kandidatengene stehen in Verdacht, die Entwicklung einer depressiven Störung zu befördern, wobei die untersuchten Gene neben vielen weiteren v. a. für an endokrinologischen, neurotrophen und inflammatorischen Prozessen beteiligte Proteine kodieren (K. P. Su et al., 2010; S. Su, Miller, et al., 2009; S. Su, Zhao, et al., 2009; Zeman et al., 2010). Der Vorrang eines bestimmten Genlocus ließ sich bislang allerdings nicht ausmachen, sodass von einem polygenetischen Geschehen auszugehen ist, das durch insgesamt breit gestreute und darum im Einzelnen zumeist schwach ausgeprägte Effekte zur Entwicklung einer Depression beiträgt (Levinson, 2006). Traumatische Erfahrungen in Kindheit und Jugend, z. B. in Form von Vernachlässigung oder Missbrauch erhöhen das Risiko für die Entwicklung einer depressiven Störung (Kendler, Gardner, & Prescott, 2002; Kendler, Kuhn, & Prescott, 2004), wobei hier auch eine Interaktion von genetischer Vulnerabilität mit belastenden Lebensereignissen vermutet wird, bei der komplexe epigenetische Prozesse beteiligt sein dürften (Tsankova, Renthal, Kumar, & Nestler, 2007). Verschiedene Theorien ziehen auch Persönlichkeitsmerkmale wie Neurotizismus, Ängstlichkeit und Introvertiertheit sowie lerntheoretische und kognitive Modelle in Betracht, bekannt ist dabei v. a. das Konzept der gelernten Hilflosigkeit, laut welchem die durch das Individuum empfundene Unkontrollierbarkeit äußerer aversiver Reize zu typisch depressiven Denkmustern wie einer negativ verzerrten Umwelt- sowie Selbst-Bewertung führt (Berger et al., 2014; W. R. Miller & Seligman, 1975).

Letztlich integrieren sich die genannten Ansätze im Sinne des biopsychosozialen Modells, das bis heute insbesondere für das Gebiet der psychischen Erkrankungen Bedeutung trägt (Engel, 1977). Es ist davon auszugehen, dass den sehr diversen Einzelphänomenen gemeinsame Pathomechanismen zugrunde liegen, die sich auf der jeweiligen Betrachtungsebene spezifisch und distinkt manifestieren. Eine Schnittstelle zwischen neurobiologischer, inflammatorischer und behavioraler Ebene stellt dabei das HHN-System dar, das traditionell als Korrelat des Stress-Systems des Individuums betrachtet wird. Eine Stressantwort wurde dabei zunächst als eine Reaktion auf bedrohliche Situationen im Sinne eines fight-or-flight-Mechanismus beschrieben (W. Cannon, 1915), jedoch spricht man heute auch kognitiven Prozessen, etwa der Bewertung und Neubewertung einer Situation, einen entscheidenden Einfluss auf das Stresserleben zu (Folkman, 1984). Weitere Konzepte rücken auch die individuelle Vulnerabilität in den Vordergrund, wobei postuliert wird, dass eine genetische oder durch frühe Erfahrungen verursachte Anfälligkeit des Individuums dieses für einen dysfunktionalen Umgang mit Stress prädisponiert, sodass letztendlich die Interaktion zwischen inneren und äußeren Faktoren entscheidend zur Entwicklung psychischer Störungen beiträgt, während häufiges Stresserleben alleine dafür nicht hinreichend zu sein scheint (Dean & Keshavan, 2017; Zubin & Spring, 1977).

Dieser Zusammenhang geht soweit, dass die depressive Störung teilweise auch den stressbezogenen Erkrankungen zugerechnet wird, wobei hierfür insbesondere die chronische Überaktivität des HHN-Systems mit erhöhter Glucocorticoidausschüttung verantwortlich gemacht wird (Nestler et al., 2002). Heutzutage wird dabei von einem

bidirektionalen Zusammenhang ausgegangen, da eine depressive Störung einerseits zu einer erhöhten Aktivität des HHN-Systems führen kann, andererseits einem primären chronischen Hypercortisolismus auch eigenständige depressionsfördernde Effekte zukommen. Viele anatomisch-strukturelle, immunologische sowie metabolische Auffälligkeiten depressiver Patienten könnten letztendlich auf eine Dysfunktion des HHN-Systems zurückzuführen sein, wobei zu beachten ist, dass es sich bei der synonymen Verwendung der Begriffe HHN- und Stress-System um eine Simplifizierung handelt. (Berger et al., 2014) Nichtsdestotrotz wird ersichtlich, dass chronisches Stresserleben bei entsprechender persönlicher Vulnerabilität, dysfunktionalen kognitiven Bewertungsmustern sowie einer als gering empfundenen Kontrollierbarkeit eine entscheidende Rolle in der Genese der Depression spielen dürfte. Auf die genaue Funktionsweise des HHN-Systems, v. a. hinsichtlich ihrer Schnittstellenfunktion zwischen somatischem und psychischem System, soll daher an späterer Stelle eingegangen werden.

1.2.3 Epidemiologie

Die Lebenszeitprävalenz der MDD beträgt in Europa 12,8 %, die 12-Monats-Prävalenz wird mit 3,9 % beziffert. Die Lebenszeitprävalenz bei Frauen beträgt 16,5 %, bei Männern 8,9 %, die 12-Monats-Prävalenz bei Frauen 5 %, bei Männern 2,6 %. Die MDD ist damit nach den Angststörungen die zweithäufigste psychische Erkrankung. (Alonso et al., 2004) In einer Übersichtsstudie wird bzgl. der weltweiten Punktprävalenz der MDD eine Rate von 4,7 % und eine Inzidenz von 3 % angenommen, wobei den meisten Daten Studien aus der industrialisierten Welt zugrunde liegen (Ferrari, Somerville, et al., 2013). In einer amerikanischen Populationsstudie wurde das durchschnittliche Erstmanifestationsalter einer depressiven Störung mit 30,4 Jahren, die durchschnittliche Episodenanzahl mit 4,7 und die durchschnittliche Dauer der längsten erlebten Episode mit 24,3 Wochen angegeben (Hasin, Goodwin, Stinson, & Grant, 2005).

In Deutschland war im Rahmen der zwischen 2008 und 2011 durchgeführten Studie zur Gesundheit Erwachsener des Robert-Koch-Instituts in einer Befragung mittels Patient Health Questionnaire bei 8,1 % der Studienteilnehmern eine depressive Symptomatik festzustellen, auch hier zeigten sich Frauen signifikant häufiger betroffen. Insgesamt war der Großteil der Betroffenen zwischen 18 und 29 Jahren alt, bei Männern nahm die Prävalenz über das Lebensalter kontinuierlich und signifikant ab, bei Frauen war dieser Effekt nicht signifikant ausgeprägt. Probanden, die der niedrigsten sozioökonomischen Statusgruppe angehörten, wiesen gegenüber jenen aus der hohen Statusgruppe eine dreifach höhere Prävalenz auf, ähnliche Effekte waren bei Probanden aus Großstädten gegenüber jenen in ländlichen Regionen bzw. kleineren Gemeinden festzustellen. (Busch, Maske, Ryl, Schlack, & Hapke, 2013) Interessant ist hierbei, dass im Rahmen derselben Studie 11 % der mittels Trierer Inventars zum chronischen Stress getesteten Probanden eine überdurchschnittliche Stressbelastung aufwiesen, wiederum waren Frauen mit 13,9 % gegenüber 8 % häufiger vertreten als Männer, ebenso Angehörige der niedrigsten sozioökonomischen Schicht mit 17,3 % gegenüber 7,6 % in der höchsten Schicht (Hapke et al., 2013). Insgesamt ist davon auszugehen, dass ca. 4,9 Millionen Menschen in Deutschland innerhalb von 12 Monaten an einer

unipolaren depressiven Störung leiden, von denen ein Großteil keinen Kontakt zum Gesundheitssystem aufnimmt (Jacobi et al., 2014).

Bei depressiven Patienten ist mit einem im Vergleich zur Normalbevölkerung etwa zwanzigfach erhöhten Suizidrisiko zu rechnen (Harris & Barraclough, 1997). Von den wegen einer MDD stationär aufgenommenen Patienten werden etwa 4 % durch Suizid versterben (Bostwick & Pankratz, 2000), 20 – 60 % unternehmen im Laufe ihres Lebens zumindest einen Suizidversuch (Berger et al., 2014). Insgesamt ist davon auszugehen, dass über 90 % der Suizide infolge einer zugrundeliegenden psychiatrischen Erkrankung und ca. 50 % im Rahmen einer MDD erfolgen (Cavanagh, Carson, Sharpe, & Lawrie, 2003). Insgesamt besteht bei depressiven Patienten ein erhöhtes Sterblichkeitsrisiko von etwa 1,81, das allerdings nicht allein durch Suizide oder sonstiges gesundheitsschädliches Verhalten wie mangelnder Compliance oder Substanzmissbrauch erklärt werden kann, sondern davon unabhängige somatische Ursachen aufweist (Cuijpers & Schoevers, 2004; Cuijpers & Smit, 2002). Eine entscheidende Rolle scheint dabei der Interaktion von affektiver Störung und kardiovaskulärem Risiko zuzukommen (Penninx et al., 2001).

1.3 Depression und kardiovaskuläres Risiko

Bereits seit einigen Jahrzehnten finden auch psychosoziale Eigenschaften in der Genese kardiovaskulärer Erkrankungen Berücksichtigung. Für lange Zeit richtete sich der Fokus dabei hauptsächlich auf die von Aggressivität, Konkurrenz- sowie Dominanzverhalten, und hohem Ehrgeiz gekennzeichnete Typ-A-Persönlichkeit, deren ätiologischer und prognostischer Zusammenhang mit kardiovaskulären Ereignissen sich in prospektiven Studien jedoch weder als signifikant noch therapierelevant herausstellte (Hemingway & Marmot, 1999). Eine neuere Entwicklung liegt nun in der Betrachtung subtilerer Persönlichkeitseigenschaften, die eher von negativen Kognitionen wie Zweifeln und Grübeln geprägt sind, teilweise mit depressiven Störungen einhergehen und mitunter als Typ-D-Persönlichkeit bzw. als distressed personality type zusammengefasst werden (Lesperance & Frasere-Smith, 1996). Eine Typ D-Persönlichkeit kann von einer depressiven Störung begleitet werden, allerdings scheint es sich um separate Entitäten mit jeweils individuellem Einfluss auf das kardiovaskuläre Risiko zu handeln (Denollet et al., 2009). Typisch depressive Denkmuster und Persönlichkeitsmerkmale wie Hoffnungslosigkeit, Pessimismus und Ängstlichkeit sind dabei mit dem kardiovaskulären Risiko assoziiert, selbst wenn noch keine psychiatrischen Diagnosekriterien erfüllt sind (Kubzansky, Davidson, & Rozanski, 2005).

Für eine depressive Störung gilt dieser Zusammenhang in noch wesentlich erheblicherem Maß, so rechnen Metaanalysen ihr ein relatives Risiko von zumindest 1,43 bis 1,63 bzgl. des Auftretens von Schlaganfällen, einer koronaren Herzkrankheit (KHK) sowie eines Myokardinfarkts und weiterer kardiovaskulärer Erkrankungen zu. Teilweise wird von der Depression sogar als wichtigstem unabhängigem kardialen Risikofaktor gesprochen, der mit einer Risikoerhöhung im Bereich von Nikotinkonsum oder

eines Diabetes mellitus einhergeht. (Van der Kooy et al., 2007) Auch bei bereits bestehenden kardiovaskulären Erkrankungen bringen depressive Symptome die Gefahr einer Exazerbation sowie einer Exzessmortalität mit sich, die von soziodemographischen, behavioralen und somatischen Faktoren unabhängig zu sein scheint (Schulz et al., 2000). Anzumerken ist hierbei, dass einzelne Autoren nach statistischer Kontrolle für kardiale Symptome und Funktionsbefunde, psychosoziale Faktoren sowie infolge einer Depression entstandene Verhaltensmuster wie körperlicher Inaktivität keine signifikante Risikosteigerung mehr feststellen konnten (R. A. Stewart et al., 2003; Whooley et al., 2008).

Umgekehrt kann eine bestehende KHK oder das Auftreten eines Myokardinfarktes sowie eines ischämischen Schlaganfalls zur Entwicklung einer Depression führen (Schleifer et al., 1989). In den 60er Jahren wurde in Australien zum ersten Mal eine außergewöhnlich hohe Prävalenz von 40 % für depressive Störungen bei aufgrund eines Myokardinfarkts stationär aufgenommenen Patienten entdeckt (Wynn, 1967). Heute geht man davon aus, dass bei ca. 20 % der Patienten nach Myokardinfarkt eine MDE vorliegt, wobei einzelne Symptome einer depressiven Episode, ohne dabei das Vollbild einer MDE zu erreichen, sich bei weiteren 13 % der Patienten finden lassen (Thombs et al., 2006). Gegenüber der Normalbevölkerung liegt bei nach Myokardinfarkt stationär aufgenommenen Patienten somit eine deutlich erhöhte Prävalenz vor, in etwa vergleichbar mit jener bei Patienten nach Schlaganfällen (Robinson, Starr, & Price, 1984). Die Diagnose einer depressiven Störung erfolgt dabei zumeist anhand psychometrischer Fragebögen, so auch in einer der größten diesen Zahlen zugrundeliegenden Studien, der ENRICHD-Studie mit über 9000 untersuchten Patienten (Berkman et al., 2003).

Entscheidend ist jedoch, dass das Vorliegen einer depressiven Symptomatik sich negativ auf die Prognose des kardialen Ereignisses auswirkt und auch dann zu einer erhöhten Mortalität führt, wenn der Einfluss etwaiger Confounder wie sonstigen kardiovaskulären Risikofaktoren, der Schwere der kardialen Grunderkrankung sowie der Compliance der Patienten berücksichtigt wird (Poole et al., 2011). Zur Bemessung des exakten relativen Risikos bei Infarktpatienten existieren widersprüchliche Datenlagen, Frasure-Smith et al. beschrieben 1993 eine Hazard Ratio von 5,74 für die 6-Monats-Mortalität bei Vorliegen einer MDD, die nach statistischer Kontrolle für die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) und bereits zurückliegende Myokardinfarkte immer noch 4,29 betrug (Frasure-Smith, Lesperance, & Talajic, 1993). Andere Autoren sehen das Vorliegen einer depressiven Störung vor allem für die Langzeitprognose über die ersten acht Monaten nach Infarktereignis hinaus als ausschlaggebend an und verneinen eine früheren Assoziation zur Mortalität (Carney et al., 2003). Dementsprechend konnte teilweise bereits einem leicht erhöhten Score im BDI noch unter dem Cutoff für eine MDD eine kontrollierte Odds Ratio von 6,64 bezogen auf die Mortalität im Anschluss an die ersten 18 Monaten nach Infarktereignis zugerechnet werden (Frasure-Smith, Lesperance, & Talajic, 1995a). Eine Übersichtsstudie von 1996 beschreibt jedoch in den ersten 12 Monaten nach Infarktereignis eine Odds Ratio von 4,43 für einen letalen Ausgang bei Vorliegen einer depressiven Störung, die nach den ersten 18 Monaten auf 3,96 absinkt (Lesperance, Frasure-Smith, & Talajic, 1996). Ein fünf Jahre

nach Infarktereignis durchgeführtes Follow-up bei knapp 770 Patienten fand bei jenen mit einer im Zuge des Infarktereignisses bestehenden Dysthymie oder leichtgradigen depressiven Störung ein relatives Risiko von 1,6 und bei Patienten mit MDD von 1,87 für Todesfälle aller Art, wobei auch hier für sonstige Variablen adjustiert wurde (Carney et al., 2008). Andere Autoren beschreiben ein relatives Risiko von nur noch 1,53, nachdem für die LVEF kontrolliert wurde (Nicholson, Kuper, & Hemingway, 2006), vereinzelt ließ sich insbesondere bereits vor dem Infarktereignis bestehenden depressiven Störungen keine negative Assoziation mit der Mortalität feststellen (Dickens et al., 2008). Insgesamt scheint aber das Ergebnis von Metaanalysen, die von einem zwei- bis zweieinhalbfach erhöhtem Risiko sprechen, robust und realistisch (van Melle et al., 2004), wobei eine Gesamtschau der Studien über 25 Jahre mit insgesamt 17000 Infarktpatienten die zeitliche Stabilität dieser Zahlen untermauert (Meijer et al., 2011). Der Schwere der kardialen Grunderkrankung scheint dabei eine vermittelnde Rolle zuzukommen, so waren Infarktpatienten mit Herzrhythmusstörungen, einem Diabetes mellitus oder einer deutlich eingeschränkten LVEF von unter 35 % zwar signifikant häufiger depressiv, im Gegenzug war jedoch auch das Vorliegen einer Depression mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko bei Diabetikern und Patienten mit eingeschränkter LVEF assoziiert (Bush et al., 2001). Eine jüngere Metanalyse aus dem Jahr 2013 schreibt diesbezüglich einerseits der Schwere der zugrundeliegenden kardialen Erkrankung eine Assoziation sowohl mit dem kardiovaskulären Outcome als auch der Entwicklung einer Depression zu, bekräftigt andererseits jedoch die Unabhängigkeit des Risikofaktors der depressiven Störung (Meijer et al., 2013). Manche Autoren sprechen der Schwere der kardialen Grunderkrankung sogar einen nennenswerten Zusammenhang mit der Entwicklung einer Depression ab (Lesperance et al., 1996).

Allerdings zeigte sich auch in prospektiven Studien ein signifikant erhöhtes Risiko für das Auftreten eines kardialen Infarktereignisses bei Vorliegen einer Dysphorie sowie einer MDD mit einer Odds Ratio von 2,07 für erstere bzw. 4,54 für letztere (Pratt et al., 1996). Eine Metaanalyse wies der Ausprägung depressiver Symptome bei kardial Gesunden einen linearen Zusammenhang mit der Entwicklung einer KHK zu, mit einem relativen Risiko von 1,49 bei Vorliegen einer depressiven Stimmung bis zu 2,69 bei Vorliegen einer MDD (Rugulies, 2002). In einer Untersuchung kardiovaskulär gesunder älterer Patienten konnte dem Vorliegen depressiver Symptome eine Hazard Ratio bezogen auf die Mortalität im 10 Jahres-Follow-up von 1,35 für Schlaganfälle, 1,16 für die dekompensierte Herzinsuffizienz, allerdings nur 1,08 für den tödlichen Verlauf einer KHK zugesprochen werden (Kamphuis et al., 2006). Für ein Infarktereignis in den ersten zwölf Monaten nach Diagnose einer KHK mittels Koronarangiographie könnte das Vorliegen einer depressiven Störung jedoch sogar den sensibelsten prädiktiven Marker darstellten, unabhängig von der Schwere der KHK, der LVEF sowie des Raucherstatus der Betroffenen (Carney et al., 1988).

Langfristige Untersuchungen der somatischen Auswirkung einer Depression sowie antidepressiver Medikation fanden u. a. auch im Rahmen der Nurses' Health Study statt, in der über 63000 Frauen ohne bekannte KHK oder stattgehabte Schlaganfälle ab 1992 prospektiv beobachtet wurden. Dabei zeigte sich, dass Frauen, die anhand ihres Mental Health Index (MHI) mit hoher Wahrscheinlichkeit unter einer Depression litten,

tendenziell jünger waren, in der Vorgeschichte häufiger einen Diabetes mellitus oder eine arterielle Hypertonie zu verzeichnen hatten, einen höheren Cholesterin-Serumspiegel aufwiesen, häufiger übergewichtig waren, rauchten und weniger Sport trieben als Frauen mit unauffälligem MHI-Score. Unter Kontrolle dieser Faktoren kam es in der depressiven Gruppe nicht signifikant öfter zu plötzlichen Herztodesfällen oder Myokardinfarkten ohne letalen Ausgang, es blieb jedoch eine erhöhte Hazard Ratio von 1,49 für den letalen Ausgang einer KHK bestehen. Ein potenzierender Einfluss einer Depression auf die übrigen kardialen Risikofaktoren konnte jedoch nicht ausgeschlossen werden und wurde sogar als wahrscheinlich beschrieben. Bemerkenswert war weiterhin, dass die regelmäßige Einnahme antidepressiver Medikamente mit einem erhöhten Risiko für plötzlichen Herztod assoziiert war, diskutiert wurde daraufhin eine mögliche proarrhythmische Arzneimittelwirkung (Whang et al., 2009). Infolgedessen wurde von mehreren Autoren postuliert, dass womöglich die antidepressive Medikation selbst und weniger die zugrundeliegende Erkrankung für das erhöhte kardiovaskuläre Risiko verantwortlich sei, am wahrscheinlichsten scheint jedoch, dass insbesondere Patienten mit klinisch apparenter, tendenziell schwerwiegenderer depressiver Störung pharmakologisch therapiert werden und somit bereits einem höheren Grundrisiko ausgesetzt sind, das letztendlich zu einer Überschätzung unerwünschter Arzneimittelwirkungen führt (Narayan & Stein, 2009).

Klinisch relevant ist ferner, dass die Depressivität kardiologischer Patienten der entscheidende Faktor bzgl. der Lebensqualität zu sein scheint (Dekker et al., 2011), das Risiko für eine Wiederaufnahme des Rauchens erhöht und für einen verzögerten Wiedereinstieg ins Berufsleben verantwortlich ist (Ladwig, Roll, Breithardt, Budde, & Borggrefe, 1994). Bei stationären Patienten, die aufgrund anderer kardiologischer Erkrankungen wie z. B. einer Herzinsuffizienz behandelt werden, oder solchen, bei denen eine Kardioverter-Defibrillator-Implantation vorgenommen wird, liegen vergleichbar hohe Prävalenzen depressiver Störungen vor, auch hier wirkt sich diese negativ auf den weiteren Krankheitsverlauf aus (Rutledge, Reis, Linke, Greenberg, & Mills, 2006; Suzuki et al., 2010).

1.3.1 Charakteristik und Symptomatik der Betroffenen

Psychosoziale Stressfaktoren im beruflichen, finanziellen sowie familiären Bereich lagen bei Patienten mit Myokardinfarkt signifikant häufiger vor, die Odds Ratio für ein myokardiales Ereignis rangierte dabei je nach Stressfaktor zwischen 1,33 und 2,14 (Rosengren et al., 2004). Traumatische sowie bedrohliche Erlebnisse in der Kindheit und Jugend zeigen sich, neben der höheren Inzidenz psychischer Störungen, auch mit einer höheren kardiometabolischen Morbidität im Erwachsenenalter assoziiert (Suglia et al., 2018). Bei Angehörigen niedriger sozioökonomischer Schichten ist einerseits ein höheres kardiovaskuläres Risiko bekannt, andererseits lässt sich ebenfalls eine höhere Prävalenz von depressiven Störungen und Symptomen sowie in der Vergangenheit durchlebten stressful life events feststellen, wobei die klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren, abgesehen vom Nikotinkonsum, keinen eindeutigen sozialen Gradienten aufweisen (Orth-Gomer et al., 2018). Das Vorliegen einer Depression nach Myokardinfarkt ist dabei auch mit niedriger sozialer Unterstützung assoziiert, wobei

diese wiederum mit höherem Nikotinkonsum einhergeht, sich jedoch auch unabhängig davon risikosteigernd hinsichtlich eines letalen Re-Infarkts auswirkt (Welin, Lappas, & Wilhelmsen, 2000). Bereits vor der kardialen Grunderkrankung bestehende Angst- sowie affektive Störungen scheinen sich ebenfalls signifikant auf die kardiale Prognose auszuwirken, gleiches gilt für eine nach dem Infarkt ereignis neu aufgetretene Ängstlichkeit (Frasure-Smith, Lesperance, & Talajic, 1995b). Ängstlichkeit bei stationären Patienten ist generell dafür bekannt, die Entwicklung einer depressiven Störung zu begünstigen (Celano et al., 2012).

Länge, Schwere sowie Typ der depressiven Störung kommen ebenfalls eine Rolle hinsichtlich der kardiovaskulären Mortalität zu, so zeigt sich eine von eher somatischen Symptomen geprägte Depression für die Frühphase nach einem Infarkt ereignis charakteristisch und beeinflusst vor allem den akuten Krankheitsverlauf, bei fehlender Behandlung rücken jedoch auch kognitive Symptome in den Vordergrund, die bei Persistenz ein negatives Langzeitoutcome begünstigen. Diesbezüglich ist vorstellbar, dass den somatischen Symptomen einer Depression entweder direkte kardiovaskuläre Korrelate entsprechen oder ein gemeinsamer Verursacher existiert, während kognitive Symptome negative Gesundheitsfolgen eher über die Verhaltensebene herbeiführen. (Ormel & de Jonge, 2011) Teilweise wird allein den somatischen Symptomen wie Schlafstörungen, Erschöpfung sowie Appetitlosigkeit ein prädiktiver Wert zugesprochen, während dies für die typischen kognitiven Symptome wie z. B. Hoffnungslosigkeit verneint wird (Hoen et al., 2010; Linke et al., 2009). Dies veranlasste einige Autoren zu der These, dass eine antidepressive Therapie bei Patienten nach Myokardinfarkt besonders auf die somatischen Symptome ausgerichtet sein sollte (Martens, Hoen, Mittelhaeuser, de Jonge, & Denollet, 2010). Bei aufgrund einer KHK stationär aufgenommenen Patienten lassen sich in der Literatur Prävalenzen von 69 % für Fatigue, 55 % für Schlafstörungen, 45 % für Appetitlosigkeit und 35 % für Dysphorie finden, während Schuldgefühle nur bei 25 % und Suizidgedanken bei 9 % der untersuchten Patienten vorlagen (McGuire, Eastwood, Hays, Macabasco-O'Connell, & Doering, 2014). Es bleibt also zu beachten, dass die depressive Störung sich bei KHK-Patienten besonders in der Frühphase oft untypisch präsentieren kann, somit schwerer zu erkennen ist und oftmals nicht adäquat therapiert wird (Vieweg et al., 2006). Es ist deswegen von mehreren Autoren auf die dringende Therapiebedürftigkeit depressiver Symptome bei Patienten nach Myokardinfarkt hingewiesen worden, da womöglich nur die unbehandelte Depression zu einer Erhöhung des Mortalitätsrisikos beiträgt (Smolderen et al., 2017).

Dazu passend konnte insbesondere für chronische sowie chronisch rezidivierende Verläufe einer depressiven Störung ein negativer Zusammenhang mit der Gesamtmortalität kardiologischer Patienten belegt werden, für remittierte Zustände war dies nicht in signifikantem Ausmaß möglich (Geerlings, Beekman, Deeg, Twisk, & Van Tilburg, 2002). Auch die initiale Ausprägung der depressiven Symptome weist einen Zusammenhang mit der 5-Jahres-Prognose auf, ein höherer Score in gängigen Rating-Verfahren ist dabei mit einer erhöhten Mortalität assoziiert (Lesperance, Frasure-Smith, Talajic, & Bourassa, 2002). Bereits eine subklinische depressive Symptomatik scheint für diesen Effekt ausreichend zu sein, so genügte laut einer Untersuchung bereits in

den ersten zwei bis fünf Tagen nach Aufnahme erhobene niedrige BDI-Scores von 4 bis 9, um das Mortalitätsrisiko für Infarktpatienten signifikant zu erhöhen. Von den untersuchten Patienten verstarben außerdem in den ersten vier Monaten nach Infarktereignis 13,2 % in der Gruppe derjenigen Patienten, die einen BDI-Score ab 10 Punkten aufwiesen, verglichen mit 5,1 % bei Patienten mit BDI-Scores unter 10. Bei den über 65-Jährigen betrug die 4-Monats-Mortalität 2,6 % für Patienten mit einem BDI-Score unter 3, 17,1 % für jene mit 4 – 9 Punkten und 23,3 % bei Punktwerten ab 10 und aufwärts. (Bush et al., 2001) Auch in Langzeitstudien konnte der Schwere sowie der Dauer einer depressiven Störung ein direkter Zusammenhang mit der Gesamtmortalität zugewiesen werden, was für einen Kausalzusammenhang spricht (Schoevers et al., 2009). Ob für das Vorliegen psychotischer Symptome unabhängig vom Schweregrad der Depression eine höhere Mortalität angenommen werden kann, ist nicht eindeutig bewiesen, tendenziell ist aber von einer erhöhten Mortalität bei Vorliegen von psychotischen Symptomen auszugehen, die sich nicht allein durch eine gesteigerte Rate an Suiziden erklären lässt (Schoevers et al., 2000; Vythilingam et al., 2003).

Daneben existieren geschlechtsspezifische Unterschiede, so wiesen 48 % der im Rahmen der VIRGO-Studie untersuchten Frauen mit Myokardinfarkt eine Depression in der Vorgeschichte auf und waren damit doppelt so häufig betroffen wie männliche Patienten. Frauen entwickelten während ihres Krankenhausaufenthaltes außerdem häufiger depressive Symptome als Männer, statt 29 % waren es bei ihnen 39 %. (Smolderen et al., 2015) Frauen scheinen durch eine Depression insgesamt schwerwiegendere Auswirkungen auf ihre kardiale Grunderkrankung zu erfahren, wobei die Datenlage diesbezüglich unzureichend ist (Hayes, 2009). Geschlechtsspezifische Unterschiede bestehen jedoch auch bei den traditionellen kardiovaskulären Risikofaktoren, so scheinen sich z. B. ein Diabetes mellitus, eine arterielle Hypertonie sowie erniedrigte HDL-Spiegel bei Frauen stärker auf die Morbidität und Mortalität auszuwirken als bei Männern (Evangelista & McLaughlin, 2009). Interessanterweise scheint die durch kardiovaskuläre Erkrankungen verursachte Exzessmortalität bei depressiven Patienten allerdings bei Männern einen größeren Anteil auszumachen, als bei Frauen (Wulsin, Vaillant, & Wells, 1999).

1.3.2 Inflammatorische Mechanismen

Prinzipiell existieren zahlreiche Theorien, die sich mit möglichen Verknüpfungspunkten zwischen psychischem und somatischem System befassen und sich in unidirektionale, bidirektionale sowie aus einer gemeinsamen zugrundeliegenden Ursache entstehende Prozesse unterteilen lassen. Gerade die Tatsache, dass in der Frühphase nach einem Myokardinfarkt vorrangig somatische depressive Symptome anzutreffen sind, veranlasste mehrere Autoren zu der These, dass es sich bei diesen Symptomen um eine durch die Schwere der Grunderkrankung bedingte Erschöpfungsreaktion des Organismus handeln könnte, die durch proinflammatorische Botenstoffe im Sinne einer Schnittstelle zwischen immunologischem und zentralnervösem System vermittelt werde. (Dantzer & Kelley, 2007) Dabei ähneln die Symptome einer akuten inflamma-

torischen Reaktion sowohl bei Tieren als auch bei Menschen stark denen einer depressiven Störung, so resultierte bei einer Studie mit Mäusen eine Aktivierung des Immunsystems in Depressions-ähnlichem Verhalten (Frenois et al., 2007). Umgekehrt ließen sich bei depressiven Patienten auch ohne Vorliegen somatischer Begleiterkrankungen erhöhte Plasmaspiegel einiger Zytokine nachweisen, denen u. a. eine Auswirkung auf die Synthese von Neurotransmittern sowie auf neuroendokrine Funktionen zugeschrieben wird (Zunszain, Heggul, & Pariante, 2013).

Während die Immunantwort eines Organismus im akuten Krankheitsgeschehen mittels affektiv-vegetativen Zustandsänderungen wie Anhedonie, Inappetenz und Müdigkeit als Warnkomplex fungiert und damit ein adäquates Schonverhalten hervorrufen mag, sind bei einer langfristigen Aktivierung negative Auswirkungen möglich, wobei hier eine Analogie zur Stressantwort naheliegt und sogar direkte kausale Interaktionen zwischen inflammatorischem und HHN-System wahrscheinlich erscheinen lässt (Maes et al., 2012). Dass ein bedrohlicher Zustand im Sinne einer schweren Erkrankung sowohl zu einer Immun- wie auch einer Stressantwort führt, ist augenfällig, eine Verknüpfung der beiden Systeme erscheint in diesem Licht notwendig. Bereits 1986 konnte eine Aktivitätssteigerung des HHN-Systems bei Mäusen beobachtet werden, denen IL-1 zugeführt worden war, ein Jahr später gelang der Nachweis einer direkten Wirkung von IL-1 auf Corticotropin-releasing hormone (CRH)-sezernierende Neurone des Ncl. paraventricularis im Hypothalamus (Berkenbosch, van Oers, del Rey, Tilders, & Besedovsky, 1987; Besedovsky, del Rey, Sorkin, & Dinarello, 1986). Eine weitere Schnittstelle bildet der Metabolismus der Aminosäure Tryptophan, die u. a. die Ausgangsverbindung in der Synthese des Serotonins darstellt. In diesen Metabolismus wird über den sog. Kynurenin-Weg sowohl durch Zytokine als auch Glucocorticoide eingegriffen, wobei Störungen dieses Signalweges in Folge einer Stressantwort oder Inflammation mit depressiven Symptomen bis hin zu einer erhöhten Suizidalität verknüpft sind (Jeon & Kim, 2017). Inflammatorische Zustände sowie eine Dysfunktion des HHN-Systems wirken sich sodann über verschiedene Mechanismen auf das kardiovaskuläre Risiko aus, so wird v. a. erstgenannten nachgesagt, an vielen Prozessen beteiligt zu sein, die letztendlich zur Progression einer bestehenden Artherosklerose führen (Chrysohoou, Kollia, & Tousoulis, 2018).

1.3.3 Autonome Dysfunktion

Bei kardiovaskulär gesunden Patienten war eine autonome Dysfunktion im Sinne einer eingeschränkten Herzfrequenzvariabilität auch nach Kontrolle für die klassischen Risikofaktoren mit erhöhten Plasmaspiegeln von CRP und IL-6 assoziiert (Lampert et al., 2008), wobei der negative Einfluss einer verminderten Herzfrequenzvariabilität u. a. auf eine KHK seit längerem bekannt ist (Huikuri et al., 1999). Auch die meisten klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren sind mit einer eingeschränkten Herzfrequenzvariabilität assoziiert (Minami, Ishimitsu, & Matsuoka, 1999; Mussalo et al., 2001; Pehlivanidis et al., 2001), gleiches gilt für aktuell vorliegende depressive Symptome wie auch eine in der Vergangenheit durchlebte MDE, womöglich besteht sogar ein zugrundeliegender genetischer Pathomechanismus (Vaccarino, Lampert, et al., 2008).

Bei Patienten mit Myokardinfarkt zeigte sich ebenfalls eine mit der Depressivität assoziierte eingeschränkte Herzfrequenzvariabilität, auch nach Kontrolle für Alter, Geschlecht, Vorliegen eines Diabetes mellitus und Rauchverhalten (Carney et al., 2001). Insgesamt gelten autonomen Störungen, denen eine Überaktivität des sympathischen gegenüber dem parasympathischen Nervensystem zugrunde liegt, als risikofördernd für Arrhythmien und den plötzlichen Herztod (Glassman, 1997), ein eindeutiger Kausalzusammenhang zur depressiven Störung ist jedoch nicht belegt (Carney & Freedland, 2009). Eine MDD geht allerdings generell mit einer erhöhten sympathischen Aktivität bei gleichzeitig eingeschränkter parasympathischer Aktivität einher (Rottenberg, 2007; Veith et al., 1994), auch bei depressiven Patienten mit KHK lässt sich dementsprechend eine erhöhte Katecholaminausschüttung, z. B. gemessen im 24-Stunden-Sammelurin, feststellen (Otte, Neylan, Pipkin, Browner, & Whooley, 2005).

Zwischen HHN- und autonomem Nervensystem bestehen ebenfalls bidirektionale Einflüsse, so führte z. B. eine medikamentöse Stimulation des HHN-Systems zu einem verminderten vagalen Tonus und somit einer Einschränkung der Herzfrequenzvariabilität (Adlan et al., 2018; Agorastos et al., 2019). Passend hierzu fand sich auch eine Assoziation zwischen der sog. Cortisol-Aufwachreaktion und der Herzfrequenz sowie Herzfrequenzvariabilität (Stalder, Evans, Hucklebridge, & Clow, 2011). Eine Verknüpfung zum Immunsystem besteht in der Hinsicht, dass eine gesteigerte Aktivität des sympathischen Nervensystems in der Regel zu proinflammatorischen Effekten führt, während für den Parasympathikus gegenteilige Auswirkungen bekannt sind (Borovikova et al., 2000; Mohamed-Ali et al., 2001).

1.3.4 Metabolisches Syndrom

Metaanalysen gehen insgesamt von einem potenzierenden Effekt einer depressiven Störung auf herkömmliche kardiale Risikofaktoren aus, wobei ein direkter Einfluss auf kardiale Funktionsparameter eher verneint wird (Carney, Freedland, Miller, & Jaffe, 2002). 12 – 17 % der kardiovaskulären Erkrankungen gründen sich laut einer Übersichtsarbeit auf das Vorliegen eines metabolischen Syndroms (Ford, 2005), das dabei eine relative Risikoerhöhung von 1,78 für kardiovaskuläre Ereignisse und Todesfälle bedingt (Gami et al., 2007) und die Mortalität bei bereits vorbestehenden kardiovaskulären Krankheiten auf das Doppelte bis Vierfache erhöht (Lakka et al., 2002). Laut einer Untersuchung beträgt die Prävalenz des metabolischen Syndroms bei Patienten, die eine MDD in der Vorgeschichte aufweisen, ca. 36 % und scheint bei akut depressiv Erkrankten sogar noch höher zu liegen (Heiskanen et al., 2006). Eine Risikoerhöhung für die Entwicklung eines metabolischen Syndroms auf dem Boden einer depressiven Störung ließ sich auch in prospektiven Studien nachweisen, eingeschränkt scheint dies auch für psychosoziale Faktoren im Allgemeinen zu gelten, so z. B. für das Erleben von stressful life events im Erwachsenen- wie im Kindesalter (Danese et al., 2009; Goldbacher, Bromberger, & Matthews, 2009; Raikkonen, Matthews, & Kuller, 2007). Besonders gut belegt sind diese Effekte bei weiblichen Patienten, für Männer konnte ein Zusammenhang zwischen depressiver Störung und metabolischem Syndrom nicht immer festgestellt werden (Kinder, Carnethon, Palaniappan, King, & Fortmann, 2004;

Pulkki-Raback et al., 2009; Vanhala, Jokelainen, Keinanen-Kiukaanniemi, Kumpusalo, & Koponen, 2009). Insbesondere eine Depression mit Störung der Funktion des HHN-Systems im Sinne eines Hypercortisolismus scheint jedoch gegenüber normocortisolämischen Depressionen mit dem metabolischen Syndrom assoziiert zu sein, selbiges gilt für die melancholische Depression (Vanhala et al., 2009; Vogelzangs et al., 2007). Interessanterweise ließen sich auch unter nicht-depressiven Patienten mit metabolischem Syndrom höhere Raten an DST-Non-Suppressoren finden (Martins et al., 2017), vereinzelt wird dem HHN-System jedoch ein vom autonomen Nervensystem unabhängiger Effekt auf die Entwicklung eines metabolischen Syndroms abgesprochen (Licht et al., 2010). Alles in allem ist davon auszugehen, dass das metabolische Syndrom zwar unabhängig von sonstigen Risikofaktoren einen Zusammenhang zur depressiven Störung aufweist und zwischen psychischer wie kardiovaskulärer Ebene vermittelt, gleichzeitig allerdings nur ein geringer Teil der Assoziation zwischen Depression und kardiovaskulärem Risiko durch diesen Zusammenhang erklärt werden kann (Vaccarino, McClure, et al., 2008).

Für praktisch jede Teilkomponente des metabolischen Syndroms lässt sich eine gewisse Assoziation zur depressiven Störung finden, oft mit Bezug auf das inflammatorische bzw. das HHN-System. So wird angenommen, dass ein bei depressiven Patienten häufig vorliegendes Übergewicht über direkte hormonelle Wirkungen des Fettgewebes einen inflammatorischen Zustand befördert. (G. E. Miller, Freedland, Carney, Stetler, & Banks, 2003). Übergewicht und Adipositas sind dabei seit langer Zeit mit einer erhöhten kardiologischen Morbidität sowie genereller Mortalität assoziiert (Reis et al., 2009; Wilson, D'Agostino, Sullivan, Parise, & Kannel, 2002). Ob ein bestehendes Übergewicht umgekehrt das Risiko bzgl. der Entwicklung einer depressiven Störung erhöht, ist nicht eindeutig belegt (Atlantis & Baker, 2008; Garipey, Wang, Lesage, & Schmitz, 2010). Metaanalysen sprechen jedoch für eine bidirektionale, inzidenzsteigernde Wechselwirkung zwischen Adipositas und Depression, besonders ein starkes Übergewicht scheint die Ausbildung depressiver Symptome signifikant zu fördern (Luppino et al., 2010; Onyike, Crum, Lee, Lyketsos, & Eaton, 2003). Bei Frauen schien dieser Effekt betonter zu sein, während bei Männern sogar vereinzelt ein inverser Zusammenhang zwischen Übergewicht und Depressivität bestand (Jorm et al., 2003; Stunkard, Faith, & Allison, 2003). Auch in Hinsicht auf eine Adipositas scheint eine Aktivierung des HHN-Systems mit stärkeren Auswirkungen einherzugehen als dies bei depressiven Patienten der Fall ist, die keine Störung des HHN-Systems aufweisen, es besteht darüber hinaus eine gut belegte Assoziation zu einer vermehrten viszeralen Fettmasse (Ludescher et al., 2008; Vogelzangs & Penninx, 2007; Weber-Hamann et al., 2002).

Bei Vorliegen eines Diabetes mellitus Typ I wie auch Typ II scheint sich die Prävalenz einer depressiven Störung geschlechtsunabhängig in etwa zu verdoppeln (Anderson, Freedland, Clouse, & Lustman, 2001). Außerdem wirkt sich eine Depression negativ auf das Mortalitätsrisiko von Diabetes-Patienten aus (Katon et al., 2005). Für eine Insulinresistenz wird generell eine schwache, aber signifikante Korrelation mit dem Vor-

liegen depressiver Störungen angenommen, u. a. mit dem Bauchumfang als vermittelndem Faktor (Pearson et al., 2010; Timonen et al., 2007). Vereinzelt wurde bei depressiven Patienten aber auch eine erhöhte Insulinsensitivität beschrieben (Lawlor, Smith, & Ebrahim, 2003).

Eine depressive Störung erhöht die Wahrscheinlichkeit, dass Patienten eine arterielle Hypertonie oder Dyslipidämie entwickeln und beschleunigt auch deren Entwicklung (Davis, Fujimoto, Juarez, Hodges, & Asam, 2008), generell finden sich bei depressiven Patienten signifikant höhere Prävalenzen einer arteriellen Hypertonie (Wells, Rogers, Burnam, Greenfield, & Ware, 1991). Eine Metaanalyse spricht von der depressiven Störung als unabhängigem Risikofaktor für die Entwicklung einer Hypertonie mit einem relativen Risiko von 1,42, auch hier scheint die Schwere der depressiven Symptome mit dem Ausmaß der Risikoerhöhung zu korrelieren (Davidson, Jonas, Dixon, & Markovitz, 2000; Meng, Chen, Yang, Zheng, & Hui, 2012). Bei depressiven Patienten war ein Bluthochdruck in der Gruppe der Patienten mit HHN-Systemdysfunktion in Form einer DST-Non-Suppression signifikant häufiger zu finden als bei Patienten ohne HHN-Systemdysfunktion (Pfohl, Rederer, Coryell, & Stangl, 1991). Vereinzelt Autoren konnten jedoch keine signifikante Assoziation zwischen depressiver Störung oder Ängstlichkeit und arterieller Hypertonie finden (Shinn, Poston, Kimball, St Jeor, & Foreyt, 2001; Wiehe et al., 2006), teilweise zeigten depressive oder ängstliche Patienten sogar einen niedrigeren Blutdruck als Kontrollen (Hildrum, Romild, & Holmen, 2011; Licht et al., 2009).

Für den Lipidstoffwechsel bestehen ebenfalls widersprüchliche Daten, wobei insgesamt von einem vielfältigen Zusammenhang zur depressiven Störung, vermittelt u. a. durch das Gesundheitsverhalten und den BMI, auszugehen ist (Igna, Julkunen, Vanhanen, Keskivaara, & Verkasalo, 2008). Der Gesamtcholesterin-Serumspiegel war initial sogar als möglicher Biomarker einer MDD diskutiert, bei mangelnder Korrelation jedoch wieder verworfen worden (Oxenkrug, Branconnier, Harto-Truax, & Cole, 1983). Andere Autoren fanden bei depressiven Patienten verminderte Serumcholesterin-Level oder sogar eine inverse Korrelation zwischen kardiovaskulär risikobehafteten Lipidparametern wie niedrigem LDL- sowie hohem HDL-Spiegel und depressiven Symptomen (Olusi & Fido, 1996; Shin, Suls, & Martin, 2008). Eine ähnlich inverse Assoziation bestand bei hypercortisolämischen depressiven Patienten, nichtsdestotrotz gibt es Hinweise, dass die Therapie einer depressiven Störung einen positiven Einfluss auf das Lipidprofil ausüben könnte (Kopf et al., 2004). Zudem weisen viele Patienten mit MDD kardiovaskulär ungünstige Lipidprofile im Sinne niedriger HDL- und hoher Triglyceridspiegel auf, jedoch zeigten sich diese Ergebnisse nach statistischer Kontrolle für BMI, Substanzkonsum und bestimmte soziodemographische Faktoren nicht länger signifikant (van Reedt Dortland et al., 2010).

1.3.5 Endothel- und Thrombozytenfunktion

Daneben sind weitere Effekte zu beachten, so konnte in einer Studie neben einer höheren Inzidenz des Rauchens und eines höheren Gesamtcholesterin-Serumwertes bei

depressiven Patienten auch eine endotheliale Dysfunktion, bemessen an der sog. flow-mediated dilation, nachgewiesen werden, die sich in einer verringerten Ausschüttung des vasodilatatorisch und hinsichtlich einer Artherosklerose protektiv wirksamen Stickstoffmonoxids äußert (Ignarro, 1989; Pizzi, Manzoli, Mancini, & Costa, 2008). Teilweise scheint diese endotheliale Dysfunktion einer medikamentösen Therapie mit dem SSRI Sertralin zugänglich zu sein, wobei auch diese Effekte über Zytokine vermittelt sein könnten (Pizzi et al., 2009).

Eine weitere Schnittstelle fand sich in der Funktion der Thrombozyten, so spricht vieles für eine bei depressiven Patienten gestörte Aggregabilität der Plättchen, die u. a. durch einen Serotonin-Rezeptor vermittelt wird (Mendelson, 2000). Dabei scheint eine insgesamt erhöhte Aggregabilität vorzuliegen, die möglicherweise ebenfalls einer medikamentösen antidepressiven Therapie zugänglich sein könnte (Lederbogen et al., 2001). Eine essentielle Rolle der Thrombozyten im thrombotischen wie auch artherosklerotischen Geschehen einer KHK ist seit längerem bekannt, hier scheint chronischem Stresserleben sowie einer erhöhten Sympathikusaktivität erneut ein potenzierender Einfluss zuzukommen (Markovitz & Matthews, 1991; Munger & Hawkins, 2004; Reiningger et al., 1996). Erhöhte Serotonin-Plasmaspiegel ließen sich bei depressiven Patienten nach Myokardinfarkt im Vergleich zu nicht-depressiven Patienten auch nach Berücksichtigung der Thrombozyten-Konzentration finden, wobei eine Assoziation zwischen Serotonin-Plasmaspiegel und KHK bzw. myokardialen Ereignissen seit längerer Zeit angenommen wird (Schins et al., 2004; Vikenes, Farstad, & Nordrehaug, 1999).

1.3.6 Genetische und behaviorale Mechanismen

Ohne Zweifel spielen auch gemeinsame genetische Komponenten in der Interaktion zwischen kardiovaskulären und psychischen Erkrankungen eine Rolle, erneut liegen diesbezüglich die meisten Daten für Genloci vor, die mit immunologischen Funktionen sowie dem Serotonin-Metabolismus assoziiert sind (McCaffery et al., 2006; Nakatani et al., 2005). Insgesamt ist die Studienlage jedoch nicht eindeutig (Kendler, Gardner, Fiske, & Gatz, 2009; Scherrer et al., 2003).

Auf behavioraler Ebene existieren mehrere mit einer Depression assoziierte Faktoren, die sich ungünstig auf das kardiovaskuläre Risikoprofil auswirken, so scheinen depressive Patienten nach einem Myokardinfarkt z. B. seltener dazu in der Lage zu sein, diätetische Anpassungen durchzuführen, die einen positiven Einfluss auf das kardiovaskuläre Risikoprofil ausüben könnten (Ziegelstein et al., 2000). Sowohl depressive Störungen wie auch Ängstlichkeit waren insgesamt mit einem im Hinblick auf das kardiovaskuläre Risiko ungünstigen Lebensstil assoziiert (Bonnet et al., 2005). Eine gedrückte Stimmung sowie Antriebslosigkeit führen zu verminderter körperlicher Leistungsfähigkeit und Aktivität (Milani, Lavie, & Cassidy, 1996; Ruo, Rumsfeld, Pipkin, & Whooley, 2004), umgekehrt scheint eine niedrige körperliche Aktivität die Entwicklung depressiver Symptome zu befördern (Lampinen, Heikkinen, & Ruoppila, 2000). Depressive Patienten rauchen häufiger, ihnen fällt es außerdem schwerer, das Rauchen einzustellen (Carney, Freedland, Rich, & Jaffe, 1995). Eine generelle Non-Compliance bzw. eine verminderte Therapieadhärenz tritt bei depressiven Patienten signifikant

häufiger auf (DiMatteo, Lepper, & Croghan, 2000), was sich auch auf Patienten mit einer kardialen Grunderkrankung auswirkt, so ließ sich u. a. in einer Studie mit KHK-Patienten eine doppelt so häufig auftretende medikamentöse Non-Compliance bei den depressiven gegenüber den nicht-depressiven Patienten finden (Carney, Freedland, Eisen, Rich, & Jaffe, 1995; Gehi, Haas, Pipkin, & Whooley, 2005).

1.3.7 Diagnostische und therapeutische Konsequenzen

Trotz dieser zahlreichen Zusammenhänge bestehen weiterhin keine einheitlichen Kriterien zum Screening depressiver Störungen bei kardial erkrankten Patienten, ebenso wenig wie speziell auf kardiologische Patienten zugeschnittene antidepressive Therapieverfahren. Die genannten Forschungsergebnisse legen zwar einen Kausalzusammenhang zwischen Depression und kardiovaskulärem Risiko nahe, ohne dabei jedoch zwischen den vielfältig denkbaren Interaktionen und Ursachen klar zu differenzieren, sodass auch ein endgültiger Ausschluss möglicher Confounder bislang nicht erreicht werden konnte. Es bleibt deswegen fraglich, ob die Behandlung einer depressiven Störung z. B. nach einem myokardialen Infarktereignis sich direkt auf das kardiovaskuläre Risiko auswirkt bzw. die kardiovaskuläre Mortalität signifikant senkt (Whooley, 2006). Sertralin war bei Myokardinfarkt-Patienten zwar kardiovaskulär sicher und gut verträglich, zeigte allerdings nur eine geringe, nicht-signifikante Reduktion des Auftretens erneuter schwerer kardiovaskulärer Ereignisse (Glassman et al., 2002), in einer anderen Studie fand sich bei Patienten mit Herzversagen und Depression überhaupt keine Auswirkung einer Sertralin-Therapie auf den kardiovaskulären Zustand (O'Connor et al., 2010). Generell erwies sich eine Therapie mit SSRI jedoch auch bei Patienten mit einer KHK als wirksam gegenüber depressiven Symptomen, gleichermaßen potent schien in einer Untersuchung allerdings auch moderates Ausdauertraining zu sein (Blumenthal et al., 2012; Lesperance et al., 2007). In der bereits erwähnten ENRICHD-Studie zeigte eine Intervention mit kognitiver Verhaltenstherapie zwar eine positive Wirkung auf depressive Symptome wie auch das soziale Unterstützungsniveau, beeinflusste jedoch nicht das Auftreten erneuter kardiovaskulärer Ereignisse. Dafür war hier eine medikamentöse Therapie mit SSRI mit einer deutlichen Reduktion der Re-Infarkte sowie der kardiovaskulär bedingten Letalität verknüpft, ein Effekt, der auch nach Kontrolle für kardiovaskuläre Symptome und kardiale Risikofaktoren erhalten blieb (Berkman et al., 2003). Eine prospektive Studie hingegen fand in einem 94-monatigen Follow-up nach Durchführung einer einjährigen kognitiven Verhaltenstherapie bei infolge einer KHK stationär aufgenommenen Patienten eine 41 % niedrigere Rate an erneuten KHK-assoziierten myokardialen Ereignissen, allerdings war keine signifikante Reduktion der Gesamtmortalität zu verzeichnen (Gulliksson et al., 2011). Ähnliches gilt für eine medikamentöse Therapie sowie die Kombination aus Antidepressiva und Psychotherapie, sodass von keinem signifikanten Zusammenhang mit der Gesamtmortalität und einem allenfalls geringen Zusammenhang mit dem Wiederauftreten von KHK-assoziierten kardialen Ereignissen auszugehen ist (Rutledge, Redwine, Linke, & Mills, 2013).

Eine eindeutig signifikante und für kardiologische Patienten spezifisch wirksame antidepressive Therapie besteht also nicht, zusammengefasst genügt die Datenlage allerdings, um die Etablierung eines allgemeinen Screenings auf depressive Symptome bei kardial erkrankten Patienten zu rechtfertigen (Elderson, Smolderen, Na, & Whooley, 2011). Die Deutsche Gesellschaft für Kardiologie erkennt dementsprechend die Bedeutung psychosozialer Faktoren für das kardiovaskuläre Risiko, insbesondere bzgl. der KHK, der Herzinsuffizienz, der arteriellen Hypertonie sowie Herzrhythmusstörungen, an und legt bereits Ärzten der Primärversorgung einfache Screening-Methoden nahe. Die Therapie einer Depression solle hier in jedem Fall und, falls möglich, multimodal erfolgen, in einer Kombination aus pharmakologischen, psychologisch-psychotherapeutischen und psychosozialen Verfahren. (Albus et al., 2019)

1.4 Das Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-System

1.4.1 Stresskonzepte

Das HHN-System gilt als das neuroendokrine Hauptkorrelat des menschlichen Stress-Systems, wobei Stress zunächst als jeder Einfluss bezeichnet werden kann, der infolge eines akut bedrohlichen oder potenziell aversiven Erlebens eine Anpassungsreaktion des Organismus hervorruft, wobei die Anpassung u. a. auf behavioraler, metabolischer, neuronaler und endokriner Ebene erfolgen kann. Ein Stressor ist also ein äußerer oder innerer Reiz, der das Individuum bei der Aufrechterhaltung seines homöostatischen Gleichgewichtszustandes stört (W. B. Cannon, 1939). Die Stressantwort des Individuums dient dazu, dieses Gleichgewicht wiederherzustellen und bedient sich dafür zentraler und peripherer Mechanismen, sie kann prinzipiell adäquat, übermäßig oder unzureichend ausfallen, wobei eine dysfunktionale Stressantwort mitunter negative kurz- wie langfristige Auswirkungen auf den Organismus bedingt, während eine ideale Stressantwort entweder zur Homöostase zurückführt oder sogar die Entwicklung in einen fortgeschrittenen Zustand besser Adaptation fördert. Zur Erweiterung dieses Homöostase-Konzepts wurde der Begriff der Allostase geprägt, der eine dynamischere Interaktion zwischen Individuum und Umwelt postuliert, in Zuge derer eine stetige Anpassung des inneren Zustandes an äußere Einflüsse erfolgt und die entscheidend zur Stabilität des Gesamtorganismus beiträgt (Sterling & Eyer, 1988). Geht dieser Mechanismus fehl, entsteht eine sog. allostatische Last, ein Defizit derjenigen Energie, die nötig wäre, um einen stabilen Zustand aufrechtzuerhalten (McEwen & Stellar, 1993). Diese Last kann v. a. in chronischen Stresssituationen akkumulieren und die Funktionsweise des Organismus erheblich beeinträchtigen, was als Modell für gewisse pathogenetische Prozesse dient. (Ramsay & Woods, 2014)

Die Entwicklung des Stress-Systems ist insbesondere in utero, der frühen Kindheit wie auch der Adoleszenz besonders vulnerabel für destruktive äußere Einflüsse, die über chronische Veränderungen der Funktionsweise zur Ausbildung somatischer wie psychischer Erkrankungen beitragen (Goland et al., 1993; Suomi, 1991; Thoman, Levine, & Arnold, 1968). Entscheidend ist hierbei, dass die durch die physiologische Stressantwort bedingten Effekte allesamt nur kurzfristig einen biologisch sinnvollen Nutzen erfüllen, bei chronischer Überaktivierung jedoch schädliche Folgen nach sich ziehen,

sodass sowohl eine gestörte Basalaktivität wie auch eine übersteuerte Reaktion auf Stressoren negative Auswirkungen auf praktisch alle Komponenten des Metabolismus und des Immunsystems ausüben kann. Konkrete somatische wie psychische Pathologien akuten sowie chronischen Stresses umfassen zahlreiche Phänomene wie z. B. allergische Reaktionen, Schmerzen, die arterielle Hypertonie, das metabolische Syndrom, Erkrankungen des Gefäßsystems, Osteoporose, Schlaf- sowie Angststörungen, Psychosen und affektive Störungen. (Chrousos, 2007, 2009)

1.4.2 Funktion und Dysfunktion der Stresshormone

Glucocorticoide gehören zur Gruppe der Steroidhormone, die aus einem Gerüst von 21 Kohlenstoff-Atomen bestehen und v. a. in Mitochondrien aus Cholesterin synthetisiert werden (W. L. Miller & Auchus, 2011). Den Großteil der aus der Nebennierenrinde sezernierten Glucocorticoide bilden das Cortison und das Cortisol, wobei vor allem letzteres unter direkter Steuerung des zentralen HHN-Systems steht. Allerdings kann auch aus dem hormonell inaktiven Cortison durch die v. a. in der Leber, dem Fettgewebe und dem zentralen Nervensystem exprimierten Enzyme der 11 β -Hydroxysteroid-Dehydrogenasen Cortisol synthetisiert werden, ebenso ist der umgekehrte Weg möglich. Teilweise wird darum auch der Aktivität dieser Enzyme eine Rolle im Hormonstoffwechsel sowie der Pathogenese von Krankheiten zugesprochen (P. M. Stewart, 1998). Bei für den Organismus bedrohlichen Zuständen wie einer Hypoglykämie, Hypotonie, Hypoxie, bei Verletzungen, Schmerzen oder Entzündungen erfolgt über die Aktivierung des HHN-Systems eine erhöhte Ausschüttung von Cortisol, das in hohen Konzentrationen wiederum ein negatives Feedback auf das HHN-System ausübt und ein Überschießen der Stressantwort verhindert. Nach Ausschüttung ins Blut liegt Cortisol reversibel an Transportproteine gebunden vor, zu 90 % an Transcortin bzw. CBG, aber auch an Albumin und Erythrozyten (J. F. Dunn, Nisula, & Rodbard, 1981). Zumeist liegen dabei weniger als 5 % des Cortisols als freier, also ungebundener Anteil vor und sind biologisch wirksam. Dieses freie, nicht an Proteine gebundene Cortisol wird in der Niere aus dem Plasma filtriert und reabsorbiert, sodass letztendlich etwa 3 % des freien Cortisols unkonjugiert über den Urin ausgeschieden werden und somit ein direktes Korrelat des bioaktiven Cortisols im Blut darstellen (Loriaux, 2017). Durch ihre Lipophilie können Glucocorticoide die Zellmembran rasch durchdringen und an zytoplasmatischen Rezeptoren ihre Wirkung entfalten. Glucocorticoide binden ebenfalls mit hoher Affinität an MR, die v. a. in der Niere den Elektrolythaushalt regulieren. Um einen störenden Einfluss von Glucocorticoiden auf dieses eigentlich unter der Steuerung von Mineralocorticoiden stehende System zu verhindern, erfolgt in entsprechenden Zellen teilweise eine verstärkte Expression der 11 β -Hydroxysteroid-Dehydrogenase 2, die bei physiologischen Spiegel eine Inaktivierung des Cortisols herbeiführt. (Cain & Cidlowski, 2017; Marik & Zaloga, 2002; Remer, Maser-Gluth, & Wudy, 2008)

Die evolutionär augenfälligste Funktion von Stresshormonen ist die Aktivierung des gesamten Organismus im Sinne einer Vorbereitung auf die fight-or-flight Reaktion. Dafür ist, wie bereits erwähnt, die Bereitstellung von Energie in Form von Kohlenhydraten

und Fettsäuren im Blut notwendig, außerdem erfolgt u. a. über Katecholamine wie Adrenalin und Noradrenalin eine Erhöhung der Herzfrequenz, des Blutdrucks sowie der Atemfrequenz, während gleichzeitig zeitaufwendige sowie ressourcenintensive Körperfunktionen wie die Verdauung oder die Immunantwort in den Hintergrund rücken. Dieser Vorgang ist für die Abwehr kurzzeitiger Gefahrensituationen geeignet, als chronische Reaktion jedoch mit schwerwiegenden Folgen für den Organismus verbunden. Insbesondere die beim Menschen ausgeprägte kognitive Komponente des Stresserlebens sowie die Anforderungen einer modernen und dynamischen Umwelt begünstigen eine unnötig lange und damit maladaptive Stressreaktion, deren vollständiges Abklingen durch konstantes Auftreten neuer bzw. mangelnde Auflösung bereits vorhandener Stressoren verhindert wird. (Sapolsky, 2000)

Bereits CRH übt neben der Aktivierung des HHN-Systems eigenständige endokrine Funktionen aus, so finden sich CRH-sensitive Neurone im limbischen System, dem Thalamus, der Substantia nigra und dem Locus caeruleus, wobei z. B. letzterem eine noradrenergisch vermittelte Steuerung des Sympathikotonus sowie der Vigilanz zukommt. (A. J. Dunn & Berridge, 1990) Auch das ACTH besitzt Funktionen, die über die Ausschüttung von Cortisol hinausgehen, so wurden einerseits neurotrophe Effekte nachgewiesen, andererseits konnten im Tierexperiment auch Auswirkungen auf Verhalten, Aufmerksamkeit und Konzentration festgestellt werden (de Wied, 1990; Molle, Pietrowsky, Fehm, & Born, 1997). Cortisol selbst besitzt als Endprodukt des HHN-Systems zahlreiche metabolische Wirkungen und übt kurz-, mittel- sowie langfristige Effekte auf nahezu alle Organe des Körpers aus, es beeinflusst z. B. über das autonome Nervensystem wie auch renale Mechanismen den Elektrolythaushalt, Blutdruck sowie die neuromuskuläre Erregbarkeit. Cortisol kann dabei über die Bindung an GR bzw. eine Veränderung des Kationen-Transportes über die Zellmembran eine direkte, schnelle Wirkung innerhalb von Sekunden bis Minuten erzielen, aber auch über die Beeinflussung der Transkription von Genabschnitten noch lange nach Sekretionsende anhaltende Effekte ausüben. (Cain & Cidlowski, 2017; Remer et al., 2008)

Namensgebend für die Gruppe der Glucocorticoide ist ihr weitreichender Einfluss auf den Glucose-Stoffwechsel, so wirken sie u. a. über eine potenzierende Wirkung der Katecholamine antagonistisch gegenüber Insulin und stimulieren die Ausschüttung von Glucagon (Wise, Hendler, & Felig, 1973). Letztlich entsteht in Stresssituationen durch Lipolyse, muskuläre Glykogenolyse sowie Proteinabbau eine katabole Stoffwechsellage, was der Bereitstellung von Energiesubstraten dient. In der Leber wird die Gluconeogenese aktiviert und die Glykolyse gehemmt, außerdem wird die periphere Aufnahme von Glucose ins Fett- sowie Muskelgewebe inhibiert, während die Insulin-unabhängige zentrale Aufnahme über die Blut-Hirn-Schranke uneingeschränkt stattfinden kann, was eine Energieversorgung des Zentralnervensystems gewährleistet (Exton, 1979). Bei chronischer Glucocorticoid-Belastung kann infolge eines Überangebots an Energieträgern paradoxerweise eine Vermehrung ektooper Fettdepots, wie z. B. in der Leber und dem Muskel, aber auch dem viszeralen Fettgewebe, bis hin zu einer Adipositas resultieren. (Peckett, Wright, & Riddell, 2011)

Klassischerweise wird mit hohen peripheren Glucocorticoid-Spiegeln auch eine immunsuppressive Wirkung in Verbindung gebracht, jedoch ist die Interaktion zwischen

inflammatorischem System und dem HHN-System weitaus komplexer. Glucocorticoide besitzen eine direkte und weitreichende Wirkung auf das Immunsystem und beeinflussen die Funktion praktisch aller zellulären Komponenten der Immunantwort wie Lymphozyten, NK-Zellen, Basophile, Eosinophile, Neutrophile, Mastzellen und Makrophagen. (Bateman, Singh, Kral, & Solomon, 1989; Venihaki, Dikkes, Carrigan, & Karalis, 2001) Dabei bewirken Glucocorticoide im Allgemeinen eine Zytokin-vermittelte Hemmung der Akkumulation sowie Funktion dieser Zellen, zumeist über eine Inhibition des Transkriptionsfaktors NF- κ B (Barnes & Adcock, 1993; Barnes & Karin, 1997). Allerdings wurden dosisabhängige mitunter auch proinflammatorische Einflüsse beschrieben, z. B. in Form einer gesteigerten Expression peripherer Zytokin-Rezeptoren. (Lim, Muller, Herold, van den Brandt, & Reichardt, 2007; Wiegers & Reul, 1998) Generell sorgen Zytokine wie IL-1, IL-6 und TNF- α im Falle einer Inflammation für eine Aktivierung des HHN-Systems, welche sodann ihre immunregulative Funktion ausübt und einem Überschießen der Immunantwort entgegenwirkt (A. J. Dunn, 2000; Fauci, 1978).

Eine chronische sowie ungewöhnlich starke Aktivierung sowohl des Immunsystems als auch des HHN-Systems führen zu Veränderungen dieses bidirektionalen Feedbackmechanismus, so kann eine langanhaltende Ausschüttung von IL-6 statt einer physiologischen Aktivierung auch eine Hemmung des HHN-Systems bedingen (Mastorakos, Chrousos, & Weber, 1993; Soni et al., 1995). Eine Resistenz der GR, die sowohl durch chronischen Stress wie auch langanhaltende inflammatorische Zustände verursacht werden kann, scheint darüber hinaus ein maßgebliches Element in der Pathophysiologie depressiver Störungen darzustellen und letztendlich zu einer Dysregulation der Feedback-Mechanismen zwischen HHN- und Immunsystem zu führen (Pariante, 2017).

Das bekannteste Modell für die Folgeerscheinungen eines exzessiven und chronischen Hypercortisolismus stellt das erstmals 1912 beschriebene Cushing-Syndrom dar, das physische Manifestationen der Hypercortisolämie, wie u. a. eine arterielle Hypertonie, eine Stammfettsucht, eine proximal betonte Muskelatrophie, eine Osteoporose, einen Diabetes mellitus, aber auch affektive Störungen, kognitive Beeinträchtigungen sowie weitere endokrine und dermatologische Auffälligkeiten umfasst und z. B. durch einen Tumor der Hypophyse sowie Nebennierenrinde oder auch iatrogen verursacht werden kann (Cushing, 1912; Nieman et al., 2008; Starkman, Scheingart, & Schork, 1981).

1.4.3 Regulation des HHN-Systems

Die Effektor- und Mediatororgane des HHN-Systems sind zahlreich und erstrecken sich über alle physiologischen Kompartimente des Organismus. Neben den Primärbotenstoffen des HHN-Systems spielen weitere Zytokine, Neurotransmitter sowie Hormonsysteme eine Rolle innerhalb des Stress-Systems, dessen mögliche Zielorgane u. a. das zentrale Nervensystem, das Immunsystem, das gastrointestinale, kardiopulmonale oder endokrine System umfassen. Im zentralen Nervensystem wiederum finden bidirektionale Wechselwirkungen zwischen HHN-System, Hirnstamm und kortikalen sowie limbischen Zentren statt, so nehmen z. B. der präfrontale Cortex, die Amygdala

und der Hippocampus eine führende Rolle sowohl als Zielorgan als auch Mediator des HHN-Systems ein (Chrousos, 1995; McEwen, 2007; Sullivan & Gratton, 2002). Steuerhormon des HHN-Systems ist das CRH, ein Peptid aus 41 Aminosäuren, das im Ncl. paraventricularis des Hypothalamus produziert wird und seinen Effekt u. a. an Rezeptoren des limbischen Systems, aber auch an autonomen Nervenzentren des Sympathikus und Parasympathikus in Hirnstamm und Rückenmark ausübt (Vale, Spiess, Rivier, & Rivier, 1981). Eine Ausschüttung von CRH in den portalvenösen Hypophysenkreislauf führt zu einer Aktivierung des gesamten HHN- sowie des sympathischen Nervensystems mit anschließender Exkretion von ACTH aus dem Hypophysenvorderlappen sowie von Glucocorticoiden wie Cortisol und von Katecholaminen wie Noradrenalin aus der Nebenniere (A. J. Dunn & Berridge, 1990; Valentino, Foote, & Aston-Jones, 1983). Die Ausschüttung von CRH erfolgt dabei in Abwesenheit eines Stressors pulsatil anhand einer circadianen Rhythmik mit einem Gipfel am Morgen, wobei Amplitude sowie Frequenz der Pulse sich im Rahmen einer Stressantwort erhöhen (Engler et al., 1989). ACTH wiederum wirkt in unterschiedlicher Intensität auf die drei Zonen der Nebennierenrinde und führt zu einer Ausschüttung von Gluco- und Mineralocorticoiden sowie Androgenen. Glucocorticoide, die hauptsächlich in Form von Cortisol in der Zona fasciculata der Nebennierenrinde produziert werden, bedingen schließlich eine Vielzahl an Reaktionen und entfalten ihre Hauptwirkung an intrazellulären Rezeptoren, die über Signalkaskaden eine verringerte bzw. vermehrte Transkription bestimmter Genabschnitte und somit entsprechende Veränderungen der Proteinexpression bewirken. Schätzungsweise übt Cortisol einen pleiotropen Effekt auf bis zu 20 % der im Menschen exprimierten Gene aus (Munck, Guyre, & Holbrook, 1984), außerdem scheint jede menschliche Zelle Glucocorticoid-Rezeptoren in relevantem Ausmaß zu besitzen (Marik & Zaloga, 2002). Daneben kommt den Glucocorticoiden in Bezug auf das HHN-System ein regulatorischer Effekt zu, so fördern sie u. a. direkt am Hypothalamus wie an der Hypophyse eine Dämpfung der Hormonausschüttung und erreichen dadurch eine zeitliche Begrenzung der Stressantwort (Chrousos, 1992). Dabei spielen sowohl Glucocorticoid- als auch Mineralocorticoid-Rezeptoren (GR bzw. MR) im Hippocampus eine Rolle, die durch unterschiedliche regulatorische Mechanismen eine Balance der Stressantwort erzielen, wobei MR durch ihre höhere Affinität zu Cortisol vorrangig die niedrige, abendliche Basalaktivität und die weniger affinen GR eher die stärkere morgendliche Aktivität sowie die Stressantwort beeinflussen (Burke, Davis, Otte, & Mohr, 2005; E Ronald de Kloet, 1991).

Die Basalaktivität des HHN-Systems unterliegt einer robusten und ausgeprägten circadianen Rhythmik unter Steuerung des Ncl. supra-chiasmaticus, hinzu kommen zusätzliche ultradiane Zyklen (Kalsbeek et al., 2012; Maywood, O'Neill, Chesham, & Hastings, 2007). Lichtvermittelt erfolgt dabei eine pulsatile Ausschüttung von Vasopressin aus dem Ncl. supra-chiasmaticus mit teils hemmendem, teils stimulierendem Effekt v. a. auf den Ncl. paraventricularis (Kalsbeek, Fliers, Hofman, Swaab, & Buijs, 2010). Circadiane und ultradiane Prozesse existieren jedoch auf jeder Ebene des HHN-Systems, angefangen bei CRH über die Nebennieren bis zur Funktion der GR, sodass eine vollständige Beschreibung des komplexen und teils äußerst subtilen Zusammenspiels dieser Komponenten noch aussteht. Sowohl biologische Alterungsprozesse als auch endokrine Veränderungen können mit einer Störung der circadianen

Rhythmik einhergehen, gleiches gilt für somatische wie psychische Krankheiten. (Spiga, Walker, Terry, & Lightman, 2014) Die 24-stündige Rhythmik der Aktivität des HHN-Systems lässt sich weiter in mehrere ultradiane Oszillationszyklen von etwa einstündiger Dauer untergliedern, welche sich wiederum zu separaten Phasen zusammenfassen lassen. So konnten für die Cortisol-Ausschüttung über den Verlauf eines Schlaf-Wach-Zyklus insgesamt vier solcher unterschiedlich langer Phasen beschrieben werden, die sich aus einer vierstündigen Akrophase der stärksten Aktivität drei Stunden vor bis eine Stunde nach Erwachen, einer elfstündigen Phase sporadischer Aktivität, einer sechsstündigen Phase minimaler Aktivität vor und kurz nach Schlafbeginn mit einem Nadir um Mitternacht herum, sowie einer anschließenden ca. dreistündigen Phase rasch ansteigender, nächtlicher Sekretion zusammensetzten, wobei kein sog. steady state zu existieren scheint (Weitzman et al., 1971). Für gewöhnlich wird dabei ein Plasmaspiegel des Gesamtcortisols von 150 µg/l nicht über- und ein Spiegel von 50 µg/l nur selten unterschritten (Oster et al., 2017).

Physiologisch erfolgt die Aktivierung des HHN-Systems selbstlimitierend, so ist es Glucocorticoiden durch das Überwinden der Blut-Hirn-Schranke möglich, im Rahmen eines Feedback-Mechanismus die zentrale Hemmung des HHN-Systems herbeizuführen, indem die Ausschüttung von ACTH, CRH sowie Vasopressin verringert wird (Jones, Hillhouse, & Burden, 1977). Unter bestimmten Voraussetzungen, z. B. im Rahmen einer chronischen Aktivierung des HHN-Systems durch physische oder psychische Stressoren, kann sich jedoch auch eine Dysfunktion dieses Mechanismus entwickeln, so werden einem langanhaltenden Hypercortisolismus spezifische neurodegenerative Effekte zugeschrieben, die u. a. die Hippocampusregion betreffen, welche ihrerseits an einer Regulation des HHN-Systems beteiligt ist. (Sapolsky, 1996; Sapolsky, Krey, & McEwen, 1986)

1.4.4 Untersuchungsmethoden des HHN-Systems

Die Funktion des HHN-Systems lässt sich anhand zahlreicher Methoden evaluieren, so z. B. durch Feedback-Tests wie dem DST oder dem kombinierten Dexamethason-CRH-Test (DEX-CRH-Test), durch direkte Bestimmung des freien Cortisols im Speichel und Urin, durch Blutplasma- bzw. Serumspiegel-Bestimmungen, durch Haaranalysen, die einen zeitlichen Verlauf der Cortisol-Ausschüttung in den letzten Monaten bis Wochen ermöglichen, und letztlich durch Stress- sowie Stimulationstests wie dem CRH- und ACTH-Test oder dem Trier Social Stress Test (TSST) (Carroll, G. C. Curtis, & J. Mendels, 1976; Herane Vives et al., 2015; Heuser, Yassouridis, & Holsboer, 1994; Kirschbaum & Hellhammer, 1994; Kirschbaum, Pirke, & Hellhammer, 1993; Schlechte, Sherman, & Pfohl, 1986; Scott, 2014). Beim Dexamethason-Hemmtest, der eine führende Rolle in der Diagnostik des Cushing-Syndroms einnimmt, wird nach abendlicher oraler Einnahme von 1 – 12 mg Dexamethason mehrfach der Cortisol-Spiegel bestimmt (Crapo, 1979). Dabei ist auch der Kurztest mit einmaliger Dexamethason-Gabe von 1 mg sowie einmaliger Cortisol-Bestimmung am nächsten Morgen ein geeignetes, hoch-sensitives Screening-Verfahren für das Cushing-Syndrom (Cronin, Igoe, Duffy, Cunningham, & McKenna, 1990). Werte für den Cortisol-Plasmaspiegel von unter 50

µg/l sprechen dabei für eine adäquate Supprimierbarkeit, höhere Werte legen eine Dysfunktion des HHN-Systems, meist im Sinne einer Überaktivität nah (Carroll et al., 1981). Als weitere Screening-Methoden des Cushing-Syndroms sind auch die spät-abendliche Speichel-Messung sowie die Bestimmung des freien Cortisols im Urin etabliert, wobei einzelne Autoren dieser letztgenannten Methode in Form einer kontinuierlichen Sammlung über 24 Stunden den höchsten diagnostischen Wert zusprechen (Ceccato et al., 2015). Da diese methodische Schwierigkeiten mit sich bringt und anfällig für Störungen ist, wurde auch die Auswertung des Nachturins anhand einer morgendlichen Sammlung untersucht, da hier aufgrund der circadianen Rhythmik am ehesten eine Differenz zwischen Gesunden und Patienten anzunehmen ist (Trainer & Grossman, 1991). Dabei schien die Auswertung des zwischen 20 Uhr abends und 08 Uhr am Morgen des Folgetages gesammelten Urins insbesondere bei gleichzeitiger Berücksichtigung der Kreatinin-Ausscheidung keine falsch-negativen Befunde zu produzieren und der 24-stündigen Sammlung nicht unterlegen zu sein. (Corcuff et al., 1998) Vereinzelt wurde auch die Untersuchung eines abendlichen Spoturins mit einer Sammelphase von nur einer bis vier Stunden hinsichtlich der Diagnostik sowohl des Cushing-Syndroms als auch eines inzidentellen Nebennierenrindenadenoms untersucht und u. a. der einfachen Wiederholbarkeit wegen als geeignet befunden (Contreras, Hane, & Tyrrell, 1986; Laudat et al., 1988). Insgesamt bringt aber jede Methode spezifische Vor- und Nachteile mit sich, so scheint besonders bei Patienten mit mildem Cushing-Syndrom die Cortisol-Bestimmung im Urin oft falsch-negativ auszufallen, während die Stärken des DST vor allem in der Erkennung autonomer adrenaler Adenome liegen, sodass insgesamt je nach zu untersuchender Grunderkrankung oder bei Vorliegen einer Komorbidität Grenzfälle entstehen, die durch einen einzelnen Test nicht abgedeckt werden können. Ein Konsens bzgl. des allgemein zu bevorzugenden Testverfahrens besteht daher weiterhin nicht. (Elamin et al., 2008; Nieman et al., 2008)

Aufgrund der Komplexität der HHN-Regulation gestaltet sich eine umfassende Funktionsanalyse sowie eine adäquate Interpretation der Befunde besonders in der klinischen Praxis schwierig. Bereits die Basalaktivität des HHN-Systems in Abwesenheit von Stressoren unterliegt einer hohen individuellen, teils genetisch bedingten Variabilität, was die Etablierung allgemeingültiger Cutoff-Werte erschwert. (E. A. Young, Aggen, Prescott, & Kendler, 2000). Bei der Bestimmung des Cortisol-Spiegels im Blutplasma ist daher bspw. zu berücksichtigen, dass weder ein hoher noch ein niedriger Spiegel automatisch auf eine Störung der Funktion des HHN-Systems schließen lässt, zumal die periphere Cortisol-Konzentration auch kein direktes Korrelat der adrenalen bzw. zentralen Aktivität des HHN-Systems darstellt (Remer et al., 2008). Generell gilt, dass nur etwa die Hälfte des freien Cortisols direkt der adrenalen Sekretion zugerechnet werden kann und daher viele weitere Parameter existieren müssen, die den Serumspiegel des Cortisols beeinflussen (Purnell, Brandon, Isabelle, Loriaux, & Samuels, 2004; Remer et al., 2008). Auch zur gleichen Uhrzeit bestehen von Tag zu Tag intraindividuelle Schwankungen des Cortisol-Spiegels von bis zu 26 %, sodass eine einzelne Bestimmung als besonders fehleranfällig zu betrachten ist, zumal ge-

nerelle Uneinigkeit darüber besteht, wie viele Messungen nötig wären, um das circadiane Profil des HHN-Systems adäquat abzubilden bzw. welcher Messzeitpunkt im Falle einer einmaligen Messung am günstigsten wäre (Pritchard et al., 1998; Remer et al., 2008).

Hinzu kommt, dass eine herkömmliche Bestimmung des Cortisols im Blutplasma kaum Rückschlüsse auf den freien, bioaktiven Anteil des Cortisols zulässt (Kirschbaum & Hellhammer, 1989). Dies erklärt auch die unter gewissen Bedingungen auftretende Fehleranfälligkeit von Stimulationstests, so kann bei schwerkranken Patienten ein Mangel an Albumin sowie Corticosteroid-bindendem Globulin (CBG) eine scheinbare adrenale Insuffizienz als Reaktion auf die ACTH-Gabe vortäuschen, da mittels Bestimmung des Gesamtcortisol-Spiegels ein adäquater Anstieg des freien Cortisols bei gleichzeitig stark vermindertem gebundenem Anteil nicht detektiert werden kann (Arafah, 2006). Allerdings besteht auch bei Gesunden eine große Variabilität der CBG-Spiegel, die mit einer potenziellen Ungenauigkeit hinsichtlich der Cortisol-Messung und damit der Evaluation der Aktivität des HHN-Systems einhergeht (Dhillon et al., 2002). Eine Bestimmung der Cortisol-Konzentration im Speichel scheint hingegen gut mit dem Anteil des freien Cortisols im Blutplasma zu korrelieren und wurde auch in Studien zur Untersuchung metabolischer Parameter für verlässlich befunden (Arafah, 2006; Putignano et al., 2001). Demgegenüber besitzt die Messung von Glucocorticoid-Metaboliten im Urin über 24 Stunden spezifische Vorteile, da die erhobenen Werte sehr eng mit der tatsächlichen adrenalen Aktivität zu korrelieren scheinen. Weitere Vorteile liegen in der Non-Invasivität der Methode, die eine stressfreie Untersuchung ermöglicht, sowie der durch die zeitliche Dauer gewonnenen Robustheit des Verfahrens gegenüber kurzzeitigen Schwankungen der Aktivität des HHN-Systems oder der Konzentration von CBG. Insgesamt lässt sich die basale Aktivität des HHN-Systems anhand einer 24-stündigen Urinsammlung mit anschließender Cortisol-Messung somit gut evaluieren (Carroll, Curtis, Davies, Mendels, & Sugerman, 1976). Dabei kann weiterhin durch die differenzierende Bestimmung entweder aller Metaboliten oder allein des freien Cortisols (UFC) am unkompliziertesten zwischen der totalen adrenalen Sekretion sowie der funktionellen Aktivität des HHN-Systems in Form des freien Plasma-Cortisol-Spiegels differenziert werden. Des Weiteren scheint im 24-Stunden-Urin eine geringere tägliche Variabilität zu bestehen als bei den anderen genannten Methoden, jedoch kann eine eingeschränkte Nierenfunktion die Messung verfälschen. Der Nutzen einer Berücksichtigung des Verhältnisses von Cortisol- zu Kreatinin-Ausscheidung ist dabei nicht endgültig belegt. Allerdings gibt es Hinweise, dass eine alleinige Bestimmung des UFC ohne Berücksichtigung der Cortison-Ausscheidung aufgrund intraindividuell variabler Aktivitäten der 11β -Hydroxysteroid-Dehydrogenasen inexakt sein könnte (Issa et al., 1999). (Remer et al., 2006; Remer et al., 2008) Zu berücksichtigen bleibt ferner, dass das UFC nur einen geringen Teil der tatsächlich in der Nebennierenrinde produzierten Glucocorticoide umfasst und besonders bei Vorliegen metabolischer Auffälligkeiten seine Funktion als Korrelat der adrenalen Aktivität verlieren kann (Murphy, Okouneff, Klein, & Ngo, 1981).

Zu den jeweiligen Vor- und Nachteilen der einzelnen Methoden gesellt sich ihre geringe Vergleichbarkeit und eingeschränkte Austauschbarkeit hinzu. Bestimmte Messverfahren berücksichtigen statt der adrenalen Aktivität eher die zentrale Sensitivität der GR bzw. die periphere Verfügbarkeit von Glucocorticoiden, wobei ersteres insbesondere für Feedback-Tests wie den DST oder den DEX-CRH-Test gilt, die vorrangig Störungen der GR-Funktion in der Hypophyse abbilden und zudem noch anfällig für Beeinflussungen durch in den Glucocorticoid-Metabolismus eingreifende Medikamente sind (Leistner & Menke, 2018; Paslakis et al., 2011; Remer et al., 2008; Trainer & Grossman, 1991). UFC und Cortisol-Bestimmungen im Speichel korrelieren zwar in signifikantem Ausmaß, weisen aber insgesamt nur eine geringe Assoziation auf, obwohl beide Methoden als Korrelat des freien Cortisols im Plasma gelten, sodass einige Autoren darauf hinweisen, dass die Verfahren nicht äquivalent anwendbar seien und insbesondere der Zeitpunkt der Speichelgewinnung als ausschlaggebender Faktor Berücksichtigung finden müsse (Yehuda et al., 2003). Einzelne Studien fanden sogar überhaupt keinen Zusammenhang zwischen Cortisol-Bestimmung im Speichel und im Urin (Kathol, Poland, Stokes, & Wade, 1995). Auch zwischen der Cortisol-Bestimmung im Urin und im Serum ließen sich teils starke, teils geringe Assoziationen feststellen (Kos-Kudla, Buntner, Marek, Ostrowska, & Swietochowska, 1996; Neary, Malbon, & McKenzie, 2002).

Insgesamt hat sich nur eine kleine Anzahl an Studien mit der vergleichenden Untersuchung verschiedener Analyseverfahren im gleichen Probandenkollektiv auseinandergesetzt, nichtsdestotrotz wird bereits deutlich, dass nur die Kombination mehrerer Methoden einen adäquaten Überblick über das HHN-System ermöglicht, während einzelne Verfahren nur näherungsweise und grobe Rückschlüsse bzgl. seiner Funktion zulassen. So kann keine der genannten Methoden verlässlich einen direkten Zusammenhang zwischen empfundenem Stresslevel des Individuums, adrener Cortisol-Produktion, zentraler Aktivierung des HHN-Systems, gestörten Feedback-Mechanismen, peripherer Konzentration des freien Cortisols sowie intrazellulärer Enzymaktivität herstellen bzw. die komplexe Interaktion dieser Teilbereiche im Detail wiedergeben. Auch der kausale Zusammenhang zwischen einzelnen auffälligen Parametern und somatischen sowie psychischen Pathologien sowie die Rückführung auf eine eindeutige Ursache gelingt nicht ohne Weiteres, sodass der Auswahl des jeweiligen Verfahrens je nach Anwendungsfall eine immense Bedeutung zukommen kann, sowohl was die Planung wissenschaftlicher Studien, als auch die effiziente Anwendung im klinischen Bereich betrifft. Bei der Untersuchung depressiver Patienten ist ein entsprechender methodischer Vergleich hinsichtlich der genannten Verfahren zur Evaluation des HHN-Systems noch unzureichend erfolgt, insbesondere die Frage, welche Methode bei depressiven Patienten zum Zwecke der Untersuchung somatischer Folgeerscheinungen einer Dysfunktion des HHN-Systems am besten geeignet sein könnte, ist bislang unbeantwortet. Die Aufdeckung von Assoziationen verschiedener Pathologien mit einzelnen Parametern des HHN-Systems gelang dabei häufig nicht mit allen und auch nicht mit äquivalenten Messverfahren, was die Vergleichbarkeit und Aussagekraft der durchgeführten Studien einschränkt. So war bspw. eine verringerte Knochendichte mit einer Erhöhung des Speichel- sowie Urin-, nicht jedoch des Serum-Cortisols assoziiert (Furlan et al., 2005; Greendale, Unger, Rowe, & Seeman, 1999; Herran et al., 2000).

Ebenso wie das metabolische Syndrom bei depressiven Patienten in manchen, aber nicht allen Studien Assoziationen zu mittels Haar- und Serumanalysen festgestellten Auffälligkeiten auf (Kuehl et al., 2015; Maripuu, Wikgren, Karling, Adolfsson, & Norrback, 2016; Vogelzangs & Penninx, 2007). Während also die grundlegende Rolle der Aktivität des HHN-Systems hinsichtlich des erhöhten somatischen Risikos depressiver Patienten unbestritten ist, existiert zurzeit kein Konsens bezüglich der bevorzugt anzuwendenden Untersuchungsmethode.

1.5 Aktivierung des HHN-Systems bei depressiven Patienten

Seit einiger Zeit wird Störungen des HHN-Systems, meist in Form einer Hyperaktivität, eine Rolle in der Pathogenese der Depression zugesprochen, wobei insbesondere ein Zusammenspiel aus Hypercortisolämie, erhöhter Ausschüttung von CRH sowie ACTH, und gestörter Funktion der GR sowie MR beschrieben ist, das letztendlich in dysfunktionalen Feedback-Prozessen und daraus folgender Dysregulation des endokrinen Stress-Systems resultiert (Gold et al., 1986; Holsboer, 1999; Holsboer, Von Bardeleben, Gerken, Stalla, & Muller, 1984; Pfohl, Sherman, Schlechte, & Stone, 1985; Steckler, Holsboer, & Reul, 1999). Auffälligkeiten des HHN-Systems sind bei depressiven Patienten häufig anzutreffen, wobei nicht immer eine reine Hypercortisolämie vorliegt, sondern auch eine gestörte Antwort auf Stimulation des HHN-Systems durch CRH bzw. Suppression durch Dexamethason vorhanden sein kann. Die Wiederherstellung einer regelrechten Funktion des HHN-Systems scheint mitunter eine Voraussetzung, zumindest aber ein Anzeichen für eine erfolgreiche antidepressive Therapie zu sein, während eine Persistenz der Dysfunktion prognostisch ungünstig ist. (E. R. de Kloet, Joels, & Holsboer, 2005) Eine ausbleibende Normalisierung der Aktivität des HHN-Systems im Rahmen der Therapie ist mit einer signifikant höheren Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs assoziiert, während eine Normalisierung der Cortisol-Antwort im DEX-CRH-Test in einer Studie mit einer stabilen Remission einherging (Zobel et al., 2001). Nach Remission einer depressiven Störung zeigt sich bisweilen ein Rückgang der Dysfunktion des HHN-Systems (Scharnholtz et al., 2010), teilweise bleiben Auffälligkeiten bestehen (Salvat-Pujol et al., 2017; Vreeburg et al., 2009). Umgekehrt wie eine alleinige und direkte Therapie der Dysfunktion des HHN-Systems durch GR- sowie CRH-Antagonisten bei Patienten mit einer affektiven Störung gewisse positive Effekte u. a. auf Stimmung sowie kognitives Funktionsniveau auf, wobei die Datenlage hier insgesamt unzureichend ist (A. H. Young et al., 2004; Zobel et al., 2000).

1.5.1 Reaktion auf Suppression

Bei depressiven Patienten ist insbesondere die Reaktivität des HHN-Systems auf Stimulations- sowie Suppressionstests ausgiebig untersucht (Burke et al., 2005). Besonders Patienten mit melancholischer Depression fielen dabei mit erhöhter Cortisol-Basalsekretion sowie einer gestörten Reaktion auf den DST auf (Asnis et al., 1987;

Halbreich, Asnis, Shindldecker, Zumoff, & Nathan, 1985a). So war vor Dexamethason-Gabe bei Patienten mit einer melancholischen MDD eine erhöhte Aktivität des HHN-Systems festzustellen, die sich nach Gabe von Dexamethason nur unzureichend supprimierbar zeigte (B. J. Carroll, G. C. Curtis, & J. Mendels, 1976). Zwischenzeitlich war der DST sogar als hochspezifische diagnostische Methode für den melancholischen Subtyp der MDD im Gespräch (Carroll et al., 1981). Auch im CRH-Stimulationstest sowie dem DEX-CRH-Test zeigte sich bei depressiven Patienten eine im Vergleich zu Gesunden gestörte Antwort des HHN-Systems, wobei der DEX-CRH-Test insgesamt sensitiver, jedoch weniger spezifisch zu sein scheint als der DST (Amsterdam, Maislin, Winokur, Kling, & Gold, 1987; Antonijevic, 2008; Heuser et al., 1994). Besonders diejenigen depressiven Patienten, die melancholische oder psychotische Symptome aufweisen, sind von einer Überaktivität des HHN-Systems betroffen, sodass man in dieser Subgruppe teilweise bei fast jedem zweiten eine Non-Suppression im DST beobachten kann, während dies bei allen depressiven Patienten zusammengenommen nur bei 20 – 30 % der Fall zu sein scheint (Antonijevic, 2008; Carroll et al., 2007; Coryell, 2007).

DST-Non-Suppressoren weisen zwar häufig eine erhöhte Basalsekretion von Cortisol auf, jedoch geht eine gestörte DST-Reaktion nicht immer mit einer Hypercortisolämie einher, stattdessen findet sich eine starke Variation der Cortisol-Level innerhalb der Gruppe der Non-Suppressoren, sodass der DST alleine nicht das Vorliegen einer Hypercortisolämie beweist (Asnis et al., 1987). Eine Studie spricht den depressiven Symptomen einen geringen Einfluss von unter 20 % auf das Ergebnis des DST zu und postuliert stattdessen, dass von der Erkrankung unabhängige Faktoren wie das Alter, die individuelle Basalaktivität des HHN-Systems sowie die Bioverfügbarkeit des oral eingenommenen Dexamethason-Präparates das Ergebnis entscheidend beeinflussen, sodass von einem kumulativen Effekt ausgegangen werden sollte, der in weiteren Studien berücksichtigt werden müsse (Maes, Jacobs, Suy, Minner, & Raus, 1990). Im direkten Vergleich schreiben einzelne Autoren bzgl. der Untersuchung der Aktivität des HHN-Systems bei Patienten mit melancholischer Depression dem DST sowie einem Blutplasma-Tagesprofil der Cortisol-Sekretion eine höhere Spezifität als dem DEX-CRH-Test zu, wobei das Tagesprofil von allen Methoden die höchste Sensitivität aufweisen soll (Paslakis et al., 2011).

1.5.2 Cortisol-Basalsekretion

Eine erhöhte Cortisol-Ausschüttung über 24 Stunden ist bei depressiven Patienten anhand mehrerer Studien belegt (Halbreich et al., 1985a; Linkowski et al., 1985; Pfohl et al., 1985), teilweise ist auch eine Normalisierung nach adäquater Therapie beschrieben (Branchey, Weinberg, Branchey, Linkowski, & Mendlewicz, 1982). Auch eine vermehrte Ausscheidung von Glucocorticoid-Metaboliten über den Urin ist bei psychiatrischen Patienten seit mittlerweile 70 Jahren bekannt (Reiss, Hemphill, & et al., 1949). Bei über 40 % der depressiven Patienten zeigten sich Werte für das freie Cortisol im Urin, die mit jenen bei Patienten mit Cushing-Syndrom vergleichbar waren, ein Effekt, der sich unabhängig von Alter und Geschlecht zeigte und zudem nach Therapie rückläufig zu sein schien (B. J. Carroll, G. C. Curtis, B. M. Davies, et al., 1976). Ähnliche

Untersuchungen wurden mit Fokus auf den Plasmaspiegel und die Liquor-Konzentration durchgeführt, insbesondere die DST-Non-Suppressoren unter den depressiven Patienten wiesen dabei über 24 Stunden betrachtet Cortisol-Plasmaspiegel auf, die mit denen von Cushing-Patienten vergleichbar waren. Interessant ist hierbei, dass die Patienten mit Cushing-Syndrom im Vergleich zu Gesunden über den gesamten Tag kontinuierlich erhöhte Plasmaspiegel aufwiesen, während bei depressiven Patienten besonders abends und in den frühen Morgenstunden deutlich erhöhte Spiegel vorlagen (E. A. Young et al., 1994). Teilweise wird das Vorliegen einer Hypercortisolämie sowie circadianer Auffälligkeiten bei depressiven Patienten, die eine adäquate Suppression im DST zeigen, auch verneint. Dies erklärt, weshalb depressive Patienten im Mittel deutlich niedrigere Cortisol-Spiegel aufweisen als Patienten mit Cushing-Syndrom. (Schlechte et al., 1986) Eine Metaanalyse fand bei depressiven und nicht-depressiven Probanden jedoch ähnliche basale sowie maximale Cortisol-Spiegel und setzte den entscheidenden Unterschied der Funktion des HHN-Systems eher in der Reaktivität auf ein Stressereignis sowie der Erholungsphase nach Beseitigung des Stressors an. Depressive Patienten wiesen dabei zwar zunächst eine mäßigeren Antwort auf ein Stressereignis, dann jedoch ein deutlich verzögertes Abklingen dieser Stressantwort auf, ein Effekt, der bei älteren und schwer depressiven Patienten zusätzlich betont war. Die meisten Auffälligkeiten fanden sich außerdem bei depressiven Patienten, deren HHN-Systemaktivität am Nachmittag untersucht wurde, in Bezug auf die circadiane Rhythmik ließ sich also auch hier ein verflachtes, weniger dynamisches Muster mit fehlendem Abfall nach den Morgenstunden nachweisen. (Burke et al., 2005) Vereinzelt wird zumindest eine nächtliche Hypercortisolämie bei depressiven Patienten auch als rein akutes Geschehen betrachtet, das sich unabhängig vom Therapieverlauf normalisiert, so konnten zwanzig Wochen nach der akuten depressiven Episode weder bei vollständig noch partiell remittierten Patienten Unterschiede im Vergleich zu gesunden Kontrollen gefunden werden (Scharholz et al., 2010). Insgesamt gingen jedoch die Auffälligkeiten sowohl der ACTH- als auch der Cortisol-Ausschüttung bei den untersuchten hypercortisolämischen depressiven Patienten mit einer deutlich niedrigeren Effektstärke einher, als dies von Patienten mit Cushing-Syndrom bekannt ist. (Carroll et al., 2007)

1.5.3 Circadiane Muster

In einer Vielzahl von Studien konnte eine gestörte circadiane Rhythmik bei depressiven Patienten festgestellt werden, meist im Sinne einer Phasenverschiebung in Richtung früherer erster nächtlicher Cortisol-Sekretion, während weitere Effekte wie ein früherer Gipfel bzw. Tiefpunkt der Ausschüttung eher eine Folge steigenden Alters zu sein schienen (Halbreich, Asnis, Shindlecker, Zumoff, & Nathan, 1985b). Eine generelle Vorverschiebung der circadianen Phasen des HHN-Systems aber auch weiterer endokriner Systeme scheint bei depressiven Patienten zwar vorhanden, aber eher gering ausgeprägt zu sein (Koenigsberg et al., 2004). Psychotische Symptome sowie der Schweregrad der depressiven Störung waren mit einer gestörten circadianen Rhythmik in Form erhöhter Cortisol-Sekretion während normalerweise inaktiver Phasen sowie einem schwächer betonten Nadir assoziiert (Keller et al., 2006; Sachar et

al., 1973). Metaanalysen konnten eine verflachte Sekretionskurve von Cortisol, z. B. in Form einer geringeren Amplitude zwischen Sekretion zum Zeitpunkt des Aufwachens und des Zubettgehens sowie einer verringerten Steigung zwischen Nadir und Aufwachreaktion, mit einem generell schlechteren psychischem sowie somatischen Gesundheitszustand assoziieren (Adam et al., 2017).

Die zentrale Pulsatilität des HHN-Systems wurde bei depressiven Patienten mit widersprüchlichen Ergebnissen erforscht. So konnten manche Autoren eine im Vergleich zu Gesunden erhöhte Frequenz der pulsatilen ACTH-Exkretion feststellen (Mortola, Liu, Gillin, Rasmussen, & Yen, 1987), während andere Autoren keine Unterschiede oder sogar eine verminderte Frequenz fanden, die dafür teilweise mit einer höheren Amplitude der Cortisol-Ausschüttung einherging (Linkowski et al., 1985; E. A. Young, Carlson, & Brown, 2001). Diese höhere Amplitude wiederum war einer antidepressiven Therapie zugänglich und zeigte sich unter der Behandlung rückläufig, gleiches galt für die Normalisierung der circadianen Rhythmik des HHN-Systems im Allgemeinen (Linkowski et al., 1987). Manche Autoren führen die Überaktivität des HHN-Systems hingegen allein auf eine höherfrequente Pulsatilität von ACTH und Cortisol ohne vergrößerte Pulsamplitude zurück und fanden gleichzeitig eine bei depressiven Probanden gestörte circadiane Rhythmik im Sinne einer verkürzten Ruhephase der Cortisol-Ausschüttung (Deuschle et al., 1997). Teils zeigte sich bei depressiven Patienten eine generelle Hyperaktivität des zentralen HHN-Systems, bemessen anhand erhöhter ACTH-Sekretion, unabhängig vom peripheren Cortisol-Plasmaspiegel. Auch normocortisoläme depressive Patienten wiesen dabei gestörte Exkretionsmuster von Cortisol auf, insbesondere eine verminderte pulsatile Frequenz sowie eine kürzere Halbwertszeit des Cortisols. Bei denjenigen Patienten, die eine Hypercortisolämie aufwiesen, schien diese allerdings von der ACTH-Ausschüttung entkoppelt zu sein, es zeigte sich also eine funktionelle Autonomie der Nebennierenrinde bei intakter zentraler HHN-Systemaktivität. Hiervon waren besonders Patienten mit einer Depression vom melancholischen Typ betroffen. Passend dazu findet sich bei manchen depressiven Patienten eine transiente Hypertrophie der Nebennierenrinde, die sich nach erfolgreicher Therapie rückläufig zeigt (Rubin, Phillips, Sadow, & McCracken, 1995). Auch diese scheint sich unabhängig von der zentralen HHN-Systemaktivität auszubilden und könnte damit eine erhöhte adrenale Basalauslösung von Cortisol besonders während des Nadirs der circadianen Rhythmik repräsentieren, die nicht durch eine erhöhte Sensitivität für ACTH erklärt werden kann und auch für eine Non-Suppression im DST verantwortlich sein könnte. (Carroll et al., 2007) In der Zusammenfassung ist, trotz teils konträrer Datenlage, bei depressiven Patienten zuverlässig von einer erhöhten Cortisol-Basalsekretion auszugehen, die besonders während physiologisch inaktiver Phasen der circadianen Rhythmik betont ist, während erhöhte ACTH-Spiegel sich nicht so zuverlässig und nicht in diesem Ausmaß finden lassen (Antonijevic, 2008).

1.5.4 Ursachen und Folgen der HHN-System-Aktivierung

Insgesamt besteht also eine hohe Variabilität der Funktionsweise des HHN-Systems innerhalb der Gruppe der depressiven Patienten, so spielen Alter und Geschlecht,

Subtyp, Länge sowie Schwere der Depression, die Einnahme von Medikamenten und das Vorliegen psychiatrischer sowie somatischer Komorbidität eine Rolle, weiterhin die Art der verwendeten Methodik sowie der Zeitpunkt der Untersuchung (Burke et al., 2005; Martins et al., 2017; Seeman & Robbins, 1994).

Als Ursache für diese zahlreichen Auffälligkeiten kommen mehrere bereits angesprochene Mechanismen infrage. So sind psychosoziale Stressoren kausal mit dem Auftreten einer depressiven Episode verknüpft und wirken sich auch auf die Schwere und Prognose der Episode aus (Hammen, Davila, Brown, Ellicott, & Gitlin, 1992; Kendler, Karkowski, & Prescott, 1999; Kendler, Walters, & Kessler, 1997). Eine rasche Glucocorticoid-Ausschüttung als Reaktion auf akutes Stresserleben ist gut belegt, besonders Situationen mit unkontrollierbaren Stressoren sowie drohender sozialer Bewertung sorgten in psychologischen Testungen für eine starke und langanhaltende Ausschüttung von Stresshormonen (Dickerson & Kemeny, 2004; Schedlowski, Wiechert, Wagner, & Tewes, 1992). Während dieser Effekt akuten Stresses relativ unzweifelhaft ist, lassen sich für chronischen Stress mitunter widersprüchliche Auswirkungen auf das HHN-System feststellen, so zeigten Untersuchungen an Individuen, die über einen langen Zeitraum Belastungen ausgesetzt waren, teilweise eine erhöhte, teilweise eine verminderte Aktivität des HHN-Systems (Caplan, Cobb, & French, 1979; Ockenfels et al., 1995; Pruessner, Hellhammer, & Kirschbaum, 1999). Weiterhin sind Störungen zentralnervöser Netzwerke im limbischen System, dem Hippocampus sowie dem präfrontalen Cortex, wie sie im Rahmen einer Depression aber auch bei chronischem Stresserleben auftreten, dazu in der Lage, eine Dysfunktion des HHN-Systems zu potenzieren und aufgrund neuromodulatorischer Wirkungen der Glucocorticoide auch im Sinne eines selbstverstärkenden Mechanismus zu agieren (McEwen, 2007). Diese negative Auswirkung von Stress auf die HHN-Systemfunktion könnte dabei bereits einen pränatalen Beginn aufweisen und sich über den gesamten Lebensverlauf fortsetzen, wobei insbesondere Einflüsse in früher Kindheit und Jugend oftmals irreversible Zustände herbeiführen (Lupien, McEwen, Gunnar, & Heim, 2009). Auch Schlafstörungen, wie sie bei depressiven Patienten häufig vorliegen, können die Funktionsweise des HHN-Systems beeinträchtigen, während umgekehrt Dysfunktionen des HHN-Systems, insbesondere in Form circadianer Auffälligkeiten, zu einer Disruption des physiologischen Schlafrhythmus führen (van Dalfsen & Markus, 2018). Daneben gibt es Hinweise, dass Rauchen zu einer Hypercortisolämie und eingeschränktem Feedback des HHN-Systems, eine Nikotin-Abstinenz wiederum zur Normalisierung dieser Auffälligkeiten führen kann, was aufgrund des hohen Anteils an Rauchern auch bei depressiven Patienten einen vermittelnden bzw. potenzierenden Faktor darstellen könnte (Frederick et al., 1998; Kirschbaum, Strasburger, & Langkrar, 1993; J. N. Wilkins et al., 1982). Ferner schien bei depressiven Patienten das Behandlungssetting teilweise eine Rolle für die Aktivität des HHN-Systems zu spielen, so war in einer Studie nur bei stationären, nicht jedoch bei ambulanten Patienten eine gegenüber Gesunden signifikante Hypercortisolämie festzustellen, auch nach Kontrolle für etwaige Confounder (Maes, Calabrese, & Meltzer, 1994). Mögliche hereditäre Komponenten lassen sich u. a. in Genabschnitten finden, die für den CRH-Rezeptor oder solche Proteine kodieren, welche die GR-Sensitivität beeinflussen, auch hier wird jedoch eine Gen-Umwelt Inter-

aktion postuliert, also ein Zusammenspiel aus Polymorphismen, epigenetischen Prozessen und aversiven Erlebnissen wie bspw. Missbrauchserfahrungen in der Kindheit (Appel et al., 2011; Binder, 2009; Bradley et al., 2008). Auch zwischen Serotonin-Metabolismus und Aktivität des HHN-Systems bestehen bidirektionale Einflüsse, jedoch mit insgesamt ungeklärtem Wirkmechanismus (Porter, Gallagher, Watson, & Young, 2004).

Die Folgen einer Dysregulation des HHN-Systems sind bei depressiven Patienten am besten im Bereich der chronischen Hypercortisolämie untersucht und weisen deutliche Parallelen zum Cushing-Syndrom auf. So sind viele Pathologien, die bei Patienten mit Cushing-Syndrom vorliegen, auch bei solchen mit einer Depression zu finden, z. B. ein erhöhtes Volumen der Nebenniere, ein vermindertes Volumen des Hippocampus oder eine verringerte Knochendichte (Amsterdam, Marinelli, et al., 1987; Colla et al., 2007; Schweiger et al., 1994). Sowohl das Cushing-Syndrom als auch die MDD scheinen darüber hinaus mit einer leichten Volumenminderung der linken bzw. rechten Amygdala einherzugehen, wobei in einer Studie das Vorliegen depressiver sowie ängstlicher Symptome bei Patienten mit Cushing-Syndrom direkt und negativ mit diesem Volumen korreliert war (Hamilton, Siemer, & Gotlib, 2008; Santos et al., 2017). Weiterhin besteht bei hypercortisolämischen depressiven Patienten eine gewisse Assoziation zu erhöhter viszeraler Fettmasse und Insulinresistenz (Weber-Hamann et al., 2002), teilweise entspricht die viszerale Fettverteilung dabei dem Muster, das auch Patienten mit Cushing-Syndrom aufweisen (Ludescher et al., 2011). Besonders bei weiblichen Patienten scheint dabei eine Hypercortisolämie eher mit verringertem Gewicht und Gesamtkörperfettanteil bei Erhöhung des viszeralen Fettanteils einherzugehen, während eine Hypocortisolämie eher mit einem erhöhten Gesamtkörperfettanteil bei normaler viszeraler Fettverteilung assoziiert war, was für je nach Stresslevel unterschiedliche metabolische Priorisierungen bzw. Funktionsmodi spricht (Deuschle & Gilles, 2016). Ein wesentlicher Unterschied in der Pathophysiologie des Glucocorticoid-Exzesses bei Patienten mit Cushing-Syndrom und solchen mit einer Depression besteht jedoch darin, dass bei letzteren nicht die primäre Glucocorticoid-Sekretion in der Nebenniere maßgeblich ist, sondern ein zentraler Neuropeptid-vermittelter Mechanismus besteht (E. R. de Kloet et al., 2005). Bei Cushing-Patienten wirken sich vielleicht auch deshalb spezifische Therapien des Hypercortisolismus teils früher und stärker auf die affektiven Symptome aus, als eine antidepressive Therapie, die alleine meist keine signifikanten Erfolge erzielt (Sonino & Fava, 2001).

Bemerkenswert ist allerdings, dass sich auch bei jenen depressiven Patienten, die keine Auffälligkeiten des HHN-Systems sowie des autonomen Nervensystems aufweisen, moderate metabolische Auffälligkeiten wie z. B. ein erhöhter Nüchtern-Blutzucker finden ließen, sodass ein alleiniger Einfluss des HHN-Systems unwahrscheinlich erscheint (Scharholz et al., 2014). Besonders zwischen Patienten mit melancholischen und solchen mit atypischen Symptomen bestehen deutliche Unterschiede der Funktion des HHN-Systems, so scheint bei letzteren gegenüber ersteren eine erhöhte Inzidenz des metabolischen Syndroms, v. a. im Teilbereich der Adipositas, sowie eine verstärkte Aktivität inflammatorischer Prozesse vorzuliegen, während es sich für die Hypercortisolämie umgekehrt verhält. (Penninx, Milaneschi, Lamers, & Vogelzangs,

2013) Dementsprechend gibt es Anzeichen, dass metabolische Auffälligkeiten bei Patienten mit atypischer Depression eher durch eine Hypocortisolämie verursacht sein könnten (Gold, Licinio, Wong, & Chrousos, 1995; Maripuu et al., 2016). Für diejenigen somatischen Effekte, die sich jedoch einer verstärkten Aktivität des HHN-Systems zu rechnen lassen, wird eine direkte Wirkung des freien Cortisols im Gewebe angenommen, bedingt einerseits durch eine erhöhte Sekretion, aber auch durch die gesteigerte Aktivierung der 11β -Hydroxysteroid-Dehydrogenase. Entsprechende Mechanismen konnten bspw. bereits bei der Entwicklung des metabolischen Syndroms nachgewiesen werden. (Constantinopoulos et al., 2015)

1.5.5 Kardiale Auswirkungen

Während epidemiologische Daten bzgl. der kardiovaskulären Risikoerhöhung durch depressive Störungen mittlerweile zahlreich vorliegen, ist wenig über die Pathophysiologie der zugrundeliegenden strukturellen Herzschädigung bekannt. Tierstudien konnten bei Ratten eine direkte neuroendokrin vermittelte zytotoxische Wirkung einer Stressbelastung auf Kardiomyozyten innerhalb weniger Wochen feststellen, impliziert wurden hier v. a. Einflüsse von Serotonin, Katecholaminen sowie NF- κ B (Wang et al., 2011; Xinxing et al., 2014). Ebenso wiesen solche Ratten, die über einen Zeitraum von ein bis zwei Wochen täglich Stress ausgesetzt worden waren, während einer künstlich induzierten myokardialen Ischämie-Phase sowohl größere Infarktareale als auch ein häufigeres Auftreten von Herzrhythmusstörungen auf, was für eine deutlich verstärkte Vulnerabilität gegenüber myokardialen Ereignissen insgesamt spricht (Scheuer & Mifflin, 1998). Hierbei scheint v. a. eine erhöhte Aktivität des sympathischen Nervensystems mit nachfolgender oxidativer Schädigung des Myokards verantwortlich zu sein (Mercanoglu, Safran, Uzun, & Eroglu, 2008). Artherosklerotische Plaques wiesen bei jenen Ratten, die intermittierend chronischem Stress ausgesetzt waren, eine stärkere Infiltration durch Makrophagen auf und waren zudem signifikant größer, was zu einer stärkeren Stenose der Koronararterien und damit verbunden einem vermehrten Auftreten von Myokardinfarkten führte (Roth et al., 2015). Einer Überaktivität des HHN-Systems kommt in diesem Kontext wohl v. a. ein potenzierender Effekt auf die Wirkung des autonomen Nervensystems zu, so wird über Glucocorticoide die kardiovaskuläre Sensibilität für Katecholamine erhöht (Sapolsky, Romero, & Munck, 2000), außerdem werden im Falle einer chronischen Dysfunktion des HHN-Systems normalerweise kardioprotektiv wirksame Mechanismen in ihrer Funktion gestört (Headrick et al., 2017). Auffälligkeiten des HHN-Systems waren ferner mit der Entwicklung sowie Progression einer Artherosklerose assoziiert, so wiesen bspw. KHK-Patienten flachere Cortisol-Tagesprofile auf, als Gesunde, wobei in diesem Geschehen v. a. Immunprozessen eine vermittelnde Rolle zuzukommen scheint (Nijm & Jonasson, 2009). Der Depression wird dabei insgesamt ebenfalls die Rolle eines Mediators zugesprochen. (Jokinen & Nordstrom, 2009)

Bemerkenswert ist außerdem, dass im Tiermodell auch hinsichtlich einer strukturellen Veränderung des Myokards eine Assoziation zwischen Stressbelastung und links-

ventrikulärer Hypertrophie sowie myokardialer Fibrosierung mit nachfolgender diastolischer Dysfunktion und gestörter Kontraktilität festgestellt werden konnte (Matsuura et al., 2015; Turdi, Yuan, Leedy, Wu, & Ren, 2012). Spätestens seit der Framingham Heart Study gilt die linksventrikuläre Hypertrophie als eigenständiger Risikofaktor hinsichtlich Mortalität sowie Morbidität kardiovaskulärer Erkrankungen wie der KHK, der Herzinsuffizienz, der arteriellen Verschlusskrankheit oder Schlaganfällen (Kannel, Gordon, Castelli, & Margolis, 1970). Außerdem prädisponiert sie für das Auftreten von Herz-Rhythmusstörungen sowie den plötzlichen Herztod (Haider, Larson, Benjamin, & Levy, 1998). Dabei war eine echokardiographisch diagnostizierte linksventrikuläre Hypertrophie auch nach Kontrolle für Alter, Einnahme antihypertensiver Medikation, Vorliegen eines Diabetes mellitus sowie traditioneller kardialer Risikofaktoren mit sämtlichen negativen kardiovaskulären Outcomes assoziiert. Das relative Risiko für die Entwicklung einer kardiovaskulären Erkrankung betrug bei Männern für jede Erhöhung der LVM um 50 g pro Meter Körpergröße 1,49, bei Frauen 1,57. Für die kardiovaskuläre Mortalität war ein relatives Risiko von 1,73 für Männer sowie 2,12 für Frauen zu verzeichnen, sodass der Bestimmung der LVM mittels Echokardiographie damals ein zusätzlicher Nutzen gegenüber der alleinigen Erhebung der klassischen kardialen Risikofaktoren attestiert wurde. (D. Levy, Garrison, Savage, Kannel, & Castelli, 1990) Bereits bei LVM-Werten im oberen Normbereich konnte ein Zusammenhang zu erhöhtem BMI sowie systolischem Blutdruck festgestellt werden (Lorber et al., 2003), zwischen LVM und kardiovaskulärem Risiko besteht dabei eine lineare Beziehung (de Simone, Verdecchia, Pede, Gorini, & Maggioni, 2002). Generell ist eine linksventrikuläre Hypertrophie mit höherem Alter, Übergewicht, höherem Blutdruck, eingeschränkter LVEF sowie Vorliegen einer KHK assoziiert (Daniel Levy, Murabito, Anderson, Christiansen, & Castelli, 1992). In einer Studie an asymptomatischen Probanden betrug dabei die Prävalenz der linksventrikulären Hypertrophie in der Gruppe der Normotensiven ca. 3 %, in der Gruppe der Hypertensiven ca. 13 %, andere Untersuchungen fanden bei Patienten mit primärem Bluthochdruck je nach Methode und Cutoff-Wert Prävalenzen von bis zu 70 % (Antoniucci et al., 1997; Coca et al., 1999). Weitere Assoziationen einer linksventrikulären Hypertrophie bestehen zu diabetischen Erkrankungen und dem Schlaf-Apnoe-Syndrom, wobei hier trotz prinzipiell unabhängigen Einflüssen auch eine vermittelnde Komponente des Blutdrucks plausibel erscheint (Eguchi et al., 2008; Hedner, Ejnell, & Caidahl, 1990).

Grundsätzlich kann eine Hypertrophie des Herzmuskels konzentrisch oder exzentrisch erfolgen, außerdem existieren Mischformen sowie asymmetrische Veränderungen. Während bei vermehrter Volumenbelastung des Ventrikels vorrangig eine exzentrische Hypertrophie resultiert, führt eine Druckbelastung im Regelfall zu einer konzentrischen Zunahme der Herzmuskelmasse. Physiologisch erfolgt eine Hypertrophierung der Kardiomyozyten auch während Wachstumsphasen oder einer Schwangerschaft, außerdem kann sportliche Aktivität je nach Art der Belastung sowohl exzentrische als auch konzentrische Veränderungen herbeiführen, wobei es in diesem Fall nicht zu Einschränkungen der systolischen und diastolischen linksventrikulären Funktion kommt. (Lorell & Carabello, 2000) Hinsichtlich der LVM ist zu beachten, dass sie eine Abhängigkeit von Geschlecht sowie Körperoberfläche aufweist, weswegen im Rahmen einer LVM-Bestimmung eine Indexierung auf die Körperoberfläche bzw. die Körpergröße

vonnöten ist, wobei in der Literatur verschiedene Indizes diskutiert werden und auch in klinischen Studien Verwendung finden. (Chirinos et al., 2010) Bzgl. der Messmethode konnte eine starke Korrelation zwischen zweidimensionaler Echokardiographie und kardialer Magnetresonanztomographie nachgewiesen werden (Armstrong et al., 2014), ungeachtet dessen ist die Bestimmung der LVM mittels kardialer Magnetresonanztomographie heutzutage als Goldstandard anzusehen (Myerson, Bellenger, & Pennell, 2002). Trotz dieser Überlegenheit der Magnetresonanztomographie kommt der Echokardiographie jedoch insbesondere durch ihre langjährige Verwendung und unkomplizierte Einsetzbarkeit weiterhin ein bedeutender Stellenwert zu (Gidding, 2010), besonders bei Patienten mit arterieller Hypertension ist die regelmäßige echokardiographische Untersuchung der LVM etabliert und als reliabel hinsichtlich der Prädiktion kardiovaskulärer Events zu betrachten (Verdecchia et al., 2001). (Armstrong et al., 2012)

Die Entwicklung einer arteriellen Hypertonie im Rahmen einer Therapie mit Glucocorticoiden ist als unerwünschte Arzneimittelwirkung bekannt und wird hinsichtlich einer potenziellen Steigerung des kardiovaskulären Risikos durch Steroide als hauptverantwortlich angesehen (Sholter & Armstrong, 2000). Bei oraler Gabe von Cortisol kann innerhalb von 24 Stunden ein dosisabhängiger, steigernder Effekt auf den Blutdruck festgestellt werden (Kelly, Mangos, Williamson, & Whitworth, 1998). Einer langfristigen Glucocorticoid-Therapie wird außerdem ein beschleunigender Einfluss auf artherosklerotische Prozesse nachgesagt (Nashel, 1986). Auch das Cushing-Syndrom ist mit einem erhöhten kardiovaskulären Morbiditäts- sowie Mortalitätsrisiko verknüpft (Graversen, Vestergaard, Stochholm, Gravholt, & Jorgensen, 2012). Dabei spielen insbesondere die arterielle Hypertonie sowie eine Dyslipidämie, eine Adipositas, und eine Insulinresistenz im Sinne eines metabolischen Syndroms eine führende Rolle, wobei sich einige dieser Pathologien auch nach erfolgreicher Therapie der Grunderkrankung persistent zeigen (Pivonello, Faggiano, Lombardi, & Colao, 2005). Bei erwachsenen Cushing-Patienten geht man von einer Prävalenz einer arteriellen Hypertonie von bis zu 85 % aus, wobei die Dauer der Hypercortisolämie direkt mit der Auftretenswahrscheinlichkeit der Hypertonie assoziiert zu sein scheint (Mancini, Kola, Mantero, Boscaro, & Arnaldi, 2004). In der Pathogenese dieser sekundären Form der arteriellen Hypertonie wird dabei neben Dysfunktionen des autonomen Nervensystems sowie des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems u. a. auch eine Funktionsstörung der 11 β -Hydroxysteroid-Dehydrogenase verantwortlich gemacht (Walker, Stewart, Shackleton, Padfield, & Edwards, 1993). Neben vaskulären und linksventrikulären Funktionseinschränkungen sind bei Patienten mit Cushing-Syndrom darüber hinaus strukturelle Auffälligkeiten des Herzens, v. a. in Form einer linksventrikulären Hypertrophie auf dem Bodes eines konzentrischen Remodelings zu finden (Muiesan et al., 2003). Diese Effekte scheinen teilweise auch Blutdruck-unabhängig vermittelt zu werden, sodass ein direkter kardiotoxischer Effekt der Glucocorticoide diskutiert wird (Mihailidou, Loan Le, Mardini, & Funder, 2009). (Isidori et al., 2015)

Es liegt nahe, dass ähnliche kardiovaskuläre Auffälligkeiten auch bei depressiven Patienten mit Dysfunktionen des HHN-Systems vorliegen könnten, bspw. geht auch in

diesem Kollektiv eine DST-Non-Suppression mit einer signifikant höheren Rate an Hypertonien einher (Pfohl et al., 1991). Im Rahmen einer Pilotstudie konnte zudem an einer kleinen Population depressiver Patienten, die eine Hypercortisolämie bzw. Non-Suppression im DST aufwies, mittels kardialer Magnetresonanztomographie eine erhebliche und signifikante linksventrikuläre Hypertrophie im Vergleich zu gesunden Kontrollen gezeigt werden, was auch nach Kontrolle für Alter und BMI bestehen blieb (Gilles et al., 2014).

1.6 Hypothesen

Aus dem Genannten ergeben sich für die vorliegende Arbeit die folgenden Hypothesen:

1. Die Aktivierung des HHN-Systems bei depressiven Patienten ist mit einer signifikanten linksventrikulären Hypertrophie assoziiert, was die Erhöhung des kardiovaskulären Risikos depressiver Patienten teilweise erklären könnte. Dabei sind Patienten mit einer Non-Suppressionsreaktion auf Dexamethason häufiger betroffen als solche mit ungestörter Suppressionsreaktion.
2. Die Methoden zur Untersuchung des HHN-Systems korrelieren in unterschiedlichem Ausmaß mit der linksventrikulären Masse sowie weiteren somatischen Parametern depressiver Patienten. Eine oder die Kombination verschiedener Methoden wird sich anhand der Studienergebnisse sowie der spezifischen methodischen Vor- und Nachteile als besonders geeignet erweisen, um in klinischen Studien depressiven Probanden bzgl. somatischer Parameter zu untersuchen.

2 MATERIAL UND METHODEN

2.1 Studiendesign

Die dieser Arbeit zugrundeliegenden Daten wurden im Rahmen der STRESSD HEART-Studie (Stress, Depression und Herzmuskelmasse) am Zentralinstitut für Seelische Gesundheit in Mannheim im Zeitraum zwischen Juni 2015 und November 2017 erhoben. Insgesamt nahmen 59 Probanden an der Studie teil, wobei zwei Dropouts zu verzeichnen waren, sodass letztendlich 57 eingeschlossene Probanden verblieben. Die Studie erhielt eine Genehmigung durch das Votum der Ethikkommission II der Medizinischen Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg. Die Aufklärung der Probanden erfolgte mündlich und schriftlich durch den behandelnden oder leitenden Stationsarzt, wobei die Einwilligung der Probanden schriftlich dokumentiert wurde.

Die Diagnostik sowie psychopathologische Befunderhebung erfolgte am Aufnahme-tag mittels Anamnesegespräch sowie Selbst- und Fremdrating (BDI bzw. HDRS) zur Bestimmung des Schweregrades der depressiven Episode. Aufnahmegrund der Patienten war in den meisten Fällen die Therapieresistenz einer rezidivierend depressiven Störung, sechs von ihnen wiesen jedoch eine zugrundeliegende bipolare Störung auf. Die Evaluation des HHN-Systems wurde innerhalb der ersten Woche nach Aufnahme durchgeführt, die Echokardiographie erfolgte im weiteren Verlauf des stationären Aufenthaltes. Die bestehende Medikation der Patienten wurde während dieses Zeitraumes fortgeführt und umfasste u. a. SSRI (z. B. Escitalopram, Sertralin, Paroxetin), selektive Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (z. B. Venlafaxin), Vortioxetin, Mirtazapin und, in wenigen Fällen, Substanzen zur Augmentation (z. B. antipsychotische Medikation wie Quetiapin oder Olanzapin) sowie Phasenprophylaktika (Lithium und Valproat). Mit der Ausnahme von Lorazepam und Zolpidem war keine zusätzliche psychotrope Medikation erlaubt. Zur Untersuchung eventueller epigenetischer Einflüsse wurden Probanden nach ihrem Geburtsgewicht sowie anhand des Childhood Trauma Questionnaire befragt.

Tab. 3 Studienprotokoll

Tag 1	Anamnese, psychopathologische Befunderhebung, körperliche Untersuchung
Tag 2	Abendliches Speichel-Cortisol um 22 Uhr, Nachturin 22 – 08 Uhr
Tag 3	Dexamethason-Kurztest mit 1 mg um 23 Uhr
Tag 4	morgendliche Blutentnahme sowie Speichel-Cortisol nach DST um 09 Uhr
Tag 5	Echokardiographie

2.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Eingeschlossen wurden stationäre Patienten im Alter von mindestens 18 Jahren, bei denen nach DSM-IV-Klassifikation eine MDE vorlag und die im Rating mittels HDRS17 mindestens 18 Punkte erreichten, was einer zumindest mittelschweren depressiven Symptomatik entspricht.

Ausschlusskriterien waren das Vorliegen eines / einer:

- unbehandelten Bluthochdrucks
- manifesten koronaren Herzerkrankung
- stattgehabtem Myokardinfarkt oder Schlaganfall
- zum Aufnahmezeitpunkt laufenden Therapie mit Glucocorticoiden
- endokrinologischen Störung
- manifesten Abhängigkeitserkrankung
- fortbestehenden Substanzmissbrauchs
- akuten Suizidalität
- Demenz
- mangelnden Einwilligungsfähigkeit
- gesetzlichen Betreuung oder Unterbringung
- Schwangerschaft

2.1.2 Anthropometrie

Bei allen Probanden wurden Körpergröße und -gewicht, Bauchumfang, Herzfrequenz sowie der Blutdruck bestimmt. Die Herzfrequenz wurde manuell unter Ruhebedingungen beim sitzenden Patienten gemessen. Der Blutdruck wurde zweimalig im Sitzen gemessen, zunächst bei Aufnahme direkt nach Bestimmung der Herzfrequenz, und ein zweites Mal vor Durchführung der Echokardiographie nach einer Ruhephase von 5 Minuten. Der aus beiden Messungen gebildete Mittelwert fand in der Auswertung Verwendung. Das Körpergewicht wurde morgens in nüchternem Zustand bestimmt, die verwendete Waage wies dabei eine Genauigkeit von 0,1 kg auf. Die Körpergröße sowie der Bauchumfang wurden mit einem Maßband bestimmt, dessen Genauigkeit 0,1 cm betrug. Der Bauchumfang wurde dabei in der Mitte zwischen unterem Rippenbogen und Crista iliaca gemessen.

2.1.3 Evaluation des HHN-Systems

Die Aktivität des HHN-Systems der Patienten wurde mittels nächtlicher Urinsammlung, zweimaliger Messung der Cortisol-Konzentration im Speichel sowie Durchführung eines DST mit anschließender Blutentnahme untersucht. Der Urin wurde zwischen 22 und 08 Uhr gesammelt, das Volumen dokumentiert und eine Probe von 10 ml unverzüglich bei einer Temperatur von $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ eingefroren. Die nächtliche totale Cortisol-Ausscheidung wurde durch Multiplikation des Urin-Gesamtvolumens mit der Cortisol-Konzentration errechnet. Speichelproben wurden mit Hilfe einer Salivette® (Sarstedt AG & Co. KG) gesammelt, die eine chemiefreie Watterolle enthielt. Die Probanden waren im Vorfeld der Untersuchung über die Einhaltung der nötigen Vorsichtsmaßnahmen bzgl. Nahrungsaufnahme, Zahnpflege und Rauchverhalten informiert worden. Die Speichelproben wurden ebenfalls bei einer Temperatur von $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ gelagert. Nach dem Auftauen erfolgte die Zentrifugation bei 3000 Umdrehungen/min für 5 Minuten, sodass ein klarer Überstand niedriger Viskosität resultierte. Um die adäquate Repräsentation eines circadianen Zyklus des HHN-Systems zu gewährleisten, fand die erste

Probengewinnung unmittelbar vor Beginn der Urin-Sammelphase um 22 Uhr statt. Der DST wurde einen Tag später als klassischer Kurztest durchgeführt, um 23 Uhr erfolgte hierzu die orale Gabe von 1 mg Dexamethason. Am Morgen darauf wurde um 09 Uhr eine erneute Speichelprobe gewonnen und außerdem eine Blutentnahme für die Cortisol-Bestimmung im Serum durchgeführt. Die Cortisol-Konzentration im Urin wurde mittels Radioimmunoassay (Immunotech, Interassay- und Intraassay-Varianz: 5,9 % bzw. 8,0 %) bestimmt. Die Cortisol-Konzentration im Speichel wurde mittels eines Immunoassays mit zeitaufgelöster Fluoreszenz-Detektion bestimmt (unteres Detektions-Limit: 0.43 nmol/l, Interassay- sowie Intraassay-Variationskoeffizient: kleiner als 10 % über die zu erwartende Streuung der Cortisol-Spiegel). Als Non-Suppressoren wurden all jene Probanden gewertet, bei denen der Cortisol-Serumspiegel nach DST mehr als 50 µg/l betrug. 56 Urinproben, 55 abendliche Speichelproben, 54 Speichelproben nach DST sowie 41 Serumproben erwiesen sich als für die Auswertung geeignet.

2.1.4 Echokardiographie

Die LVM wurde bei allen 57 Probanden mittels Echokardiographie bestimmt, dabei wurde das Ultraschallgerät Siemens Acuson X300 verwendet. Die Untersuchung erfolgte mittels eines Phased-Array-Schallkopfes im Frequenzbereich zwischen 1,5 und 2 MHz sowohl im 2D- als auch im M-Mode-Verfahren mittels einer Anlotung in der parasternalen langen Achse. Die enddiastolischen Durchmesser des interventrikulären Septums (IVSd), des linken Ventrikels (LVEDd) sowie der hinteren Wand des linken Ventrikels (LVPWd) wurden auf Ebene der Mitralklappe gemessen. Die Messung erfolgte dabei sowohl im 2D-Verfahren als auch im M-Mode je dreimal, anschließend wurde aus allen sechs Werten der Durchschnitt gebildet. Im Falle schwieriger Schallbedingungen (z. B. infolge einer Adipositas oder schmaler Intercostalräume), die eine M-Mode-Messung im adäquaten Winkel nicht zuließen, wurde stattdessen auf den anatomischen M-Mode, eine geräteseitige Simulation des M-Modus aus 2D-Bildern, zurückgegriffen. Die Berechnung der dreidimensionalen LVM aus zweidimensionalen Messungen erfolgte nach der Devereux-Formel (s. u.) in der Konvention der American Society of Echocardiography (ASE) (Devereux et al., 1986; Lang et al., 2015).

Devereux-Formel zur Errechnung der LVM:

$$0,8 \times [1,04 \times ((LVEDd + IVSd + LVPWd)^3 - LVEDd^3)] + 0,6$$

Da die Verwendung der Devereux-Formel insbesondere bei Vorliegen einer fokalen Hypertrophie (z. B. mit septaler Betonung) oder eines Aneurysmas zu deutlichen Messungenauigkeiten führen kann, wurden entsprechende Probanden in der Auswertung nicht berücksichtigt. Aus der LVM wurde im Anschluss ein Index mit der Körperoberfläche sowie Körpergröße^{1,7} gebildet. Als Cutoff-Werte für eine Hypertrophie galten bei Männern 213 g für die LVM, 115 g/m² bei Indizierung auf die Körperoberfläche, und 81 g/m^{1,7} bei Indizierung auf die Körpergröße. Bei Frauen waren es 161 g für die LVM, 95 g/m² bei Indizierung auf die Körperoberfläche, und 60 g/m^{1,7} bei Indizierung auf die Körpergröße (Armstrong et al., 2014; Cuspidi et al., 2012). Als Indikator zur Evaluation der linksventrikulären Funktion wurde darüber hinaus im Vierkammer-Blick die sog.

Mitral annular plane systolic excursion (MAPSE) bestimmt (Matos, Kronzon, Panagopoulos, & Perk, 2012).

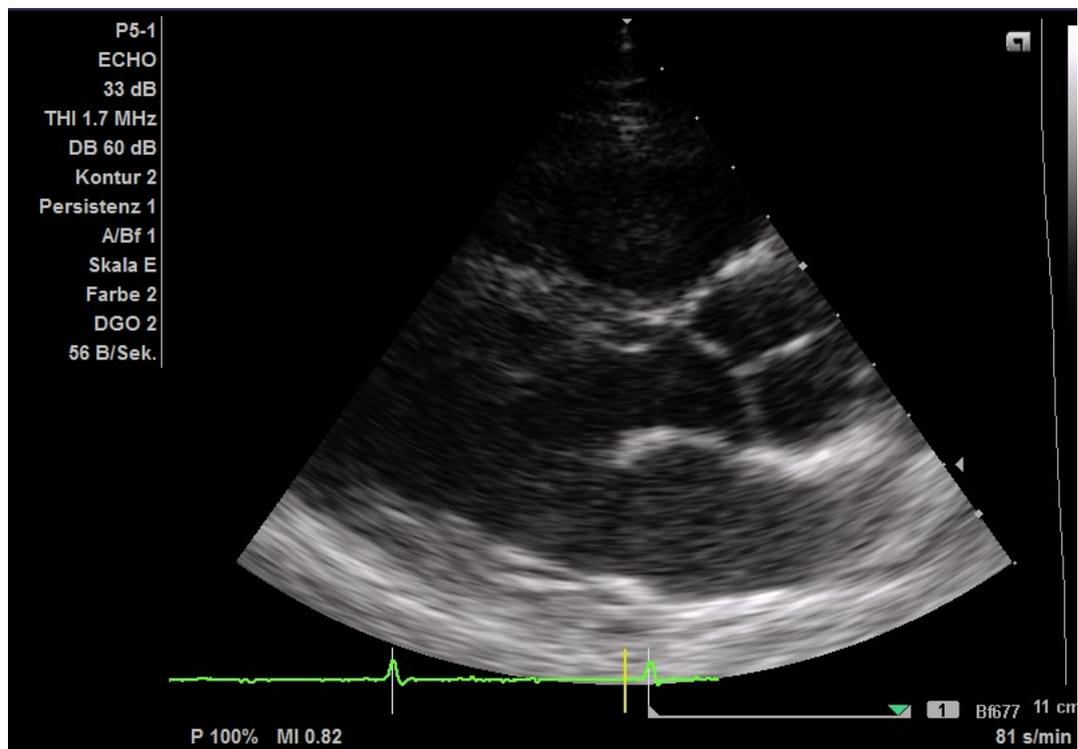


Abb. 1 Echokardiographie-Aufnahme, Anlotung: Parasternale lange Achse, Modus: 2D

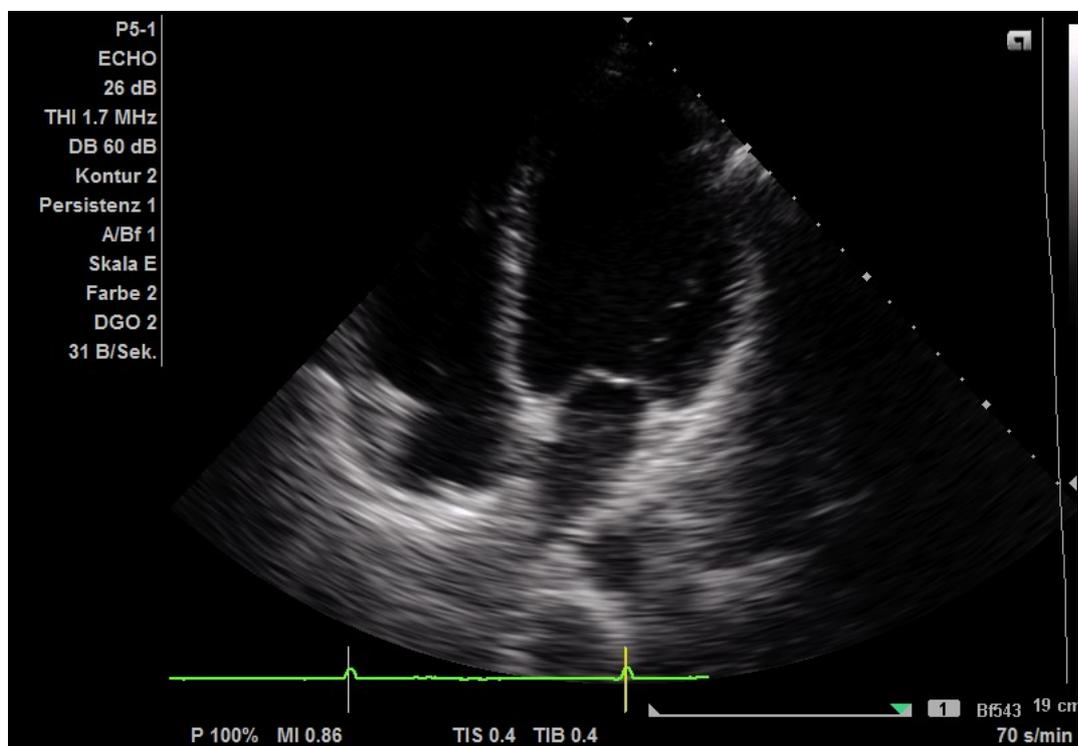


Abb. 2 Echokardiographie-Aufnahme, Anlotung: Vierkammer-Blick, Modus: 2D

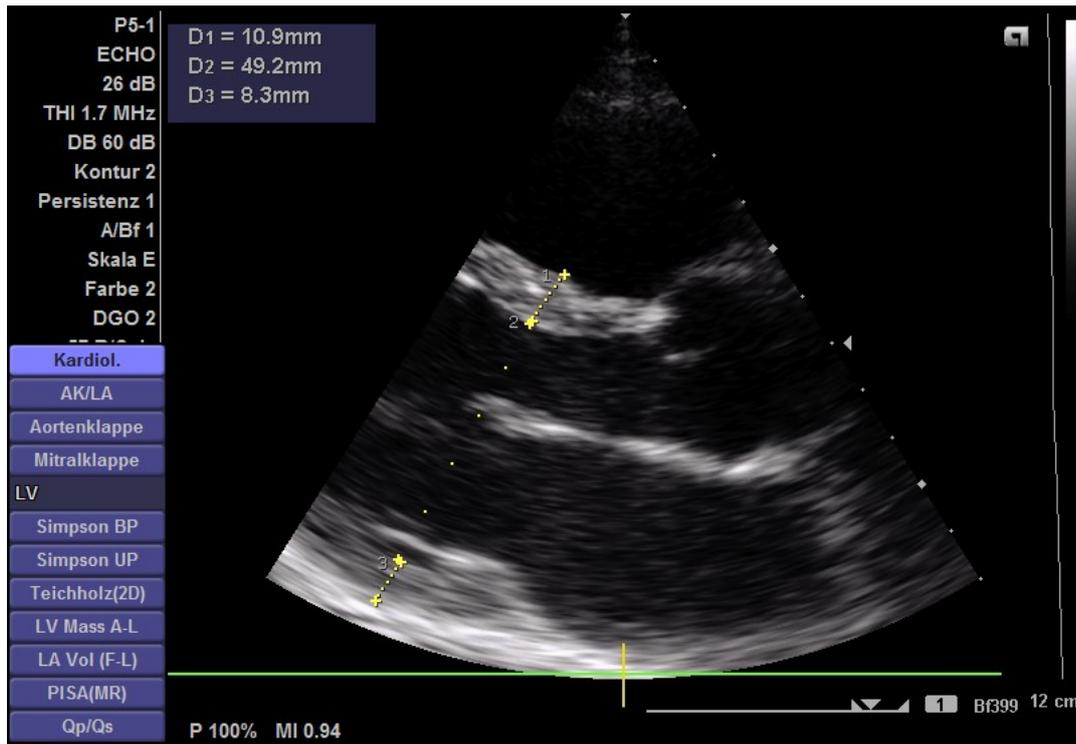


Abb. 3 Echokardiographie-Aufnahme, Anlotung: Parasternale lange Achse, Modus: 2D, Messung: D1 = IVSd, D2 = LVEDd, D3= LVPWd

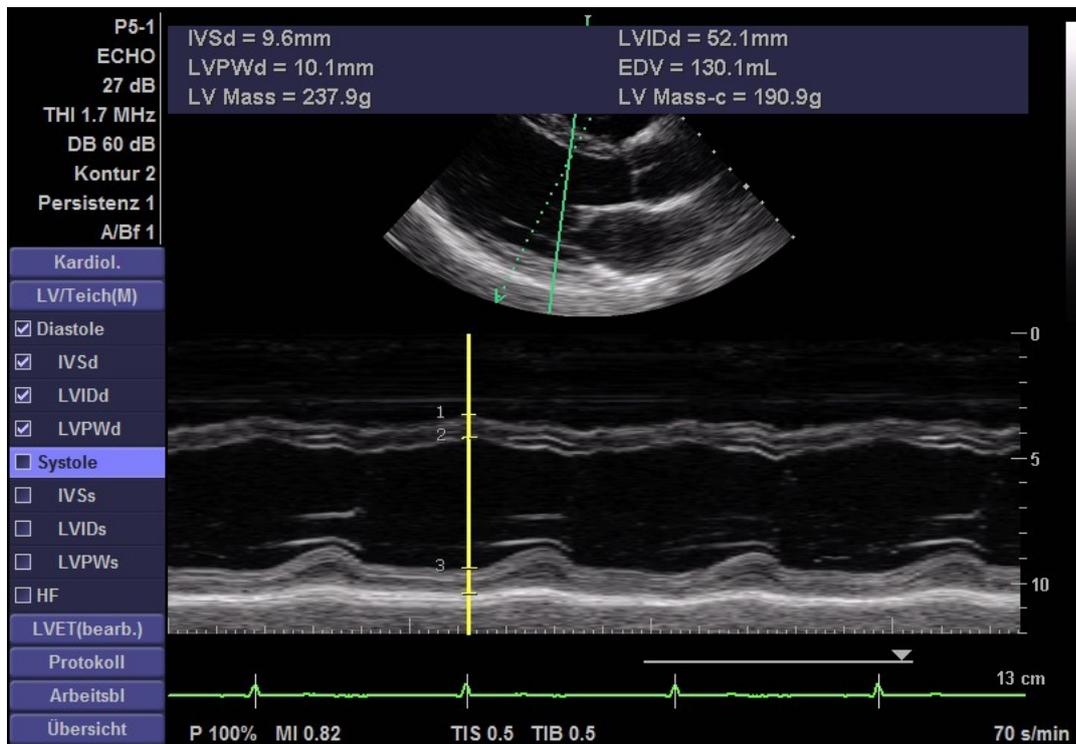


Abb. 4 Echokardiographie-Aufnahme, Anlotung: Parasternale lange Achse, Modus: anatomischer M-Mode

2.2 Statistik

Für die statistische Auswertung der erhobenen Daten wurde auf die Software SPSS Statistics (IBM) für Mac OS X sowie Windows 7 zurückgegriffen. Zunächst erfolgte die Prüfung der Variablen auf Normalverteilung mittels des Shapiro-Wilk- sowie Kolmogorov-Smirnov-Tests. Anschließend wurden Mittelwerte und Standardabweichungen berechnet und Differenzen anhand des Student's t-Test für unverbundene Stichproben sowie des Mann-Whitney-U-Tests durchgeführt. Statistische Signifikanz wurde bei einem p-Wert $\leq 0,05$ angenommen. Die Effektstärke der Gruppenunterschiede für die Merkmale Geschlecht, Subtyp der MDD, Suppressionsreaktion auf DST sowie linksventrikuläre Hypertrophie wurde mit Cohen's d angegeben. Zur Beurteilung von Korrelationen (z. B. zwischen HHN-Systemparametern und der LVM) dienten Pearson's Korrelations-Koeffizient r sowie Spearman's rho. Für signifikante Confounder (v. a. Alter und Geschlecht) wurde u. a. durch Berechnung partieller Korrelationen kontrolliert. Der Zusammenhang unabhängiger und abhängiger Variablen wurde mittels einfacher sowie multipler linearer Regression untersucht und die Effektstärke mit Cohen's f angegeben. In diesem Rahmen erfolgte ebenfalls die Durchführung eines Kruskal-Wallis-Tests sowie einer einfaktoriellen und mehrfaktoriellen univariaten Varianzanalyse (ANOVA). Post-hoc-Tests wurden mit einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 0,05 durchgeführt.

3 ERGEBNISSE

3.1 Probandenkollektiv und deskriptive Statistik

30 Probanden waren weiblich, 27 männlich. Das mittlere Alter lag bei den Probandinnen bei 41,7 Jahren, der mittlere BMI bei 25,8 kg/m² und der mittlere Bauchumfang bei 92,4 cm. Im BDI wiesen die weiblichen Probanden durchschnittlich 37,5, im HDRS17 26,1 Punkte auf. Die männlichen Probanden waren im Schnitt 38,5 Jahre alt, hatten im Mittel einen BMI von 27,5 kg/m² sowie einen Bauchumfang von 100,1 cm, und zeigten im BDI mit 32,6 und im HDRS17 mit 23,7 Punkten Depressions-typische Werte. Bei drei der Patienten war die zum Aufnahmezeitpunkt bestehende Episode die erste, 48 Patienten wiesen eine rezidivierend depressive Störung auf, sechs eine zugrundeliegende bipolare Störung mit gegenwärtig depressiver Episode. Das mittlere Erstmanifestationsalter lag bei 28,1 Jahren, die durchschnittliche Anzahl der Episoden bei 5,6, die durchschnittliche Episoden-Dauer betrug 5,5 Monate. Bei 39 der Patienten konnte das Vorliegen eines somatischen Syndroms bzw. eine Depression mit melancholischen Merkmalen festgestellt werden. Zwei Patienten wiesen bei Aufnahme psychotische Symptome auf, atypische Kriterien waren bei keinem der Patienten erfüllt. In einigen Fällen bestand eine psychiatrische Komorbidität mit Angst-, Zwangs-, oder Persönlichkeitsstörungen. Die häufigste somatische Komorbidität war eine therapierte arterielle Hypertonie, die bei sieben Probanden vorlag.

Die Parameter Alter, BMI, Bauchumfang, HDRS17, BDI, systolischer sowie diastolischer Blutdruck, Triglyceride, Gesamtcholesterin, LVM und MAPSE wiesen eine strenge Normalverteilung auf.

Tab. 4 Probandenkollektiv mit psychometrischem Rating, Anthropometrie, Labordiagnostik, Untersuchungen des HHN-Systems sowie Echokardiographie-Befunden, Daten: Mittelwert \pm Standardabweichung (SD), auf eine Nachkommastelle gerundet, * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0.001$

Parameter	Weiblich (n = 30)	Männlich (n = 27)	Gesamt (n = 57)
Alter (Jahre)	41,7 \pm 12,1	38,5 \pm 12,3	40,19 \pm 12,2
HDRS17	26,1 \pm 5,6	23,7 \pm 5,6	25,0 \pm 5,7
BDI	37,5 \pm 10,7	32,6 \pm 9,3	35,2 \pm 10,3
Jahre seit Erstmanifestation	13,3 \pm 9,9	11,6 \pm 9,8	12,5 \pm 9,8
BMI (kg/m ²)	25,8 \pm 6,2	27,5 \pm 4,7	26,6 \pm 5,5
Bauchumfang (cm)	92,4 \pm 21,2	100,1 \pm 14,0	96,1 \pm 18,3
Systolischer Blutdruck (mmHg)	117,2 \pm 14,1 *	122,6 \pm 10,8 *	119,7 \pm 12,8
Diastolischer Blutdruck (mmHg)	79,5 \pm 9,9 *	84,7 \pm 6,8 *	82,0 \pm 8,9
Plasmaglucose (mg/dl)	93,1 \pm 20,4	101,7 \pm 23,3	97,2 \pm 22,1
Triglyceride (mg/dl)	119,2 \pm 86,0 *	146,7 \pm 68,2 *	132,3 \pm 78,6
Gesamtcholesterin (mg/dl)	189,7 \pm 56,1	202,1 \pm 38,4	195,6 \pm 48,5

Urin-Cortisol-Ausscheidung (μg in 10 Stunden)	48,3 \pm 34,3 **	79,7 \pm 52,3 **	62,9 \pm 46,0
Serum-Cortisol-Spiegel nach DST ($\mu\text{g/l}$)	19,7 \pm 41,3	25,5 \pm 32,4	22,7 \pm 36,6
Speichel-Cortisol-Spiegel nach DST ($\mu\text{g/l}$)	0,3 \pm 0,6	0,5 \pm 1,0	0,4 \pm 0,8
Speichel-Cortisol-Spiegel um 22 Uhr ($\mu\text{g/l}$)	0,6 \pm 1,4	0,7 \pm 0,6	0,6 \pm 1,1
LVM (g)	139,8 \pm 29,8 ***	194,8 \pm 43,8 ***	165,9 \pm 46,0
LVM-Körperoberflächen-Index (g/m^2)	78,1 \pm 12,1 **	93,88 \pm 19,6 **	85,5 \pm 18,0
LVM-Körpergrößen-Index ($\text{g/m}^{1,7}$)	59,5 \pm 12,5 **	73,0 \pm 17,3 **	65,9 \pm 16,3
MAPSE (cm)	1,7 \pm 0,2	1,8 \pm 0,2	1,8 \pm 0,2

Tab. 5 Differenz der Mittelwerte für signifikante Unterschiede zwischen Männern und Frauen mit 95 %-Konfidenzintervall und Effektstärke (Cohen's d), n = 57

Parameter	Differenz	Konfidenzintervall	Cohen's d
Systolischer Blutdruck	5,4 mmHg	-1,2 – 12,1 mmHg	0,28
Diastolischer Blutdruck	5,2 mmHg	-0,7 – 9,7 mmHg	0,33
Triglyceride	27,5 mg/dl	13,6 – 68,5 mg/dl	0,29
Urin-Cortisol-Ausscheidung (n = 56)	31,4 μg	-7,1 – 55,6 μg	0,38
LVM	55,0 g	34,8 – 75,2 g	0,60
LVM-Körperoberflächen-Index	15,7 g/m^2	6,7 – 24,7 g/m^2	0,41
LVM-Körpergrößen-Index	13,4 $\text{g/m}^{1,7}$	5,3 – 21,5 $\text{g/m}^{1,7}$	0,40

Frauen waren im Mittel etwas schwerer erkrankt als Männer, die wiederum hinsichtlich der somatischen Merkmale im Mittel höhere Werte für Blutdruck, Laborparameter, die Menge der nächtlichen Cortisol-Ausscheidung sowie die LVM aufwiesen. Hinsichtlich des Alkoholkonsums und Rauchverhaltens bestand kein Unterschied zwischen den Geschlechtergruppen. Generell fanden sich keine Probanden mit einer auffälligen MAPSE, die auf eine gestörte systolische Ventrikelfunktion hingewiesen hätte, auch bestanden hier keine signifikanten geschlechtsspezifischen Unterschiede.

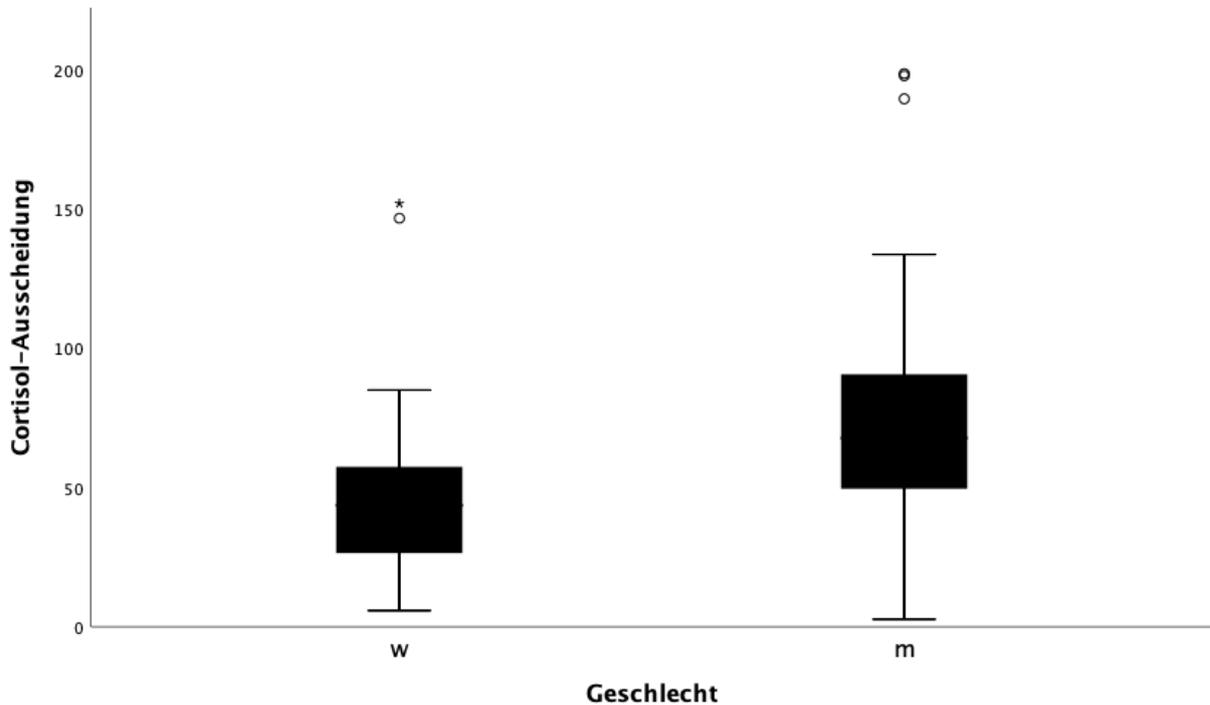


Abb. 5 Box-Whisker-Plot mit Median, oberem und unterem Quartil sowie 1,5-fachem Interquartilsabstand ($n = 57$), \circ = milde Ausreißer (1,5- bis 3-facher Interquartilsabstand), * = extreme Ausreißer (> 3 -facher Interquartilsabstand), Abszisse: w = weiblich, m = männlich, Ordinate: nächtliche Cortisol-Ausscheidung über den Urin in $\mu\text{g}/10\text{h}$

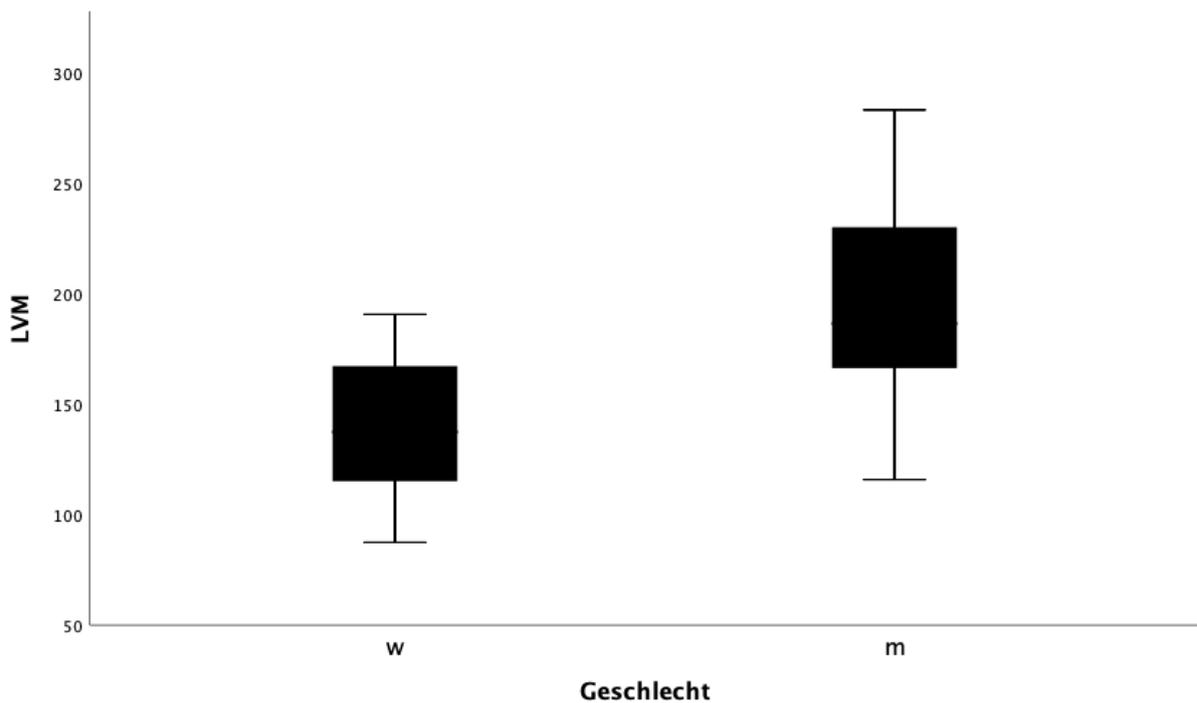


Abb. 6 Box-Whisker-Plot mit Median, oberem und unterem Quartil sowie 1,5-fachem Interquartilsabstand ($n = 57$), Abszisse: w = weiblich, m = männlich, Ordinate: LVM in g

Tab. 6 Gruppenvergleich zwischen Probanden mit einer depressiven Störung mit bzw. ohne melancholische Merkmale, Daten: Mittelwert \pm Standardabweichung (SD), auf eine Nachkommastelle gerundet, * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$

Parameter	Melancholisch (n = 39)	Nicht-melancholisch (n = 18)
Alter (Jahre)	40,9 \pm 12,3	41,4 \pm 12,5
HDRS17	27,0 \pm 5,2***	21,0 \pm 4,6***
BDI	34,8 \pm 10,5	35,3 \pm 8,8
Jahre seit Erstmanifestation	11,7 \pm 9,4	13,5 \pm 10,6
BMI (kg/m ²)	26,1 \pm 5,4	28,3 \pm 5,6
Bauchumfang (cm)	94,7 \pm 17,7	101,4 \pm 18,4
Systolischer Blutdruck (mmHg)	119,0 \pm 13,0	121,8 \pm 13,0
Diastolischer Blutdruck (mmHg)	82,2 \pm 9,6	82,5 \pm 7,0
Plasmaglucoose (mg/dl)	97,7 \pm 20,6	97,5 \pm 26,2
Triglyceride (mg/dl)	129,6 \pm 84,4	142,1 \pm 70,3
Gesamtcholesterin (mg/dl)	193,3 \pm 48,5	199,3 \pm 51,9
Urin-Cortisol-Ausscheidung (μ g in 10 Stunden)	63,4 \pm 47,1	61,2 \pm 47,2
Serum-Cortisol-Spiegel nach DST (μ g/l)	22,3 \pm 38,7	24,9 \pm 34,1
Speichel-Cortisol-Spiegel nach DST (μ g/l)	0,4 \pm 0,6	0,5 \pm 1,2
Speichel-Cortisol-Spiegel um 22 Uhr (μ g/l)	0,5 \pm 0,6	0,8 \pm 1,7
LVM (g)	168,7 \pm 47,0	161,7 \pm 45,2
LVM-Körperoberflächen-Index (g/m ²)	87,2 \pm 18,8	81,8 \pm 15,8
LVM-Körpergrößen-Index (g/m ^{1,7})	66,4 \pm 16,1	65,5 \pm 17,4
MAPSE (cm)	1,8 \pm 0,2	1,8 \pm 0,2

Für den Parameter HDRS17 betrug die Differenz der Mittelwerte zwischen melancholischem und nicht-melancholischem Subtyp 5,9 Punkte, das entsprechende 95 %-Konfidenzintervall lag im Bereich von 3,1 und 8,7, und die Effektstärke (Cohen's d) betrug 0,48. Den einzig signifikanten Unterschied in dieser Gruppe stellte somit die Schwere der depressiven Symptome dar, diese waren bei Patienten mit Vorliegen eines somatischen Syndroms stärker ausgeprägt.

Tab. 7 Gruppenvergleich zwischen DST-Non-Suppressoren und -Suppressoren, Daten: Mittelwert \pm Standardabweichung (SD), auf eine Nachkommastelle gerundet, * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$

Parameter	Suppressoren (n = 36)	Non-Suppressoren (n = 5)
Alter (Jahre)	39,3 \pm 11,8	49,2 \pm 8,2
HDRS17	25,6 \pm 5,5	23,8 \pm 8,8
BDI	34,9 \pm 11,4	33,0 \pm 9,8

Jahre seit Erstmanifestation	12,7 ± 9,8	18,8 ± 9,3
BMI (kg/m ²)	26,5 ± 4,9	27,4 ± 6,6
Bauchumfang (cm)	97,0 ± 18,4	100,4 ± 22,5
Systolischer Blutdruck (mmHg)	118,2 ± 11,3	124,0 ± 14,4
Diastolischer Blutdruck (mmHg)	81,5 ± 7,1	84,0 ± 11,9
Plasmaglukose (mg/dl)	98,6 ± 21,4	113,2 ± 42,6
Triglyceride (mg/dl)	134,1 ± 87,7	122,8 ± 75,8
Gesamtcholesterin (mg/dl)	187,6 ± 50,2	183,8 ± 35,6
Urin-Cortisol-Ausscheidung (µg in 10 Stunden)	59,9 ± 40,7 **	148,5 ± 51,2 **
Serum-Cortisol-Spiegel nach DST (µg/l)	11,1 ± 8,5 ***	109,6 ± 49,0 ***
Speichel-Cortisol-Spiegel nach DST (µg/l)	0,2 ± 0,3 **	1,4 ± 1,3 **
Speichel-Cortisol-Spiegel um 22 Uhr (µg/l)	0,5 ± 0,6	0,9 ± 0,4
LVM (g)	165,0 ± 43,4	207,8 ± 72,8
LVM-Körperoberflächen-Index (g/m ²)	84,0 ± 15,8	102,8 ± 27,7
LVM-Körpergrößen-Index (g/m ^{1,7})	64,6 ± 15,6	80,5 ± 26,6
MAPSE (cm)	1,8 ± 0,2	1,8 ± 0,2

Tab. 8 Differenz der Mittelwerte für signifikante Unterschiede zwischen DST-Non-Suppressoren und -Suppressoren mit 95 %-Konfidenzintervall und Effektstärke (Cohen's d), n = 41

Parameter	Differenz	Konfidenzintervall	Cohen's d
Urin-Cortisol-Ausscheidung	88,6 µg/l	48,1 – 129,0 µg/l	0,45
Serum-Cortisol-Spiegel nach DST	98,5 µg/l	81,4 – 115,5 µg/l	0,56
Speichel-Cortisol-Spiegel nach DST	1,17 µg/l	0,68 – 1,7 µg/l	0,49

Da in der Unterteilung in DST-Suppressoren und -Non-Suppressoren nur die Probanden Berücksichtigung fanden, bei denen ein Cortisol-Serumspiegel nach DST vorlag, fiel die Stichprobe insgesamt etwas kleiner aus. Von den fünf eindeutigen Non-Suppressoren waren vier männlich. Drei wiesen eine Depression mit melancholischen Merkmalen auf. Für einen Gruppenunterschied hinsichtlich des Parameters Alter ergab sich ein p-Wert von 0,051, hinsichtlich des abendlichen Cortisol-Spiegels im Speichel von 0,071. Für die echokardiographischen LVM-Parameter zeigte sich eine klare Tendenz, die jedoch nicht das Signifikanzniveau erreichte. Eine ähnliche Tendenz fand

sich ebenfalls für den systolischen Blutdruck. Signifikant zeigte sich jedoch der Unterschied hinsichtlich der nächtlichen Cortisol-Ausscheidung über den Urin, die bei Non-Suppressoren im Mittel doppelt so hoch war.

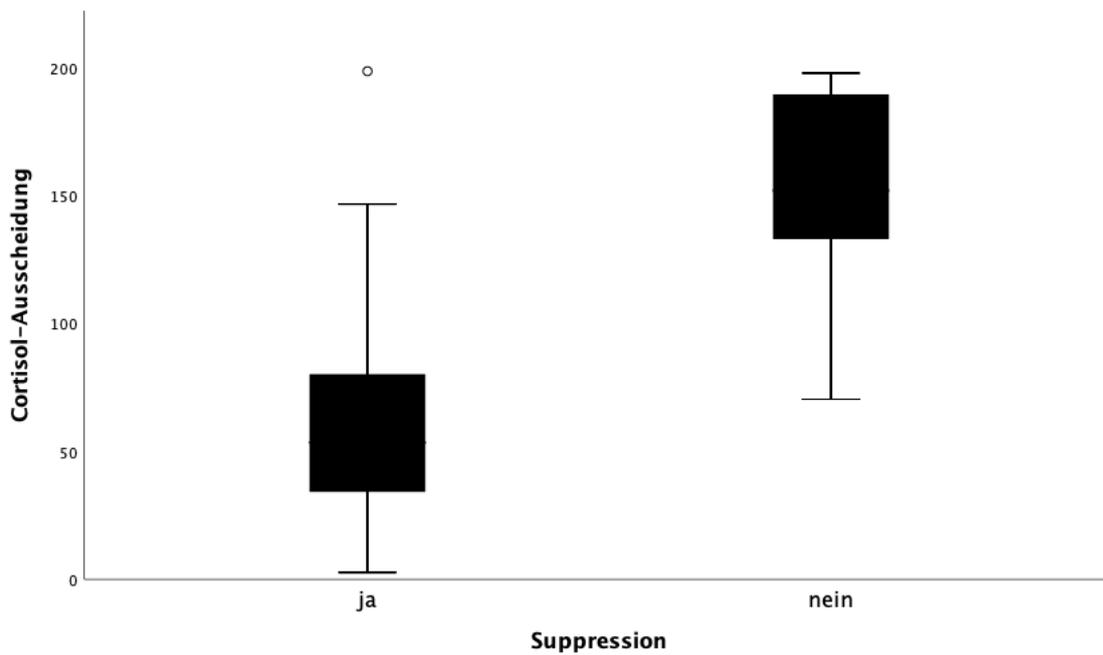


Abb. 7 Box-Whisker-Plot mit Median, oberem und unterem Quartil sowie 1,5-fachem Interquartilsabstand ($n = 41$), \circ = milde Ausreißer (1,5- bis 3-facher Interquartilsabstand), Abszisse: Suppressionsreaktion auf DST, Ordinate: nächtliche Cortisol-Ausscheidung über den Urin in $\mu\text{g}/10\text{h}$

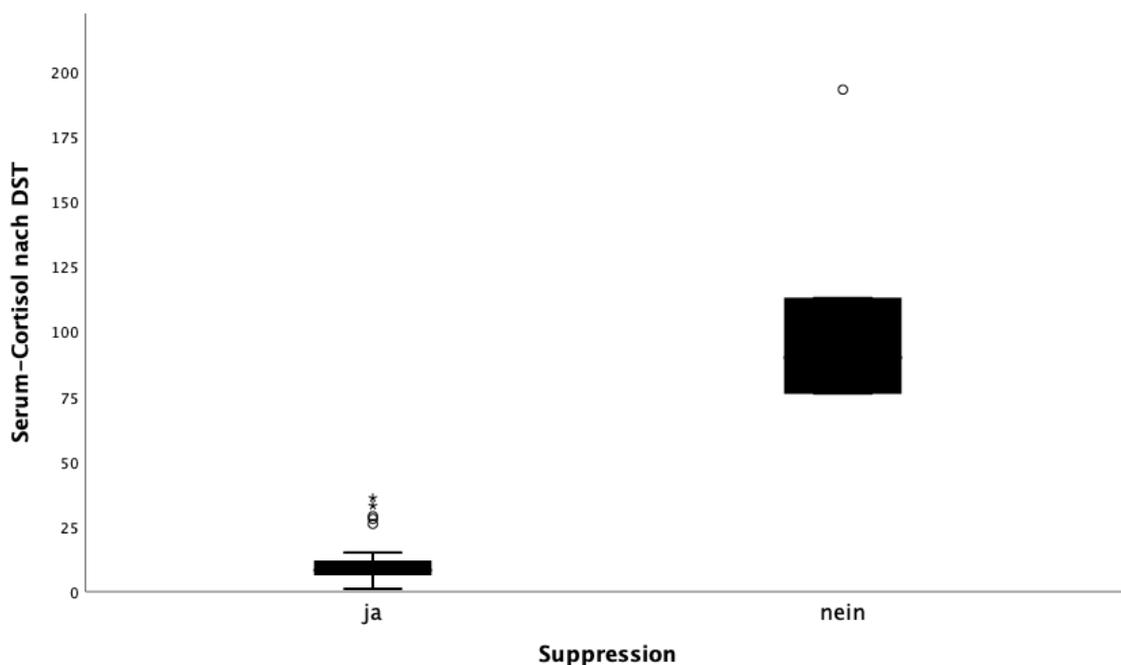


Abb. 8 Box-Whisker-Plot mit Median, oberem und unterem Quartil sowie 1,5-fachem Interquartilsabstand ($n = 41$), \circ = milde Ausreißer (1,5- bis 3-facher Interquartilsabstand), * = extreme Ausreißer (> 3 -facher Interquartilsabstand), Abszisse: Suppressionsreaktion auf DST, Ordinate: Cortisol-Serumspiegel nach DST in μg

Die meisten kardialen Auffälligkeiten zeigten sich für den LVM-Körpergrößen-Index, hier wiesen 21 Probanden einen pathologisch erhöhten Wert auf, zwölf davon waren weiblich. 16 Probanden (jeweils acht Frauen und Männer) wiesen auch für die absolute LVM einen Wert auf, der sich über dem oberen Grenzwert für Gesunde befand, ein auffälliger LVM-Index bezogen auf die Körperoberfläche lag bloß noch bei sieben Probanden vor, von denen wiederum drei weiblich waren. So bestand hinsichtlich der linksventrikulären Hypertrophie insgesamt ein ausgeglichenes Geschlechterverhältnis. Linksventrikulär hypertrophe Probanden waren im Schnitt deutlich älter und wiesen einen signifikant höheren BMI sowie Bauchumfang auf.

Tab. 9 Gruppenvergleich zwischen Probanden mit und ohne linksventrikuläre Hypertrophie (bemessen am LVM-Körpergrößen-Index), Daten: Mittelwert \pm Standardabweichung (SD), auf eine Nachkommastelle gerundet, * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$

Parameter	Hypertroph (n = 21)	Nicht-hypertroph (n = 36)
Alter (Jahre)	49,2 \pm 9,0 ***	34,9 \pm 10,7 ***
HDRS17	25,5 \pm 6,9	24,7 \pm 4,9
BDI	37,5 \pm 9,4	33,9 \pm 10,6
Jahre seit Erstmanifestation	16,6 \pm 9,7 **	10,0 \pm 9,2 **
BMI (kg/m ²)	29,6 \pm 5,1 **	24,9 \pm 5,0 **
Bauchumfang (cm)	109,8 \pm 15,2 ***	89,6 \pm 16,0 ***
Systolischer Blutdruck (mmHg)	128,2 \pm 13,0 ***	114,8 \pm 9,8 ***
Diastolischer Blutdruck (mmHg)	86,3 \pm 9,7 **	79,4 \pm 7,5 **
Plasmaglukose (mg/dl)	108,0 \pm 28,9 **	90,9 \pm 13,9 **
Triglyceride (mg/dl)	166,7 \pm 96,1 **	112,1 \pm 59,0 **
Gesamtcholesterin (mg/dl)	209,7 \pm 60,8 *	187,3 \pm 38,3 *
Urin-Cortisol-Ausscheidung (μ g in 10 Stunden)	63,8 \pm 39,7	62,4 \pm 49,9
Serum-Cortisol-Spiegel nach DST (μ g/l)	29,4 \pm 34,7	19,1 \pm 37,8
Speichel-Cortisol-Spiegel nach DST (μ g/l)	0,3 \pm 0,5	0,4 \pm 1,0
Speichel-Cortisol-Spiegel um 22 Uhr (μ g/l)	0,9 \pm 1,6	0,5 \pm 0,5
LVM (g)	201,6 \pm 42,7 ***	145,0 \pm 33,6 ***
LVM-Körperoberflächen-Index (g/m ²)	100,2 \pm 18,6 ***	77,0 \pm 10,9 ***
LVM-Körpergrößen-Index (g/m ^{1,7})	80,9 \pm 13,8 ***	57,2 \pm 10,1 ***
MAPSE (cm)	1,7 \pm 0,2	1,8 \pm 0,2

Tab. 10 Differenz der Mittelwerte für signifikante Unterschiede zwischen hypertrophen und nicht-hypertrophen Probanden (bemessen am LVM-Körpergrößen-Index) mit 95 %-Konfidenzintervall und Effektstärke (Cohen's d), n = 57

Parameter	Differenz	Konfidenzintervall	Cohen's d
Alter	14,3 Jahre	8,8 – 19,9 Jahre	0,59
Jahre seit Erstmanifestation	6,6 Jahre	1,4 – 11,8 Jahre	0,35
BMI	4,8 kg/m ²	2,0 – 7,6 kg/m ²	0,41
Bauchumfang (n = 49)	20,1 cm	10,5 – 29,8 cm	0,47
Systolischer Blutdruck	13,4 mmHg	7,3 – 19,5 mmHg	0,50
Diastolischer Blutdruck	6,9 mmHg	2,3 – 11,5 mmHg	0,34
Plasmaglucose	17,1 mg/dl	3,3 – 30,9 mg/dl	0,37
Triglyceride	54,6 mg/dl	13,5 – 95,7 mg/dl	0,35
Gesamtcholesterin	54,6 mg/dl	13,5 – 95,7 mg/dl	0,34
LVM	56,6 g	36,1 – 77,0 g	0,56
LVM-Körperoberflächen-Index	23,2 g/m ²	14,1 – 32,3 g/m ²	0,61
LVM-Körpergrößen-Index	23,7 g/m ^{1,7}	17,3 – 30,1 g/m ^{1,7}	0,70

Die Gruppe der hypertrophen Probanden unterschied sich neben dem Alter allen voran anhand somatischer Parameter von den Probanden, die einen normwertigen LVM-Index aufwiesen, so zeigten sich bei ihnen neben einem höherem BMI und höheren Glucose- bzw. Triglycerid-Plasmaspiegeln v. a. erhöhte Werte für den systolischen sowie diastolischen Blutdruck. Hinsichtlich der Aktivität des HHN-Systems fanden sich keine eindeutigen, das Signifikanzniveau erreichenden Zusammenhänge, so lagen bei hypertrophen Probanden zwar tendenziell erhöhte Cortisol-Spiegel nach DST sowie höhere abendliche Cortisol-Spiegel vor, jedoch bestand hinsichtlich der nächtlichen Cortisol-Ausscheidung kein nennenswerter Unterschied gegenüber den Probanden mit echokardiographischem Normbefund.

Tab. 11 Gruppenvergleich zwischen Probanden mit und ohne linksventrikuläre Hypertrophie (bemessen am LVM-Körperoberflächen-Index), Daten: Mittelwert ± Standardabweichung (SD), auf eine Nachkommastelle gerundet, * p < 0,05, ** p < 0,01, *** p < 0,001

Parameter	Hypertroph (n = 7)	Nicht-hypertroph (n = 50)
Alter (Jahre)	49,3 ± 11,6 *	38,9 ± 11,8 *
HDRS17	25,4 ± 8,5	24,9 ± 5,3
BDI	39,3 ± 10,3	34,6 ± 10,2
Jahre seit Erstmanifestation	13,9 ± 9,9	12,3 ± 9,9
BMI (kg/m ²)	27,4 ± 5,8	26,5 ± 5,5
Bauchumfang (cm)	102,8 ± 21,0	95,4 ± 18,1
Systolischer Blutdruck (mmHg)	127,5 ± 14,5	118,7 ± 12,3
Diastolischer Blutdruck (mmHg)	83,6 ± 8,4	81,8 ± 9,0
Plasmaglucose (mg/dl)	118,0 ± 33,0 ***	94,3 ± 18,8 ***

Triglyceride (mg/dl)	145,1 ± 79,9	130,4 ± 79,0
Gesamtcholesterin (mg/dl)	180,3 ± 90,1	197,7 ± 40,7
Urin-Cortisol-Ausscheidung (µg in 10 Stunden)	56,3 ± 37,0	63,8 ± 47,3
Serum-Cortisol-Spiegel nach DST (µg/l)	49,4 ± 44,4 *	19,2 ± 34,6 *
Speichel-Cortisol-Spiegel nach DST (µg/l)	0,6 ± 0,8 *	0,4 ± 0,8 *
Speichel-Cortisol-Spiegel um 22 Uhr (µg/l)	0,5 ± 0,3	0,7 ± 1,2
LVM (g)	228,7 ± 43,4 ***	157,1 ± 39,3 ***
LVM-Körperoberflächen-Index (g/m ²)	117,7 ± 13,6 ***	81,0 ± 13,4 ***
LVM-Körpergrößen-Index (g/m ^{1,7})	91,8 ± 14,1 ***	62,3 ± 13,0 ***
MAPSE (cm)	1,7 ± 0,2	1,8 ± 0,2

Tab. 12 Differenz der Mittelwerte für signifikante Unterschiede zwischen hypertrophen und nicht-hypertrophen Probanden (bemessen am LVM-Körperoberflächen-Index) mit 95 %-Konfidenzintervall und Effektstärke (Cohen's d), n = 57

Parameter	Differenz	Konfidenzintervall	Cohen's d
Alter	10,4 Jahre	0,8 – 19,9 Jahre	0,31
Plasmaglucoose	23,7 mg/dl	6,9 – 40,6 mg/dl	0,33
Serum-Cortisol-Spiegel nach DST (n = 41)	30,2 µl	-4,1– 64,6 µl	0,32
Speichel-Cortisol-Spiegel nach DST (n = 56)	0,2 µl	-0,4 – 0,9 µl	0,31
LVM	71,6 g	39,5 – 103,8 g	0,44
LVM-Körperoberflächen-Index	36,7 g/m ²	25,8 – 47,6 g/m ²	0,53
LVM-Körpergrößen-Index	29,6 g/m ^{1,7}	16,5 – 42,7 g/m ^{1,7}	0,50

Wurden nur diejenigen Probanden als hypertroph definiert, die auch für den LVM-Körperoberflächen-Index pathologische Werte aufwiesen, veränderten sich die Ergebnisse. So rückten somatische Parameter etwas in den Hintergrund, während die Gruppenunterschiede bezogen auf den Cortisol-Spiegel nach DST nun das Signifikanzniveau erreichten. Für einen Gruppenunterschied hinsichtlich des Parameters systolischer Blutdruck lag ein p-Wert von 0,087 vor.

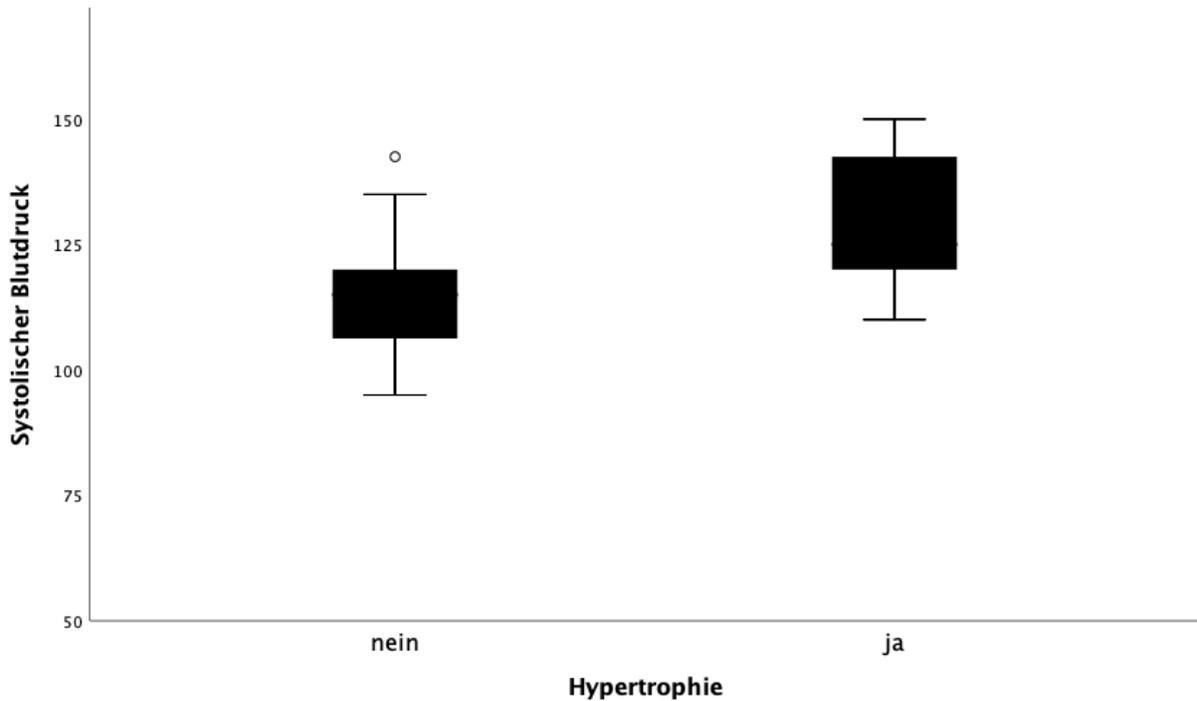


Abb. 9 Box-Whisker-Plot mit Median, oberem und unterem Quartil sowie 1,5-fachem Interquartilsabstand ($n = 57$), \circ = milde Ausreißer (1,5- bis 3-facher Interquartilsabstand), Abszisse: Vorliegen einer linksventrikulären Hypertrophie bemessen am LVM-Körpergrößen-Index, Ordinate: systolischer Blutdruck in mmHg

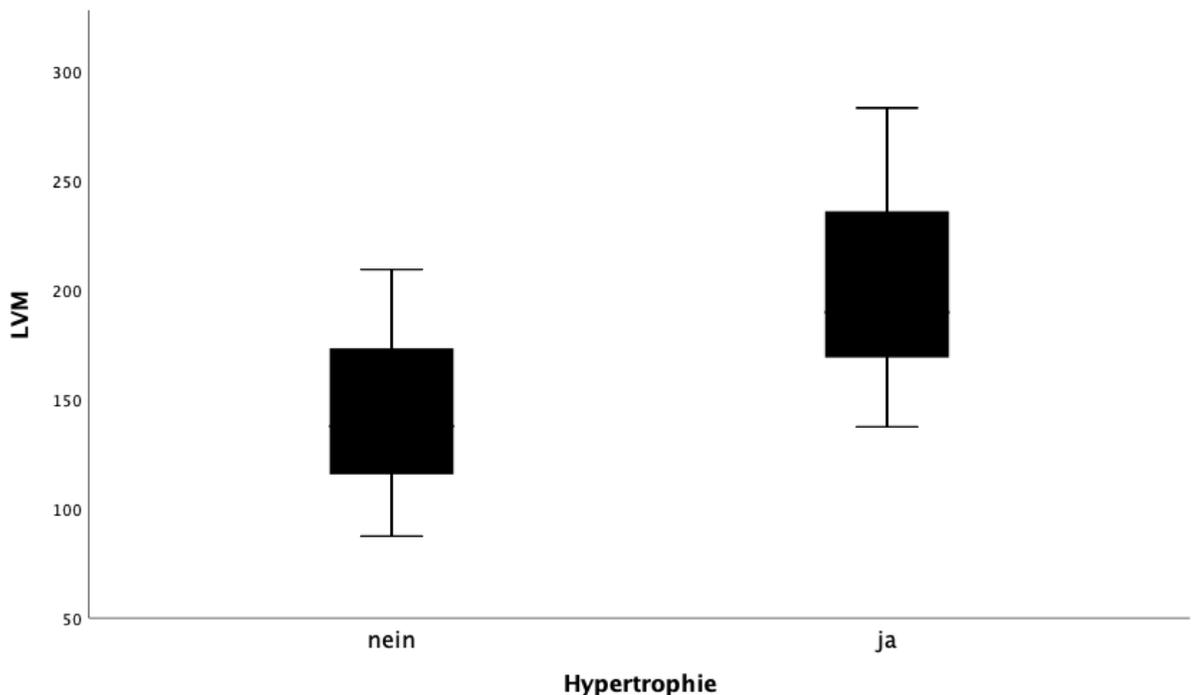


Abb. 10 Box-Whisker-Plot mit Median, oberem und unterem Quartil sowie 1,5-fachem Interquartilsabstand ($n = 57$), Abszisse: Vorliegen einer linksventrikulären Hypertrophie bemessen am LVM-Körpergrößen-Index, Ordinate: LVM in g

3.2 Korrelationen

Als wichtigste mögliche Confounder wurden das Alter, das Geschlecht sowie der BMI der Probanden berücksichtigt. Der Bauchumfang wies zum BMI analoge, gleichgerichtete Korrelationen in ähnlicher Größenordnung auf.

Tab. 13 Die Variable Alter und ihre signifikanten Korrelationen nach Pearson bzw. Spearman, auf zwei Nachkommastellen gerundet, * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0.001$, $n = 57$

Parameter	Pearson's r	Spearman's rho
BMI	0,41 **	0,43 **
Bauchumfang (n = 49)	0,47 **	0,46 **
Systolischer Blutdruck	0,29 *	0,3 *
Plasmaglucoese	0,33 *	0,46 **
Triglyceride	0,24	0,27 *
Serum-Cortisol-Spiegel nach DST (n = 41)	0,30	0,32 *
LVM	0,35 **	0,30 *
LVM-Körperoberflächen-Index	0,37 **	0,40 **
LVM-Körpergrößen-Index	0,49 **	0,49 **

Tab. 14 Die Variable BMI und ihre signifikanten Korrelationen nach Pearson bzw. Spearman, auf zwei Nachkommastellen gerundet, * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0.001$, $n = 57$

Parameter	Pearson's r	Spearman's rho
Alter	0,41 **	0,43 **
Bauchumfang (n = 49)	0,87 ***	0,90 ***
Systolischer Blutdruck	0,47 ***	0,48 **
Diastolischer Blutdruck	0,47 ***	0,50 **
Plasmaglucoese	0,43 **	0,43 **
Triglyceride	0,52 ***	0,59 ***
Speichel-Cortisol-Spiegel um 22 Uhr (n = 55)	0,34*	0,09
LVM	0,49 ***	0,52 ***
LVM-Körpergrößen-Index	0,56 ***	0,58 ***

Schwere und Typ der depressiven Störung sowie die Länge der Gesamterkrankungsdauer und die Zeitspanne seit Erstmanifestation wiesen keine signifikanten Korrelationen zu somatischen Parametern auf. Gleiches galt für das Rauchverhalten und den Alkoholkonsum. Eine höhere Punktzahl im Childhood Trauma Questionnaire war signifikant und positiv mit einem weiblichen Geschlecht ($r = 0,35$, $\rho = 0,33$, $n = 47$) sowie negativ mit dem Alkoholkonsum korreliert ($r = -0,31$, $\rho = -0,33$, $n = 47$).

3.2.1 Linksventrikuläre Masse

Für die echokardiographisch erhobenen linksventrikulären Parameter ergaben sich Korrelationen v. a. mit dem Blutdruck sowie dem Plasmaglucose- sowie Triglycerid-Spiegel. Ein höheres Alter sowie ein männliches Geschlecht war mit einer höheren LVM assoziiert. Der BMI wies nach Indizierung auf die Körperoberfläche keine signifikante Korrelation mit der LVM mehr auf, außerdem fand sich bei Verwendung dieses Index eine deutlich schwächere Korrelation mit dem Bauchumfang sowie den Laborwerten.

Zu den des HHN-Systemparametern bestand insgesamt eine geringe Korrelation, am ehesten war ein positiver Zusammenhang zwischen LVM und Cortisol-Spiegel noch für die nächtliche Ausscheidung sowie die Untersuchungen nach DST festzustellen. Die Tatsache, ob Probanden mit einer Non-Suppression auf den DST reagierten, korrelierte allerdings zumindest bezogen auf die LVM-Indizes in einer Höhe um das Signifikanzniveau herum.

Tab. 15 Die Variable LVM und ihre Korrelationen nach Pearson bzw. Spearman, auf zwei Nachkommastellen gerundet, * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$, $n = 57$

Parameter	Pearson's r	Spearman's rho
Alter	0,37 **	0,30 *
Männliches Geschlecht	0,60 **	0,61 **
BMI	0,49 **	0,52 **
Bauchumfang (n = 49)	0,59 **	0,59 **
Systolischer Blutdruck	0,49 **	0,55 **
Diastolischer Blutdruck	0,43 **	0,48 **
Plasmaglucose	0,48 **	0,45 **
Triglyceride	0,43 **	0,53 **
Gesamtcholesterin	0,16	0,36 **
Urin-Cortisol-Ausscheidung (n = 56)	0,18	0,24
Serum-Cortisol-Spiegel nach DST (n = 41)	0,21	0,14
Speichel-Cortisol-Spiegel nach DST (n = 56)	0,04	0,25
Speichel-Cortisol-Spiegel um 22 Uhr (n = 55)	0,12	0,17
Non-Suppression im DST (n = 41)	0,29	0,21

Tab. 16 Die Variable LVM-Körperoberflächen-Index und ihre Korrelationen nach Pearson bzw. Spearman, auf zwei Nachkommastellen gerundet, * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$, $n = 57$

Parameter	Pearson's r	Spearman's rho
Alter	0,37 **	0,40 **
Männliches Geschlecht	0,44 **	0,41 **
BMI	0,17	0,25
Bauchumfang (n = 49)	0,29 **	0,38 **
Systolischer Blutdruck	0,38 **	0,39 **

Diastolischer Blutdruck	0,27 *	0,27 *
Plasmaglucoose	0,35 **	0,33 *
Triglyceride	0,24	0,39 **
Gesamtcholesterin	0,10	0,29 *
Urin-Cortisol-Ausscheidung (n = 56)	0,13	0,17
Serum-Cortisol-Spiegel nach DST (n = 41)	0,26	0,20
Speichel-Cortisol-Spiegel nach DST (n = 56)	0,04	0,19
Speichel-Cortisol-Spiegel um 22 Uhr (n = 55)	0,09	0,13
Non-Suppression im DST (n = 41)	0,34 *	0,23

Tab. 17 Die Variable LVM-Körpergrößen-Index und ihre Korrelationen nach Pearson bzw. Spearman, auf zwei Nachkommastellen gerundet, * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$, $n = 57$

Parameter	Pearson's r	Spearman's rho
Alter	0,49 **	0,49 **
Männliches Geschlecht	0,42 **	0,40 **
BMI	0,56 **	0,58 **
Bauchumfang (n = 49)	0,60 **	0,63 **
Systolischer Blutdruck	0,51 **	0,54 **
Diastolischer Blutdruck	0,40 **	0,42 **
Plasmaglucoose	0,50 **	0,46 **
Triglyceride	0,42 **	0,53 **
Gesamtcholesterin	0,16	0,35 **
Urin-Cortisol-Ausscheidung (n = 56)	0,11	0,18
Serum-Cortisol-Spiegel nach DST (n = 41)	0,25	0,21
Speichel-Cortisol-Spiegel nach DST (n = 56)	0,05	0,24
Speichel-Cortisol-Spiegel um 22 Uhr (n = 55)	0,24	0,14
Non-Suppression im DST (n = 41)	0,31 *	0,21

Einen visuellen Überblick über die Assoziation zwischen Blutdruck und LVM gibt Abb. 11. Die einfache lineare Regressionsanalyse ergab eine signifikante positive Assoziation zwischen systolischem Blutdruck und LVM ($F_{1,55} = 17,50$; $p < 0,001$; korrigiertes $R^2 = 0,23$; Cohen's $f = 0,55$). Gleiches galt für die Assoziation zwischen systolischem Blutdruck und LVM-Körperoberflächen-Index ($F_{1,55} = 9,52$; $p = 0,003$; korrigiertes $R^2 = 0,13$; Cohen's $f = 0,39$) sowie LVM-Körpergrößen-Index ($F_{1,55} = 19,10$; $p < 0,001$; korrigiertes $R^2 = 0,24$; Cohen's $f = 0,56$). Somit können 13 – 24 % der Streuung der LVM-Parameter um den Gesamtmittelwert durch die Assoziation mit dem systolischen Blutdruck erklärt werden.

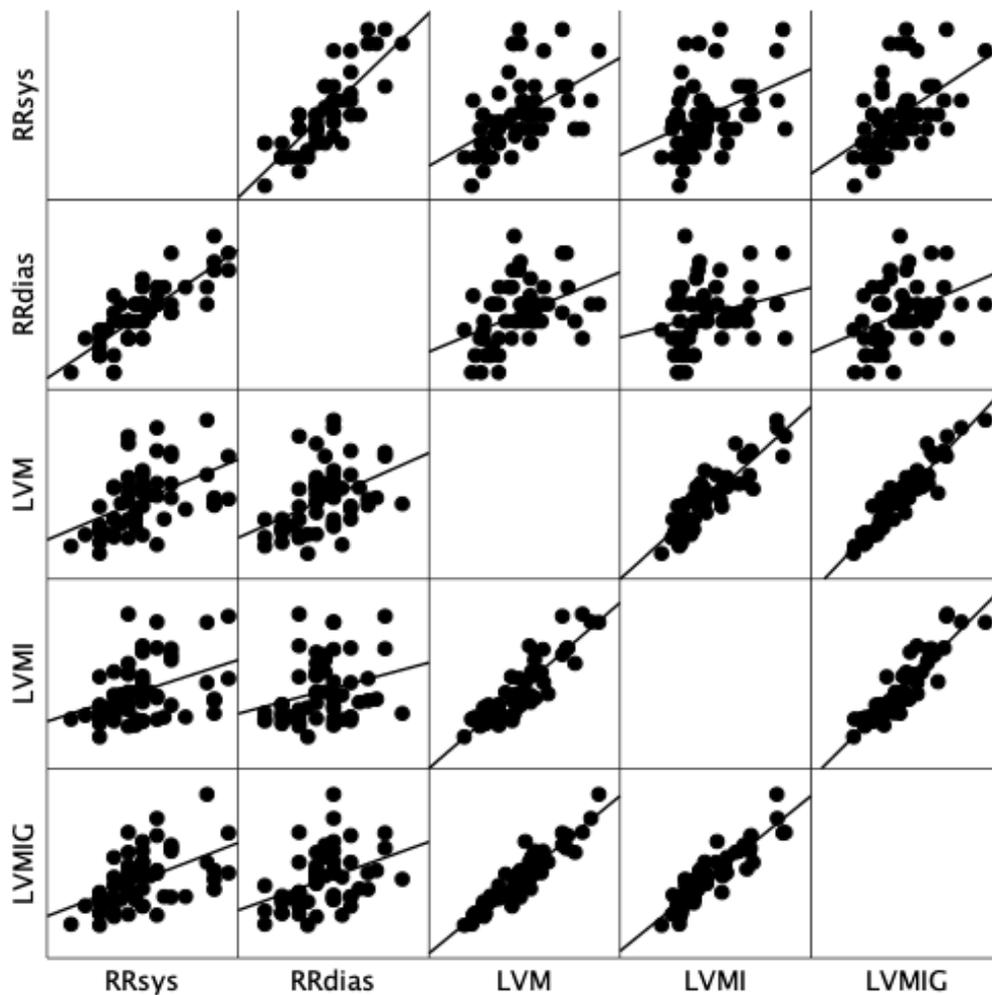


Abb. 11 Scatter-Plot-Matrix aus Einzelwerten ($n = 57$), Abszisse und Ordinate: RRsys = systolischer Blutdruck, RRdias = diastolischer Blutdruck, LVM = linksventrikuläre Masse, LVMI = LVM-Körperoberflächen-Index, LMIG = LVM-Körpergrößen-Index

Anschließend wurde eine Kontrolle für die Variablen Alter, Geschlecht sowie BMI durchgeführt. Eine Zusammenfassung der daraus folgenden partiellen Korrelationen zwischen Blutdruck und LVM bieten die Tab. 18 – 21. Die Ergebnisse der multiplen linearen Regressionsanalyse finden sich in Tab. 22, p-RRsys bezeichnet dabei das Signifikanzniveau der Annahme, dass der systolische Blutdruck eine eigenständige Assoziation mit der LVM aufweist. Eine knappe Signifikanz ergab sich dabei für einen Zusammenhang mit der LVM sowie dem LVM-Körperoberflächen-Index, die Assoziation war dabei geringer ausgeprägt als jene von Geschlecht und Alter, jedoch stärker als die des BMI. Insgesamt erklärten die Variablen Alter, Geschlecht, BMI und systolischer Blutdruck gemeinsam 60 % der LVM-Varianz.

Tab. 18 Korrelation zwischen Blutdruck und LVM nach Kontrolle für die Variable Alter, * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$, $n = 57$

	Systolischer Blutdruck	Diastolischer Blutdruck
LVM	0,44 **	0,40 **
LVM-Körperoberflächen-index	0,31 *	0,22

LVM-Körpergrößen-index	0,44 **	0,36 **
------------------------	---------	---------

Tab. 19 Korrelation zwischen Blutdruck und LVM nach Kontrolle für die Variable Geschlecht, * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$, $n = 57$

	Systolischer Blutdruck	Diastolischer Blutdruck
LVM	0,47 ***	0,34 *
LVM-Körperoberflächen-index	0,33 *	0,16
LVM-Körpergrößen-index	0,47 ***	0,31 *

Tab. 20 Korrelation zwischen Blutdruck und LVM nach Kontrolle für die Variable BMI, * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$, $n = 57$

	Systolischer Blutdruck	Diastolischer Blutdruck
LVM	0,34 *	0,27 *
LVM-Körperoberflächen-index	0,38 **	0,21
LVM-Körpergrößen-index	0,34 *	0,18

Nach Kontrolle für einzelne Störvariablen blieb die Signifikanz der Korrelationen größtenteils bestehen, nach Kontrolle für alle drei Störvariablen war jedoch bloß noch eine knapp signifikante Korrelation zwischen systolischem Blutdruck und LVM feststellbar.

Tab. 21 Korrelation zwischen Blutdruck und LVM nach Kontrolle für die Variablen Alter, Geschlecht und BMI, * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$, $n = 57$

	Systolischer Blutdruck	Diastolischer Blutdruck
LVM	0,27 *	0,15
LVM-Körperoberflächen-index	0,27 *	0,12
LVM-Körpergrößen-index	0,25	0,09

Tab. 22 Multiple lineare Regressionsanalyse für die gemeinsame Assoziation der Variablen systolischer Blutdruck, Alter, Geschlecht und BMI mit der LVM, * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$, $n = 57$

Parameter	F4,52	korrigiertes R ²	Cohen's f	p-RRsys
LVM	22,13 ***	0,60	1,22	0,047 *
LVM-Körperoberflächen-Index	9,82 ***	0,39	0,80	0,048 *
LVM-Körpergrößen-Index	18,68 ***	0,56	1,13	0,065

3.2.2 Aktivität des HHN-Systems und somatische Parameter

Die Funktionsparameter des HHN-Systems korrelierten v. a. mit dem Geschlecht, in geringerem, nicht-signifikantem Ausmaß auch mit dem Alter und echokardiographischen Parametern. Bis auf einen signifikanten Zusammenhang zwischen abendlicher

Cortisol-Konzentration im Speichel und dem BMI zeigten sich allerdings keine nennenswerten Assoziationen zu sonstigen somatischen Parametern. Am deutlichsten mit dem Geschlecht korreliert war die nächtliche Cortisol-Ausscheidung über den Urin, mit dem BMI war es die abendliche Cortisol-Speichel-Konzentration, und mit dem Alter der Cortisol-Serumspiegel nach DST. Die stärkste Assoziation zu den LVM-Parametern bestand ebenfalls mit dem Cortisol-Serumspiegel nach DST.

Tab. 23 Die Variable nächtliche Cortisol-Ausscheidung über den Urin und ihre Korrelationen nach Pearson bzw. Spearman, auf zwei Nachkommastellen gerundet, * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$, $n = 56$

Parameter	Pearson's r	Spearman's rho
Alter	0,10	0,12
Männliches Geschlecht	0,34 **	0,38 **
BMI	0,01	0,08
Systolischer Blutdruck	0,04	0,12
Plasmaglucoese	0,17	0,05
LVM	0,18	0,24
LVM-Körperoberflächen-Index	0,13	0,17
LVM-Körpergrößen-Index	0,11	0,18
MAPSE (n = 26)	0,47 *	0,36

Tab. 24 Die Variable Serum-Cortisol-Spiegel nach DST und ihre Korrelationen nach Pearson bzw. Spearman, auf zwei Nachkommastellen gerundet, * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$, $n = 41$

Parameter	Pearson's r	Spearman's rho
Alter	0,30	0,32 *
Männliches Geschlecht	0,08	-0,07
BMI	0,06	0,05
Systolischer Blutdruck	0,08	0,14
Plasmaglucoese	0,17	0,08
LVM	0,21	0,14
LVM-Körperoberflächen-Index	0,26	0,20
LVM-Körpergrößen-Index	0,25	0,21
MAPSE (n = 23)	0,00	-0,05

Tab. 25 Die Variable Speichel-Cortisol-Konzentration nach DST und ihre Korrelationen nach Pearson bzw. Spearman, auf zwei Nachkommastellen gerundet, * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$, $n = 56$

Parameter	Pearson's r	Spearman's rho
Alter	0,13	0,18
Männliches Geschlecht	0,10	0,09
BMI	0,01	0,11
Systolischer Blutdruck	-0,03	0,17
Plasmaglucoese	0,19	0,28 *
LVM	0,04	0,25

LVM-Körperoberflächen-Index	0,04	0,24
LVM-Körpergrößen-Index	0,05	0,18
MAPSE (n = 27)	-0,03	-0,04

Tab. 26 Die Variable abendliche Speichel-Cortisol-Konzentration und ihre Korrelationen nach Pearson bzw. Spearman, auf zwei Nachkommastellen gerundet, * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$, $n = 55$

Parameter	Pearson's r	Spearman's rho
Alter	0,14	0,15
Männliches Geschlecht	0,02	0,18
BMI	0,34 *	0,09
Systolischer Blutdruck	-0,03	0,06
Plasmaglucoese	-0,05	-0,07
LVM	0,12	0,17
LVM-Körperoberflächen-Index	0,09	0,13
LVM-Körpergrößen-Index	0,24	0,14
MAPSE (n = 27)	0,18	0,17

Die Beziehung zwischen Cortisol-Serumspiegel nach DST und den LVM-Parametern illustrieren die Abb. 12 – 14. Es zeigte sich ein gleichgerichteter, jedoch schwacher Zusammenhang, sodass der Cortisol-Serumspiegel nur ca. 5 % der LVM-Varianz erklärt. Die einfache lineare Regressionsanalyse zwischen Serumspiegel und LVM ergab $F_{1,40} = 1,894$; $p = 0,18$; korrigiertes $R^2 = 0,021$ und Cohen's $f = 0,15$.

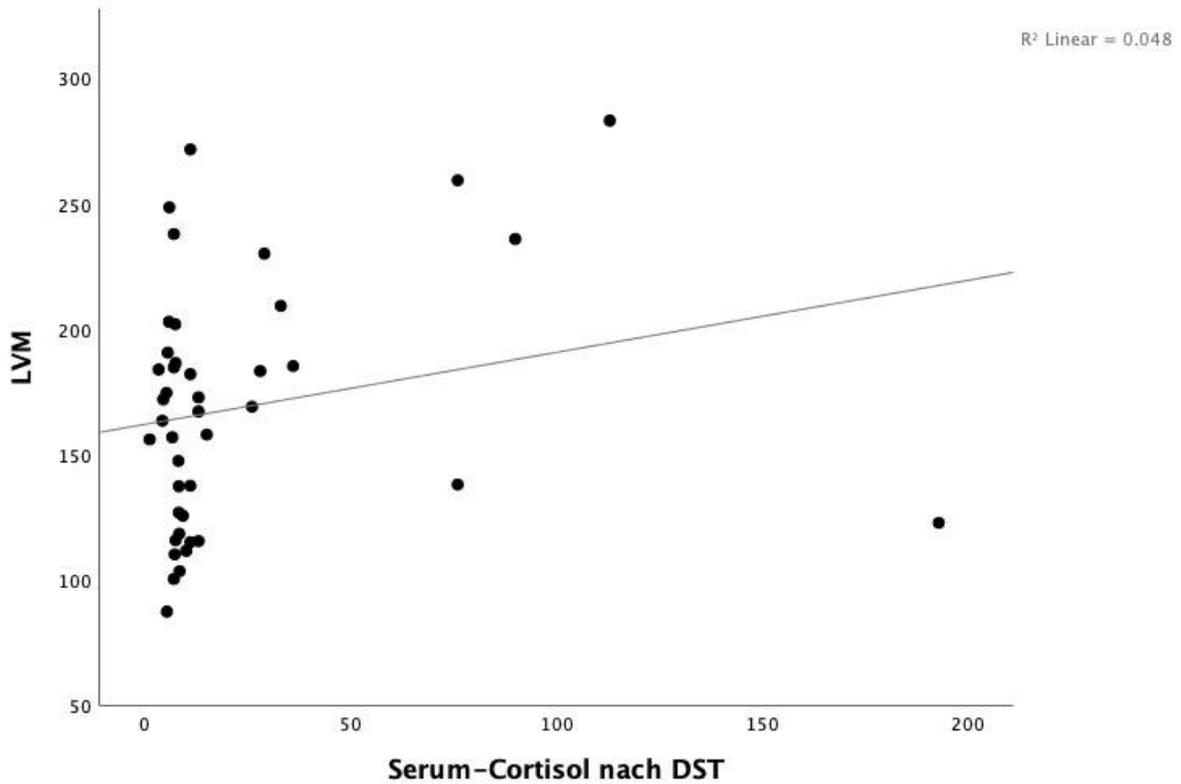


Abb. 12 Scatter-Plot aus Einzelwerten ($n = 41$), Abszisse: Cortisol-Serumspiegel nach DST in μg , Ordinate: LVM in g, $R^2 = \text{quadrierter Korrelationskoeffizient}$

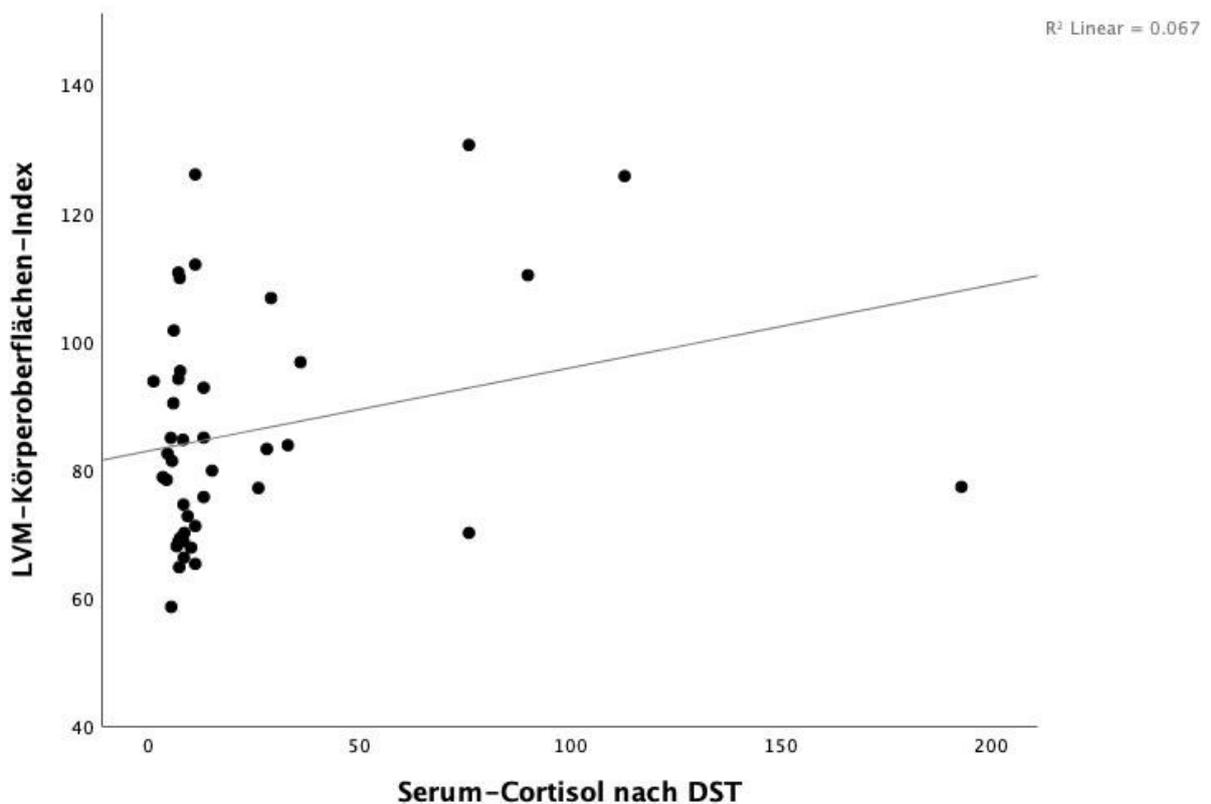


Abb. 13 Scatter-Plot aus Einzelwerten ($n = 41$), Abszisse: Cortisol-Serumspiegel nach DST in μg , Ordinate: LVM-Körperoberflächen-Index in g/m^2 , $R^2 = \text{quadrierter Korrelationskoeffizient}$

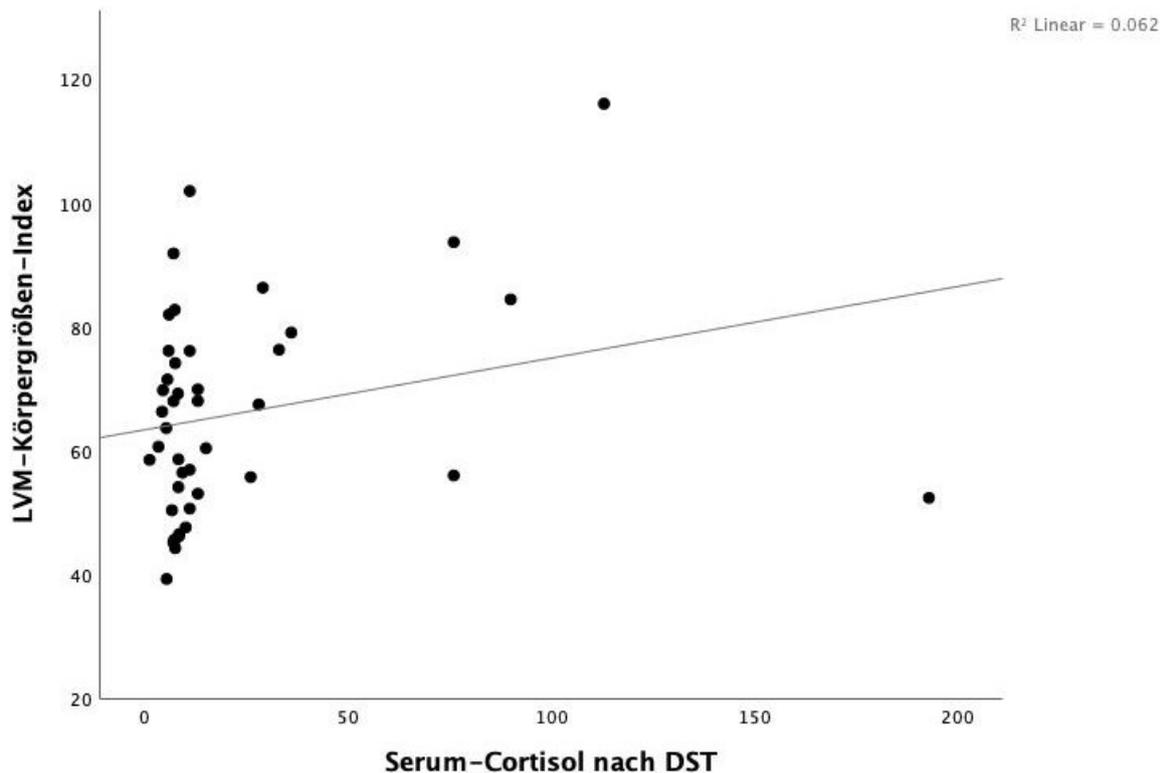


Abb. 14 Scatter-Plot aus Einzelwerten ($n = 41$), Abszisse: Cortisol-Serumspiegel nach DST in μg , Ordinate: LVM-Körpergrößen-Index in $\text{g}/\text{m}^{1,7}$, $R^2 = \text{quadrierter Korrelationskoeffizient}$

Ein stärkerer Zusammenhang fand sich im Rahmen eines Gruppenvergleiches zwischen Non-Suppressoren und Suppressoren. Hier ergaben sich teilweise signifikante Korrelationen zwischen einer Non-Suppressionsreaktion im DST und den LVM-Parametern. Von fünf Non-Suppressoren wiesen drei eine linksventrikuläre Hypertrophie auf, zudem waren alle drei absoluten Maximalwerte (283,1 g für die LVM, 130,6 g/m^2 für den LVM-Körperoberflächen-Index sowie 116,0 $\text{g}/\text{m}^{1,7}$ für den LVM-Körpergrößen-Index) in der Gruppe der Non-Suppressoren zu finden. Nach Kontrolle für Alter und Geschlecht verloren diese Korrelationen allerdings ihr Signifikanzniveau, entsprechend war im Kruskal-Wallis-Test kein signifikanter Gruppenunterschied zwischen Suppressoren und Non-Suppressoren hinsichtlich LVM ($p = 0,18$), LVM-Körperoberflächen-Index ($p = 0,14$) und LVM-Körpergrößen-Index ($p = 0,19$) festzustellen.

Die einfache lineare Regressionsanalyse zwischen Non-Suppressionsreaktion im DST und linksventrikulären Parametern ergab für die LVM $F_{1,39} = 3,60$; $p = 0,065$, korrigiertes $R^2 = 0,061$; Cohen's $f = 0,25$, für den LVM-Körperoberflächen-Index $F_{1,39} = 5,13$; $p = 0,029$; korrigiertes $R^2 = 0,094$; Cohen's $f = 0,32$, und für den LVM-Körpergrößen-Index $F_{1,39} = 4,22$; $p = 0,047$; korrigiertes $R^2 = 0,075$; Cohen's $f = 0,28$. In der multiplen linearen Regressionsanalyse konnte für das Alter ($p < 0,001$), das Geschlecht ($p < 0,001$) sowie den systolischen Blutdruck ($p = 0,024$) ein eigenständiger Zusammenhang mit der LVM angenommen werden, jedoch nicht für eine Non-Suppression ($p = 0,95$). Die Power dieses Modells betrug bezogen auf die Suppressionsreaktion allerdings nur gut 5 %. Hinsichtlich der LVM-Indizes zeigte sich für die Annahme, dass eine Non-Suppressionsreaktion im DST einen eigenständigen Zusammenhang mit dem LVM-Körperoberflächen-Index ausübt, ein p-Wert von 0,53 und bzgl. des LVM-Körpergrößen-Index von 0,87.

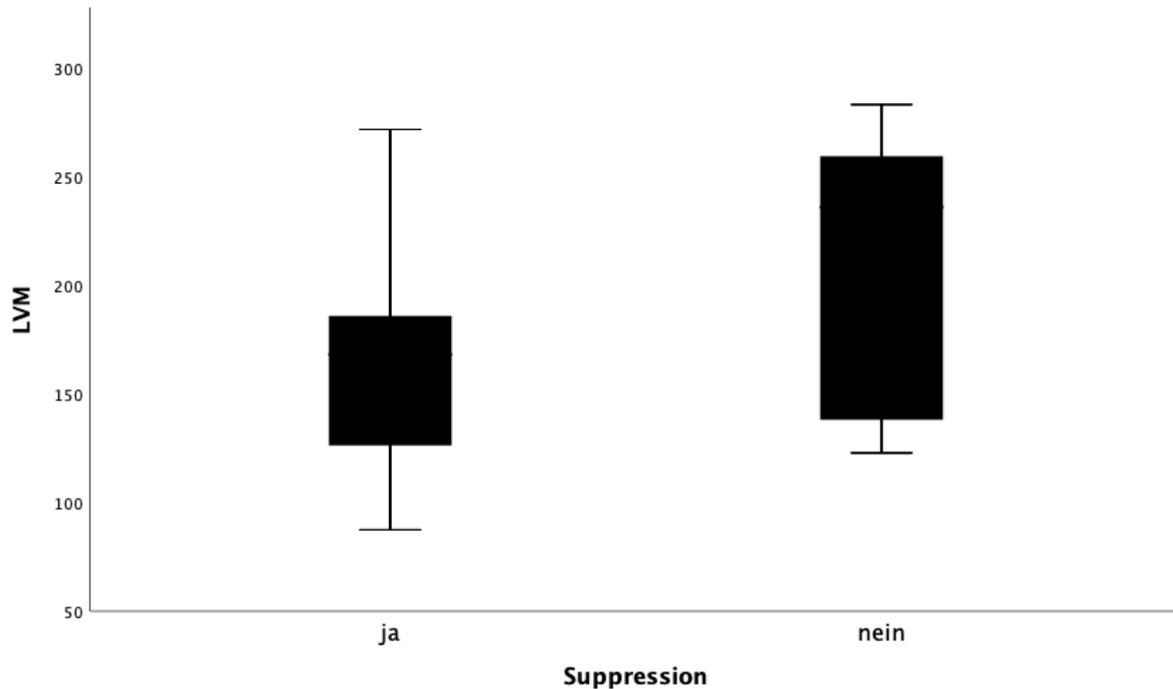


Abb. 15 Box-Whisker-Plot mit Median, oberem und unterem Quartil sowie 1,5-fachem Interquartilsabstand ($n = 41$), Abszisse: Suppressionsreaktion, Ordinate: LVM in g

Tab. 27 Korrelation zwischen Cortisol-Serumspiegel nach DST und LVM nach Kontrolle für die Variablen Alter, Geschlecht und systolischer Blutdruck, * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$, $n = 41$

	Cortisol-Serumspiegel nach DST
LVM	0,10
LVM-Körperoberflächen-index	0,11
LVM-Körpergrößen-index	0,03

Schlussendlich konnte also nach statistischer Kontrolle für Störfaktoren kein signifikanter Zusammenhang zwischen HHN-Systemparametern und BMI, Bauchumfang sowie echokardiographischen Parametern mehr festgestellt werden.

3.2.3 Methodenvergleich der Evaluation des HHN-Systems

Die Korrelationen zwischen den Methoden, die zur Evaluation der Aktivität des HHN-Systems verwendet wurden, finden sich in Tab. 28 und 29, einen visuellen Zusammenhang vermittelt Abb. 16. Die nach Durchführung des DST bestimmte Cortisol-Konzentration im Speichel korrelierte mit derjenigen im Serum, allerdings hing letztere deutlich stärker mit der nächtlichen Cortisol-Ausscheidung zusammen und war zur Identifikation von Non-Suppressoren besser geeignet. Bei einem Cutoff von 2 nmol/l bzw. 0,725 µg/l für die Cortisol-Konzentration im Speichel wurden drei von fünf Non-Suppressoren im DST nicht erkannt, dafür gab es zwei falsch positive Ergebnisse. Die abendliche Cortisol-Bestimmung im Speichel war weder signifikant mit den Messungen nach DST noch der Cortisol-Ausscheidung korreliert. Die nächtliche Cortisol-Aus-

scheidung über den Urin wies eine starke und positive Assoziation zum Cortisol-Serumspiegel nach DST auf. Dies blieb auch nach Kontrolle für Alter, Geschlecht und BMI erhalten. Alle DST-Non-Suppressoren wiesen eine Cortisol-Ausscheidung auf, die über dem Median der Cortisol-Ausscheidung derjenigen Probanden lag, die auf den DST mit einer adäquaten Suppression reagierten (vgl. Abb. 7). Allerdings wiesen auch DST-Suppressoren vereinzelt Werte für die nächtliche Cortisol-Ausscheidung auf, die im Bereich von Non-Suppressoren lagen (vgl. Abb. 17).

Tab. 28 Korrelationen der Methoden zur Evaluation des HHN-Systems (Pearson's r), * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$

	Urin-Cortisol-Ausscheidung	Serum-Cortisol-Spiegel nach DST	Speichel-Cortisol-Spiegel nach DST	Speichel-Cortisol-Spiegel um 22 Uhr
Urin-Cortisol-Ausscheidung	–			
Serum-Cortisol-Spiegel nach DST	0,50 ** n = 41	–		
Speichel-Cortisol-Spiegel nach DST	0,19 n = 55	0,73 *** n = 41	–	
Speichel-Cortisol-Spiegel um 22 Uhr	0,19 n = 54	0,29 n = 41	0,07 n = 54	–
Non-Suppression im DST	0,58 *** n = 41	0,88 *** n = 41	0,61 *** n = 41	0,24 n = 40

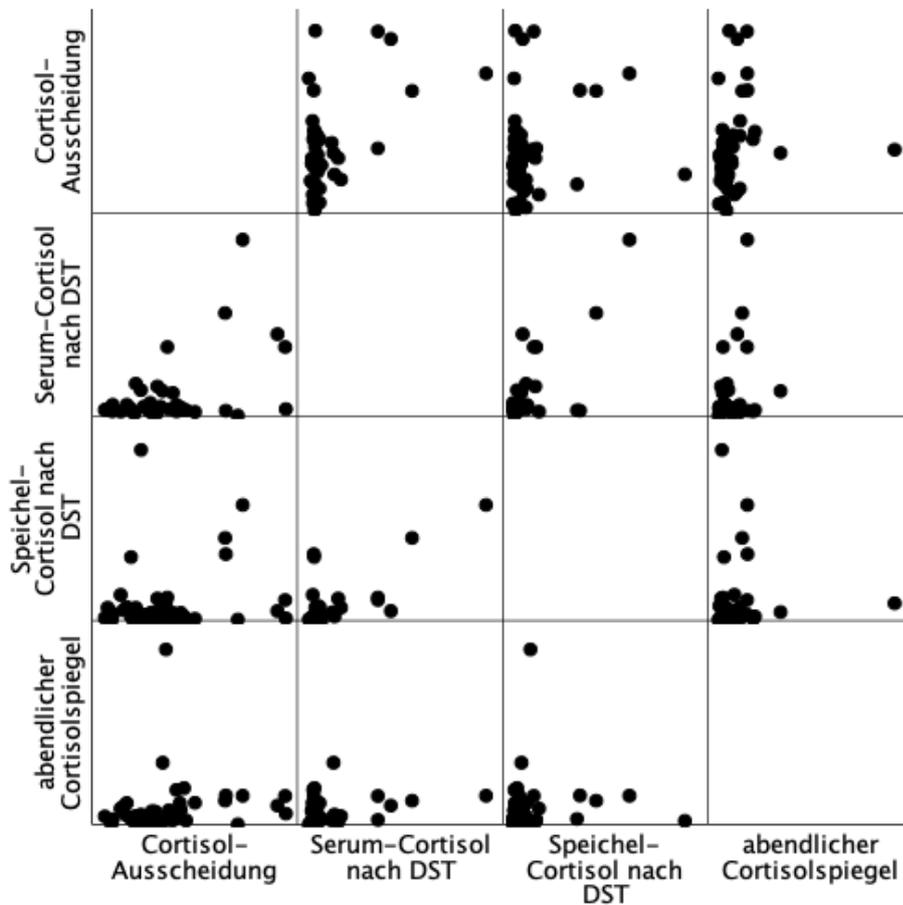


Abb. 16 Scatter-Plot-Matrix aus Einzelwerten ($n =$ vgl. Tab. 28), Abszisse und Ordinate: Methoden zur Evaluation des HHN-Systems

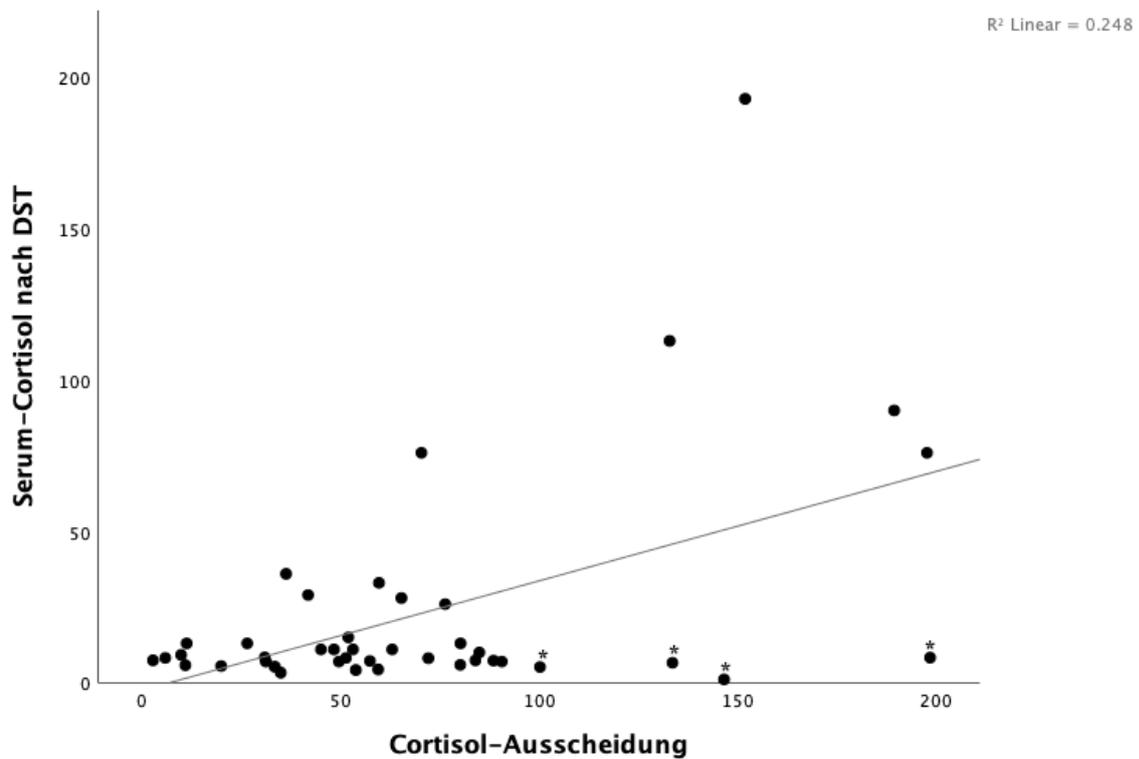


Abb. 17 Scatter-Plot aus Einzelwerten ($n = 41$), Abszisse: nächtliche Cortisol-Ausscheidung über den Urin in $\mu\text{g}/10\text{h}$, Ordinate: Cortisol-Serumspiegel nach DST in μg , $R^2 =$ quadrierter

Korrelationskoeffizient, * = Datenpunkte von Suppressoren mit einer Cortisol-Ausscheidung im Bereich von Non-Suppressoren (Cutoff: 100 µg/10h)

Tab. 29 Korrelationen der Methoden zur Evaluation des HHN-Systems (Pearson's r) nach Kontrolle für die Variablen Alter, Geschlecht und BMI, * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0.001$

	Urin-Cortisol-Ausscheidung	Serum-Cortisol-Spiegel nach DST	Speichel-Cortisol-Spiegel nach DST	Speichel-Cortisol-Spiegel um 22 Uhr
Urin-Cortisol-Ausscheidung	–			
Serum-Cortisol-Spiegel nach DST	0,46 ** n = 35	–		
Speichel-Cortisol-Spiegel nach DST	0,41 * n = 35	0,81 *** n = 35	–	
Speichel-Cortisol-Spiegel um 22 Uhr	0,27 n = 35	0,22 n = 35	0,31 n = 35	–
Non-Suppression im DST	0,52 ** n = 35	0,87 *** n = 35	0,62 *** n = 35	0,13 n = 35

4 DISKUSSION

4.1 Aktivität des HHN-Systems und kardiales Risiko

Auf Basis der Pilotstudie war mit einem starken Effekt einer Aktivierung des HHN-Systems auf die LVM gerechnet worden, der jedoch nicht bestätigt werden konnte. Dies scheint allerdings bei näherer Betrachtung mit der bereits vorhandenen Literatur in Einklang zu stehen. So ist bei depressiven Patienten generell eine geringere Hypercortisolämie zu erwarten, als bei Patienten mit Cushing-Syndrom (Schlechte et al., 1986). Bei letzteren ist von einer Prävalenz der linksventrikulären Hypertrophie von bis zu 70 % auszugehen (Toja et al., 2012), in dem hier untersuchten Kollektiv depressiver Patienten betrug diese je nach verwendetem Parameter zwischen 12 und 37 %. Während die im Rahmen der Pilotstudie untersuchten depressiven Non-Suppressoren im Mittel eine LVM von 343 ± 97 g aufwiesen, waren es nun 207 ± 73 g, obwohl die Probanden durchschnittlich älter waren und höhere Cortisol-Spiegel nach DST zeigten. Aufgrund der geringen Anzahl an Non-Suppressoren war die statistische Power jedoch nicht ausreichend, um dieses Negativergebnis endgültig zu belegen. Als mögliche Ursache für die Diskrepanz zwischen den Ergebnissen der Pilotstudie und der hier vorliegenden Arbeit ist die Verwendung der Echokardiographie gegenüber der Magnetresonanztomographie zu nennen, wobei die doch deutlichen Unterschiede damit allein nicht zu erklären sind.

Der Anteil der Probanden mit linksventrikulärer Hypertrophie war unter den depressiven Patienten immer noch deutlich höher als in einer gesunden Population etwa gleichen Alters (Antoniucci et al., 1997). Fraglich ist dabei, ob dieser Zusammenhang direkt der Dysfunktion des HHN-Systems zuzurechnen ist oder ob es sich um eine Mediatorfunktion oder gar um eine bloße Koinzidenz handeln könnte. Zu berücksichtigen ist hier, dass für die vorliegenden Ergebnisse der Einfluss des Alters und des Geschlechts die Assoziation zwischen der Aktivität des HHN-Systems und der LVM egalisierte und dass auch die Schwere der depressiven Symptome nicht mit dem Vorliegen einer linksventrikulären Hypertrophie korrelierte. Betrachtet man die einzelnen Parameter zur Evaluation des HHN-Systems, z. B. die nächtliche Cortisol-Ausscheidung über den Urin, so lagen teils positive Korrelationen zur LVM vor, diese waren jedoch nicht signifikant. Erst eine Non-Suppressionsreaktion im DST führte zu einer signifikanten Assoziation zu LVM-Parametern, gleichzeitig lagen in der Gruppe der Non-Suppressoren im Mittel höhere Blutdruckwerte vor. Während für den systolischen Blutdruck nach statistischer Kontrolle für Alter und Geschlecht ein unabhängiger, signifikanter Zusammenhang mit der LVM bestehen blieb, war dies für eine Non-Suppression nicht mehr der Fall. Es scheint daher denkbar, dass sich die linksventrikuläre Hypertrophie bei depressiven Patienten und womöglich auch bei Patienten mit Cushing-Syndrom in erster Linie Blutdruck-vermittelt ausbildet. Dass eine Aktivierung des HHN-Systems über synergistische Mechanismen auch den Sympathikotonus verstärkt und somit einen höheren arteriellen Mitteldruck verursacht, ist unbestritten. Die vorliegenden Daten legen jedoch den Schluss nahe, dass nur eine schwerwiegende, chronische Störung der Funktion des HHN-Systems, identifizierbar in Form einer pathologischen

Reaktion auf den DST, dazu in der Lage sein könnte, eine kardiale linksventrikuläre Hypertrophie herbeizuführen oder zumindest zu begünstigen, während dies für eine einfache Hypercortisolämie, die im Rahmen einer depressiven Episode auch akut und transient auftreten kann, nicht der Fall zu sein scheint. Diese Hypothese wäre mit den bereits verfügbaren Theorien und Daten bzgl. der Pathogenese einer kardialen Hypertrophie gut vereinbar.

Der tendenzielle Zusammenhang zwischen einer Hypercortisolämie bzw. Dysfunktion des HHN-Systems bei depressiven Patienten und der LVM deckt sich also insgesamt mit der bestehenden Literatur. Allerdings ist bei depressiven Patienten mit der im Vergleich zu Patienten mit Cushing-Syndrom eher gering ausgeprägten Hypercortisolämie eine linksventrikuläre Hypertrophie in der Größenordnung, wie sie in der Pilotstudie beschrieben wurde, nicht in breiter Masse zu erwarten. Das alleinige Vorliegen von Dysfunktionen des HHN-Systems ohne die begleitende Aktivierung des sympathischen Nervensystems bzw. Vorliegen von anderweitig verursachten Hypertonien dürfte bei depressiven Patienten nicht zu einer klinisch relevanten Hypertrophie führen. Der Anteil, den eine linksventrikuläre Hypertrophie am gesamten kardiovaskulären Risiko depressiver Patienten trägt, ist damit weiterhin nicht zu beziffern. Somit bleibt die Frage, inwieweit eine spezifisch auf Normalisierung Funktion des HHN-Systems ausgerichtete antidepressive Therapie auch hinsichtlich der somatischen Morbidität effektiv sein könnte, ebenfalls unbeantwortet. Ferner konnte diese Studie die Rolle circadianer Auffälligkeiten des HHN-Systems oder direkter kardiotoxischer Effekten des Cortisols nicht näher beleuchten. Ohnehin sind aber aufgrund unübersichtlicher Wechselwirkungen zwischen depressiver Störung, Aktivität des HHN-Systems, und somatischen Pathologien breit gestreute, bidirektionale Effekte zu erwarten, deren präzise Evaluation genauerer und weiterer Untersuchungen bedarf.

Interessanterweise war in dieser Studie auch keine Assoziation zwischen HHN-Systemparametern und BMI bzw. Bauchumfang festzustellen, während dies teilweise in früheren Untersuchungen bejaht wurde. Auch dieses Ergebnis ist allerdings aufgrund der geringen Fallzahl in seiner Aussagekraft eingeschränkt.

Die Wahl des echokardiographischen Parameters hatte in dieser Untersuchung eine große Auswirkung auf die Identifikationsrate der linksventrikulären Hypertrophie. So fanden sich die meisten auffälligen Werte in der Gruppe der Probanden, bei denen eine Indizierung der LVM auf die Körpergröße^{1,7} erfolgte, der geringste Anteil an Hypertrophien lag nach Indizierung auf die Körperoberfläche vor. Außerdem gab es Hinweise, dass dieser letztgenannte Parameter am ehesten dazu geeignet war, dem Einfluss somatischer Störvariablen wie BMI und Bauchumfang auf die LVM entgegenzuwirken. Der klinische Nutzen dieses Ergebnisses ist, wie bereits in früheren Studien, ungewiss, da nicht bekannt ist, welcher Parameter bzw. welcher Cutoff am ehesten dazu geeignet sein könnte, das kardiovaskuläre Outcome zu prognostizieren (Armstrong et al., 2014). Es sollten daher auch in zukünftigen Studien verschiedene Parameter gemeinsam erhoben und ausgewertet werden.

4.2 Untersuchung des HHN-Systems

Die Ergebnisse der hier dargelegten Studie legen in Bezug auf die optimale Methodik zur Evaluation des HHN-Systems mehrere Interpretationen nahe, die aufgrund der geringen Fallzahl jedoch zurückhaltend zu bewerten sind. Auffällig war in der untersuchten Population zunächst der trotz einer hohen Anzahl an Probanden mit melancholischem Subtyp insgesamt geringe Anteil von ca. 12 % an DST-Non-Suppressoren innerhalb der depressiven Patienten, da nach früheren Studienergebnissen wenigstens mit 20 % an Non-Suppressoren zu rechnen gewesen wäre (Antonijevic, 2008). Hierbei kann es sich nichtsdestotrotz um einen gewöhnlichen Schwankungs-Effekt handeln. Der Methodenvergleich der verwendeten Parameter zur Evaluation Funktion des HHN-Systems ergab insgesamt unterschiedliche, nicht immer stark ausgeprägte Korrelationen. So war bspw. die im Speichel bestimmte Cortisol-Konzentration nach DST nur moderat mit der gleichzeitig durchgeführten Bestimmung im Serum assoziiert, was einer Messungenauigkeit der Analyse im Bereich besonders niedriger Cortisol-Speichel-Konzentrationen nur knapp über dem Detektionsminimum, wie sie nach einem DST typisch sind, geschuldet sein könnte (Kirschbaum & Hellhammer, 1994). Weiterhin existieren für Speichelproben bislang keine eindeutigen und gut belegten Cutoff-Werte bzgl. der Differenzierung zwischen Suppressions- und Non-Suppressionsreaktion. Der in dieser Arbeit verwendete Cutoff von 2 nmol/l hatte zur Folge, dass über die Hälfte der Non-Suppressoren mittels einer Speichel-Untersuchung nicht entdeckt werden konnten, weswegen diese Methode im Kontext des DST nicht als gleichwertig zur Serum-Untersuchung betrachtet und daher auch nicht empfohlen werden kann. Zur nächtlichen Cortisol-Ausscheidung über den Urin bestand ebenfalls eine geringe Korrelation, die sich nach Kontrolle für Alter, Geschlecht und BMI jedoch etwas verbesserte, gleiches galt für die Assoziation zwischen Speichel-Cortisol-Konzentration nach DST und der abendlichen Cortisol-Bestimmung. Letztere korrelierte insgesamt schlecht mit den übrigen Parametern und bot auch hinsichtlich der Untersuchung des Zusammenhangs zu somatischen Parametern keinen nennenswerten Zusatznutzen. Dies spricht u. a. dafür, dass im Vorfeld einer Studie streng darauf geachtet werden sollte, ob eher dynamische circadiane Aspekte des HHN-Systems oder dessen generelle Betrachtung im Vordergrund steht, da die jeweiligen Methoden nicht austauschbar sind.

Die nächtliche Urinsammlung wies einige spezifische Vorteile gegenüber einer 24-stündigen Sammlung auf, so kam es z. B. kaum zu unvollständigen Proben. Weiterhin entstand keine störende Beeinflussung der Cortisol-Spiegel durch körperliche Aktivität, da die Sammlung während eines Zeitraums erfolgte, in dem die Probanden für gewöhnlich schliefen. Dies sollte im Idealfall eine adäquatere Evaluation der basalen Aktivität des HHN-Systems ermöglichen, zumal nachts die deutlichsten circadianen Unterschiede im Vergleich zu Gesunden zu erwarten sind (E. A. Young et al., 1994). Die Dauer der Sammelperiode ist dabei gleichzeitig lang genug, um kurzzeitige Fluktuationen der Cortisol-Ausschüttung, z. B. infolge einer transienten Pulsatilität des zentralen HHN-Systems, oder auch Konzentrationsschwankungen des CBG auszugleichen. Die Anwendung der Methode gelingt im klinischen Setting komplikationslos, die Laborkosten sind gering und es besteht keinerlei Invasivität, weswegen die Akzeptanz bei

Probanden hoch ist. Eine Stressreaktion aufgrund einer Blutentnahme oder eines Aufweckens wird vermieden. Ein weiterer Vorteil der Cortisol-Bestimmung im Urin liegt darin, dass es sich hierbei um ein direktes Korrelat des Anteils an freiem bzw. bioaktiven Cortisol im Blut handelt. (Loriaux, 2017). Entscheidend war in dieser Studie jedoch, dass die nächtliche Cortisol-Ausscheidung nicht nur eine starke Korrelation zur Serum-Untersuchung nach DST aufwies, sondern einzelne depressive Probanden identifizierte, bei denen eine Dysfunktion des HHN-Systems bei gleichzeitig adäquater Suppressionsreaktion auf den DST vorlag. Eine Bedingung dieser Tatsache durch Ausreißer erscheint unwahrscheinlich, kann aber nicht endgültig ausgeschlossen werden. Im Rahmen der Diagnostik des Cushing-Syndroms ist die Urinsammlung mit anschließender Cortisol-Bestimmung bereits seit längerer Zeit etabliert und erzeugt für gewöhnlich keine falsch-negativen Ergebnisse (Ceccato et al., 2015; Corcuff et al., 1998), sodass diese Methode auch hinsichtlich der Untersuchung des Zusammenhang zwischen Aktivierung des HHN-Systems bei depressiven Patienten und somatischen Auswirkungen ideal geeignet erscheint. Die Gewinnung einer Speichelprobe ist zwar ebenfalls nicht invasiv, die Untersuchung darüber hinaus kostengünstig, allerdings sinkt hier bei mehrfacher Probensammlung in kurzen Zeitabständen die Compliance der Patienten (Yehuda et al., 2003).

Die anhand des Cortisol-Serumspiegels nach DST unternommene Unterteilung der Probanden in Suppressoren und Non-Suppressoren korrelierte jedoch am stärksten mit somatischen Parametern wie dem Blutdruck oder der LVM. Hinzu kommt bei dieser Methode, dass unvollständige Proben komplett entfallen, die Kosten des Verfahrens sind darüber hinaus ebenfalls gering. Es bleiben jedoch die für Feedback-Tests typischen Nachteile, wie z. B. die Anfälligkeit für störende Einflüsse durch Medikamente oder der Fokus auf die zentrale Sensitivität der GR statt den peripheren Cortisol-Spiegel, bestehen (Deuschle et al., 1997; Leistner & Menke, 2018; Trainer & Grossman, 1991). Zu berücksichtigen bleibt weiterhin, dass die Sensitivität der Methode bei einer bloß leichten Aktivitätssteigerung des HHN-Systems eingeschränkt ist, da in diesen Fällen trotz einer relevanten Hypercortisolämie noch eine Suppressionsreaktion erfolgen kann (Arana, Baldessarini, & Ornstein, 1985; Friedman, 2006). Zudem konnte in verschiedenen Studien eine hohe Variabilität der Plasma-Dexamethason-Konzentration nach oraler Gabe festgestellt werden, die wiederum die Rate an Non-Suppressoren beeinflusste (Meikle, 1982; Morris, Carr, Gilliland, & Hooper, 1986). Weitere Kritik am DST zielt insbesondere auf die Tatsache ab, dass es sich bei Dexamethason um ein Synthetikum handelt, das aufgrund seiner außergewöhnlich hohen Potenz eher keine physiologischen Funktionen des HHN-Systems wiedergibt und darüber hinaus nur auf GR, jedoch nicht auf MR wirkt. Der DST geht außerdem besonders bei hospitalisierten sowie übergewichtigen Patienten und chronisch Kranken mit einer eher geringen Sensitivität einher und ist anfällig für den Einfluss des Alters, sodass eine alleinige Verwendung des DST in klinischen Studien des HHN-Systems nicht empfohlen werden kann (Antonijevic, 2008; Crapo, 1979; Cronin et al., 1990; Greden et al., 1986). Hinsichtlich der umfassenden Abbildung der Aktivität des HHN-Systems zeigt sich die alleinige Durchführung des DST auch insofern unzureichend, als dass circadiane Veränderungen, Störungen der Pulsatilität sowie verflachte Sekretionsmuster nicht detek-

tiert werden (Deuschle et al., 1998; Deuschle et al., 1997). Insbesondere bei depressiven Patienten, bei denen insgesamt eine geringere Überaktivität im Vergleich zu Cushing-Patienten zu erwarten ist, könnte daher die zusätzliche Urin-Bestimmung Vorteile bringen.

4.3 Limitationen und Schlussfolgerung

Die dieser Arbeit zugrundeliegende Studie weist einige methodische Schwächen auf, die eine vorsichtige Interpretation der Ergebnisse nötig machen. So war die Fallzahl gering, was zu breiten Konfidenzintervallen und schwachen Effektstärken führte. Des Weiteren befand sich unter den untersuchten Probanden insgesamt ein kleinerer Anteil an Non-Suppressoren, als a priori in dieser Population zu erwarten gewesen wäre. Dies zeigte sich für die Erfüllung der Studienziele insofern als hinderlich, da die Effekte einer Überaktivierung des HHN-Systems aufgrund des nur geringen Ausmaßes nicht eindeutig ausgeprägt waren. Weitere Schwächen bestehen hinsichtlich der Einschlusskriterien der Probanden. Das Studiendesign war im Vorhinein mit dem Ziel gestaltet worden, möglichst praxisnahe Untersuchungsbedingungen zu schaffen, die vorrangig die klinische Realität abbilden und weniger reine biologische Grundlagen beleuchten sollten. Daher wurden bestimmte medikamentöse Therapien der Patienten, die potenziell einen wenn auch nur leichten Einfluss auf das HHN-System ausüben können (wie z. B. Lithium), auch während der Studie fortgeführt. Weiterhin führte das Vorliegen einiger für psychiatrische Patienten typischer Komorbiditäten wie einer arteriellen Hypertonie oder eines Diabetes mellitus Typ II nicht prinzipiell zum Studienausschluss, solange eine adäquate Therapie bestand. Allerdings war es in Anbetracht des Studienziels auch nicht sinnvoll, Probanden mit somatischen Vor- bzw. Begleiterkrankungen grundsätzlich auszuschließen. Ebenso lagen bei einigen wenigen Patienten auch psychiatrische Komorbiditäten vor, die potenziell dazu imstande sind, die Interaktion zwischen depressiver Störung und HHN-System zu beeinflussen. Diese insgesamt nichtsdestotrotz als gering einzuschätzenden Störfaktoren wurden in Kauf genommen, um die Produktion von Ergebnissen zu erreichen, die möglichst unmittelbare klinische Konsequenzen nach sich ziehen bzw. sich direkt auf die kardiovaskuläre Risikostratifizierung sowie die Therapie depressiver Patienten auswirken. Schwerwiegender erscheint der Verzicht auf eine Kontrollgruppe, die hinsichtlich eines Prävalenzvergleichs von Störungen des HHN-Systems sowie der linksventrikulären Hypertrophie mit gesunden Probanden nötig gewesen wäre und die Belastbarkeit der Ergebnisse erhöht hätte. Es war jedoch vorrangiges Ziel dieser Studie, einen Vergleich zwischen depressiven Patienten mit und solchen ohne Dysfunktion des HHN-Systems durchzuführen, sodass der Ergebnisbezug auf die gesunde Normalpopulation anhand der breiten Basis bereits vorhandener Literatur hergestellt wurde. Der BMI als abgeleitete Größe aus Körpergewicht und Körpergröße weist zwar in Abhängigkeit von der Muskelmasse Schwächen hinsichtlich der Identifizierung einer Adipositas bzw. eines Untergewichts auf, gewinnt seine Aussagekraft jedoch in der Zusammenschau mit dem Bauchumfang zurück (Nazare et al., 2015). Daher wurden beide Parameter gemein-

sam betrachtet. Eine weitere die Aussagekraft der Ergebnisse potenziell einschränkende Limitation besteht in der Verwendung der Echokardiographie zur Messung der LVM. Zwar ist diese Methode seit einiger Zeit etabliert und darüber hinaus für den gewünschten Zweck auch als geeignet zu betrachten, den Goldstandard stellt jedoch die Untersuchung mittels kardialer Magnetresonanztomographie dar, die auch in der Pilotstudie (Gilles et al., 2014) Verwendung fand (Myerson et al., 2002). Da der vorliegenden Arbeit eine explorative und Hypothesen-generierende Studie zugrunde liegt, wurde außerdem auf eine Anpassung des Signifikanzniveaus verzichtet, die bei dem multiplen Testen von Hypothesen zwingend angemessen wäre.

So sind in der Zusammenschau zwar anhand der in dieser Arbeit erbrachten Ergebnisse einige Tendenzen abzuleiten, deren Bestätigung bzw. Überprüfung jedoch mit Hilfe eines größeren Probandenkollektivs, einem höheren Anteil an DST-Non-Suppressoren sowie einer Kontrollgruppe erfolgen sollte.

Zusammenfassend legen die Ergebnisse der Arbeit nahe, dass zum Zwecke einer Untersuchung des Zusammenhanges von HHN-Systemaktivität und somatischen Folgeschäden eine Kombination aus DST mit Serum-Cortisol-Bestimmung sowie eine Messung des freien Cortisols im Nachturin erfolgen sollte, da letztere dazu geeignet zu sein scheint, einzelne Probanden mit gestörter Funktion des HHN-Systems zu identifizieren, die im DST unerkant bleiben. Besonders im klinischen Setting zeigt sich die nächtliche Urinsammlung sowie die Durchführung eines DST als Kurztest mit einmaliger Blutentnahme als besonders praktikabel.

Hinsichtlich des Vorliegens einer linksventrikulären Hypertrophie widersprechen die in der Arbeit vorgestellten Daten der Annahme der Pilotstudie. Zwar liegt bei depressiven Patienten eine erhöhte Prävalenz für eine linksventrikuläre Hypertrophie vor, diese scheint sich jedoch nur unter bestimmten Voraussetzungen zu entwickeln, sodass von einer klinisch relevanten Hypertrophie mit signifikanten Auswirkungen auf das kardiovaskuläre Risiko bei depressiven Patienten nur im Falle einer starken Dysfunktion des HHN-Systems bei gleichzeitig vorliegender arterieller Hypertonie auszugehen sein dürfte.

5 ZUSAMMENFASSUNG

Die hier vorliegende Arbeit beschäftigte sich mit dem Zusammenhang zwischen affektiven Störungen und dem kardiovaskulären Risiko. Kardiovaskuläre Erkrankungen stellen weltweit die führende Todesursache dar, während unipolare depressive Störungen insbesondere innerhalb der Industrieländer einen beträchtlichen Anteil der gesundheitsökonomischen Last bilden. Gemeinsam ist den Erkrankungen eine hohe und auf absehbare Zeit ansteigende Prävalenz, hinzukommt ein nicht unerheblicher Anteil an internistisch-psychiatrischer Komorbidität. Depressive Patienten weisen eine gegenüber Gesunden erhöhte Sterblichkeit auf, die sich nicht allein auf Suizide, sondern allen voran auf ein ungünstigeres kardiovaskuläres Risikoprofil zurückführen lässt. Im Gegenzug entwickeln kardiologische Patienten nach einem Myokardinfarkt häufig eine depressive Störung. Neben behavioralen und inflammatorischen Prozessen scheint dabei v. a. dem Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-System eine entscheidende Mediator-Rolle zuzukommen. Die Evaluation der Funktion dieses Systems erfolgt dabei anhand verschiedener Methoden, die jeweils spezifische Vor- und Nachteile besitzen und in ihrer Aussagekraft nicht als äquivalent anzusehen sind. Ein Konsens bzgl. des zur Untersuchung somatischer Folgeschäden bei depressiven Patienten vorrangig einzusetzenden Verfahrens besteht bislang nicht. Dies ist insofern von wissenschaftlicher Relevanz, als dass bei Patienten mit affektiven Störungen regelmäßig und in unterschiedlichem Ausmaß eine Überaktivierung des Stress-Systems z. B. in Form eines erhöhten Sympathikotonus oder einer Hypercortisolämie vorliegt, was mit diversen somatischen Folgeschäden in Verbindung gebracht wird. So ließen sich einige Pathologien, die bei Patienten mit Cushing-Syndrom vorliegen, auch bei depressiven Patienten finden, z. B. eine viszerale Adipositas, ein reduziertes Volumen des Hippocampus oder eine verringerte Knochendichte. In einer Pilotstudie konnte bei depressiven Patienten, die eine Dysfunktion des Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Systems in Form einer Non-Suppressionsreaktion auf den Dexamethason-Hemmtest oder eine Hypercortisolämie aufwiesen, außerdem eine im Vergleich zu gesunden Kontrollen signifikante linksventrikuläre Hypertrophie festgestellt werden, die als eigenständiger Risikofaktor hinsichtlich der kardiovaskulären Mortalität gilt.

Im Rahmen der dieser Arbeit zugrundeliegenden STRESSD HEART-Studie wurde daher an 57 Patienten, die sich aufgrund einer depressiven Episode im Zentralinstitut für Seelische Gesundheit Mannheim in Behandlung befanden, die Aktivität des Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Systems evaluiert und die Auswirkung einer Funktionsstörung auf die linksventrikuläre Masse untersucht. Letztere wurde dabei echokardiographisch ermittelt. Im Hinblick auf die Funktion des Stresssystems erfolgte ein Methodenvergleich zwischen Dexamethason-Hemmtest, Messung der Cortisol-Ausscheidung über den Nachturin sowie einer abendlichen Cortisol-Bestimmung im Speichel.

Die Prävalenz einer linksventrikulären Hypertrophie lag bei den untersuchten Probanden mit je nach verwendetem echokardiographischen Index 12 – 37 % deutlich höher als es bei einer vergleichbaren gesunden Population zu erwarten gewesen wäre. Die

Werte für die linksventrikuläre Masse bei Non-Suppressoren betragen dabei im Mittel 207 ± 73 g gegenüber 343 ± 97 g in der Pilotstudie. Das Vorliegen einer Hypertrophie korrelierte jedoch nur eingeschränkt mit den Parametern zur Evaluation des Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Systems, sodass sich ein signifikanter Unterschied nur zwischen den Gruppen der Non-Suppressoren und Suppressoren fand, jedoch nicht in Bezug auf die nächtliche Cortisol-Ausscheidung über den Urin oder die Konzentration im Speichel. Auch der Zusammenhang zwischen gestörter Reaktion auf den Dexamethason-Hemmtest und linksventrikulärer Masse erreichte nach statistischer Kontrolle für das Alter und das Geschlecht nicht mehr das Signifikanzniveau. Mit Hilfe der multiplen linearen Regressionsanalyse konnte ein eigenständiger Zusammenhang der Reaktion auf den Dexamethason-Suppressionstest und der linksventrikulären Masse dementsprechend nicht festgestellt werden. Ein solcher ließ sich jedoch für den Blutdruck nachweisen, was auch nach Kontrolle für die Variablen Alter, Geschlecht sowie BMI Bestand hatte.

Der Methodenvergleich der verschiedenen Parameter zur Evaluation des Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Systems ergab insgesamt unterschiedlich starke Korrelationen. So wiesen insbesondere die Cortisol-Bestimmungen im Speichel nur eine schwache Assoziation zu den übrigen Methoden und keine Assoziation zu somatischen Parametern auf. Die nächtliche Cortisol-Ausscheidung über den Urin korrelierte hingegen stark und positiv mit dem Cortisol-Serumspiegel nach Dexamethason-Hemmtest und identifizierte bei einzelnen Probanden eine Dysfunktion des Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Systems, obwohl jene im Dexamethason-Hemmtest eine unauffällige Reaktion gezeigt hatten.

Aus den Ergebnissen der Arbeit lassen sich einige Schlüsse ziehen, die jedoch in Anbetracht der geringen Fallzahl mit Vorsicht zu bewerten sind. Für die Untersuchung depressiver Patienten hinsichtlich eines Zusammenhanges von Aktivität des HHN-Systems und somatischen Folgeschäden erwies sich eine Kombination aus DST mit anschließender Serum-Cortisol-Bestimmung und einer Messung des freien Cortisols im Nachturin als ideal, da letztere dazu geeignet zu sein scheint, einzelne Probanden mit gestörter Funktion des HHN-Systems zu identifizieren, die im DST unerkannt bleiben. Mit Hinblick auf die Anwendung im klinischen Setting gehen diese Methoden mit spezifischen Vorteilen einher, so zeigen sich die nächtliche Urinsammlung sowie die Durchführung eines DST als Kurztest mit einmaliger Blutentnahme als günstige, gegenüber Störungen robuste und von Patienten gut akzeptierte Verfahren.

Die erhobenen echokardiographischen Daten widersprechen hinsichtlich des Vorliegens einer linksventrikulären Hypertrophie den Untersuchungen der Pilotstudie. So zeigte sich unter den Probanden zwar eine erhöhte Prävalenz für die linksventrikuläre Hypertrophie, deren klinische Relevanz bzw. signifikante Auswirkung auf das kardiovaskuläre Risiko depressiver Patienten scheint jedoch insofern eingeschränkt zu sein, als dass ihr Auftreten im Regelfall an das Vorliegen sowohl einer starken Dysfunktion des HHN-Systems als auch einer gleichzeitigen Blutdruckerhöhung gebunden sein könnte.

6 LITERATURVERZEICHNIS

- Adam, E. K., Quinn, M. E., Tavernier, R., McQuillan, M. T., Dahlke, K. A., & Gilbert, K. E. (2017). Diurnal cortisol slopes and mental and physical health outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology*, *83*, 25-41. doi:10.1016/j.psyneuen.2017.05.018
- Adlan, A. M., Veldhuijzen van Zanten, J., Lip, G. Y. H., Paton, J. F. R., Kitas, G. D., & Fisher, J. P. (2018). Acute hydrocortisone administration reduces cardiovagal baroreflex sensitivity and heart rate variability in young men. *J Physiol*, *596*(20), 4847-4861. doi:10.1113/jp276644
- Agorastos, A., Heinig, A., Stiedl, O., Hager, T., Sommer, A., Müller, J. C., . . . Demiralay, C. (2019). Vagal effects of endocrine HPA axis challenges on resting autonomic activity assessed by heart rate variability measures in healthy humans. *Psychoneuroendocrinology*, *102*, 196-203. doi:10.1016/j.psyneuen.2018.12.017
- Albus, C., Waller, C., Fritzsche, K., Gunold, H., Haass, M., Hamann, B., . . . Herrmann-Lingen, C. (2019). Significance of psychosocial factors in cardiology: update 2018 : Position paper of the German Cardiac Society. *Clin Res Cardiol*. doi:10.1007/s00392-019-01488-w
- Alonso, J., Angermeyer, M. C., Bernert, S., Bruffaerts, R., Brugha, T. S., Bryson, H., . . . Vollebergh, W. A. (2004). Prevalence of mental disorders in Europe: results from the European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMeD) project. *Acta Psychiatr Scand Suppl*(420), 21-27. doi:10.1111/j.1600-0047.2004.00327.x
- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders : DSM-5* (5th ed.). Washington, DC: Author.
- Amsterdam, J. D., Maislin, G., Winokur, A., Kling, M., & Gold, P. (1987). Pituitary and adrenocortical responses to the ovine corticotropin releasing hormone in depressed patients and healthy volunteers. *Arch Gen Psychiatry*, *44*(9), 775-781.
- Amsterdam, J. D., Marinelli, D. L., Arger, P., & Winokur, A. (1987). Assessment of adrenal gland volume by computed tomography in depressed patients and healthy volunteers: a pilot study. *Psychiatry Res*, *21*(3), 189-197. Retrieved from [https://www.psy-journal.com/article/0165-1781\(87\)90022-9/pdf](https://www.psy-journal.com/article/0165-1781(87)90022-9/pdf)
- Anderson, R. J., Freedland, K. E., Clouse, R. E., & Lustman, P. J. (2001). The prevalence of comorbid depression in adults with diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care*, *24*(6), 1069-1078. doi:10.2337/diacare.24.6.1069
- Antonijevic, I. (2008). HPA axis and sleep: identifying subtypes of major depression. *Stress*, *11*(1), 15-27. doi:10.1080/10253890701378967
- Antoniucci, D., Seccareccia, F., Menotti, A., Dovellini, E. V., Prati, P. L., Rovelli, F., & Fazzini, P. F. (1997). Prevalence and correlates of echocardiographic determined left ventricular hypertrophy in 2318 asymptomatic middle-aged men:

- the ECCIS project. *Epidemiologia e Clinica della Cardiopatia Ischemica Silente. G Ital Cardiol*, 27(4), 363-369.
- Appel, K., Schwahn, C., Mahler, J., Schulz, A., Spitzer, C., Fenske, K., . . . Grabe, H. J. (2011). Moderation of adult depression by a polymorphism in the FKBP5 gene and childhood physical abuse in the general population. *Neuropsychopharmacology*, 36(10), 1982-1991. doi:10.1038/npp.2011.81
- Arafah, B. M. (2006). Hypothalamic pituitary adrenal function during critical illness: limitations of current assessment methods. *J Clin Endocrinol Metab*, 91(10), 3725-3745. doi:10.1210/jc.2006-0674
- Arana, G. W., Baldessarini, R. J., & Ornstein, M. (1985). The dexamethasone suppression test for diagnosis and prognosis in psychiatry. Commentary and review. *Arch Gen Psychiatry*, 42(12), 1193-1204. doi:10.1001/archpsyc.1985.01790350067012
- Armstrong, A. C., Gidding, S., Gjesdal, O., Wu, C., Bluemke, D. A., & Lima, J. A. (2012). LV mass assessed by echocardiography and CMR, cardiovascular outcomes, and medical practice. *JACC Cardiovasc Imaging*, 5(8), 837-848. doi:10.1016/j.jcmg.2012.06.003
- Armstrong, A. C., Gjesdal, O., Almeida, A., Nacif, M., Wu, C., Bluemke, D. A., . . . Lima, J. A. (2014). Left ventricular mass and hypertrophy by echocardiography and cardiac magnetic resonance: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Echocardiography*, 31(1), 12-20. doi:10.1111/echo.12303
- Asnis, G. M., Halbreich, U., Ryan, N. D., Rabinowicz, H., Puig-Antich, J., Nelson, B., . . . Friedman, J. H. (1987). The relationship of the dexamethasone suppression test (1 mg and 2 mg) to basal plasma cortisol levels in endogenous depression. *Psychoneuroendocrinology*, 12(4), 295-301.
- Atlantis, E., & Baker, M. (2008). Obesity effects on depression: systematic review of epidemiological studies. *Int J Obes (Lond)*, 32(6), 881-891. doi:10.1038/ijo.2008.54
- Avery, D., & Winokur, G. (1976). Mortality in depressed patients treated with electroconvulsive therapy and antidepressants. *Arch Gen Psychiatry*, 33(9), 1029-1037.
- Barnes, P. J., & Adcock, I. (1993). Anti-inflammatory actions of steroids: molecular mechanisms. *Trends Pharmacol Sci*, 14(12), 436-441.
- Barnes, P. J., & Karin, M. (1997). Nuclear factor-kappaB: a pivotal transcription factor in chronic inflammatory diseases. *N Engl J Med*, 336(15), 1066-1071. doi:10.1056/nejm199704103361506
- Bateman, A., Singh, A., Kral, T., & Solomon, S. (1989). The immune-hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Endocr Rev*, 10(1), 92-112. doi:10.1210/edrv-10-1-92
- Berger, M., van Calker, D., Brakemeier, E.-L., & Schramm, E. (2014). Affektive Störungen. In M. Berger (Ed.), *Psychische Erkrankungen: Klinik und Therapie* (5th ed., pp. 359-428). München: Elsevier, Urban & Fischer.

- Berkenbosch, F., van Oers, J., del Rey, A., Tilders, F., & Besedovsky, H. (1987). Corticotropin-releasing factor-producing neurons in the rat activated by interleukin-1. *Science*, *238*(4826), 524-526.
- Berkman, L. F., Blumenthal, J., Burg, M., Carney, R. M., Catellier, D., Cowan, M. J., . . . Schneiderman, N. (2003). Effects of treating depression and low perceived social support on clinical events after myocardial infarction: the Enhancing Recovery in Coronary Heart Disease Patients (ENRICHD) Randomized Trial. *Jama*, *289*(23), 3106-3116. doi:10.1001/jama.289.23.3106
- Besedovsky, H., del Rey, A., Sorkin, E., & Dinarello, C. A. (1986). Immunoregulatory feedback between interleukin-1 and glucocorticoid hormones. *Science*, *233*(4764), 652-654.
- Bierut, L. J., Heath, A. C., Bucholz, K. K., Dinwiddie, S. H., Madden, P. A., Statham, D. J., . . . Martin, N. G. (1999). Major depressive disorder in a community-based twin sample: are there different genetic and environmental contributions for men and women? *Arch Gen Psychiatry*, *56*(6), 557-563.
- Binder, E. B. (2009). The role of FKBP5, a co-chaperone of the glucocorticoid receptor in the pathogenesis and therapy of affective and anxiety disorders. *Psychoneuroendocrinology*, *34* Suppl 1, S186-195. doi:10.1016/j.psyneuen.2009.05.021
- Blumenthal, J. A., Sherwood, A., Babyak, M. A., Watkins, L. L., Smith, P. J., Hoffman, B. M., . . . Hinderliter, A. L. (2012). Exercise and pharmacological treatment of depressive symptoms in patients with coronary heart disease: results from the UPBEAT (Understanding the Prognostic Benefits of Exercise and Antidepressant Therapy) study. *J Am Coll Cardiol*, *60*(12), 1053-1063. doi:10.1016/j.jacc.2012.04.040
- Böhm, K., & Cordes, M. (2010). Kosten psychischer Erkrankungen im Vergleich zu anderen Erkrankungen. In B. Badura, H. Schröder, J. Klose, & K. Macco (Eds.), *Fehlzeiten-Report 2009: Arbeit und Psyche: Belastungen reduzieren — Wohlbefinden fördern. Zahlen, Daten, Analysen aus allen Branchen der Wirtschaft* (pp. 51-60). Berlin, Heidelberg: Springer.
- Bonnet, F., Irving, K., Terra, J. L., Nony, P., Berthezene, F., & Moulin, P. (2005). Anxiety and depression are associated with unhealthy lifestyle in patients at risk of cardiovascular disease. *Atherosclerosis*, *178*(2), 339-344. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2004.08.035
- Borovikova, L. V., Ivanova, S., Zhang, M., Yang, H., Botchkina, G. I., Watkins, L. R., . . . Tracey, K. J. (2000). Vagus nerve stimulation attenuates the systemic inflammatory response to endotoxin. *Nature*, *405*(6785), 458-462. doi:10.1038/35013070
- Bostwick, J. M., & Pankratz, V. S. (2000). Affective disorders and suicide risk: a reexamination. *Am J Psychiatry*, *157*(12), 1925-1932. doi:10.1176/appi.ajp.157.12.1925
- Bradley, R. G., Binder, E. B., Epstein, M. P., Tang, Y., Nair, H. P., Liu, W., . . . Ressler, K. J. (2008). Influence of child abuse on adult depression: moderation by the

- corticotropin-releasing hormone receptor gene. *Arch Gen Psychiatry*, 65(2), 190-200. doi:10.1001/archgenpsychiatry.2007.26
- Branchey, L., Weinberg, U., Branchey, M., Linkowski, P., & Mendlewicz, J. (1982). Simultaneous study of 24-hour patterns of melatonin and cortisol secretion in depressed patients. *Neuropsychobiology*, 8(5), 225-232. doi:10.1159/000117903
- Bunney, W. E., Jr., & Davis, J. M. (1965). Norepinephrine in depressive reactions. A review. *Arch Gen Psychiatry*, 13(6), 483-494.
- Burke, H. M., Davis, M. C., Otte, C., & Mohr, D. C. (2005). Depression and cortisol responses to psychological stress: a meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology*, 30(9), 846-856. doi:10.1016/j.psychneuen.2005.02.010
- Busch, M. A., Maske, U. E., Ryl, L., Schlack, R., & Hapke, U. (2013). [Prevalence of depressive symptoms and diagnosed depression among adults in Germany: results of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1)]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*, 56(5-6), 733-739. doi:10.1007/s00103-013-1688-3
- Bush, D. E., Ziegelstein, R. C., Tayback, M., Richter, D., Stevens, S., Zahalsky, H., & Fauerbach, J. A. (2001). Even minimal symptoms of depression increase mortality risk after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*, 88(4), 337-341.
- Cain, D. W., & Cidlowski, J. A. (2017). Immune regulation by glucocorticoids. *Nat Rev Immunol*, 17(4), 233-247. doi:10.1038/nri.2017.1
- Cannon, W. (1915). Bodily Changes in Pain, Hunger, Fear and Rage. An Account of Recent Researches into the Function of Emotional Excitement. *Journal of the American Medical Association*, LXIV(23), 1933-1933. doi:10.1001/jama.1915.02570490049033
- Cannon, W. B. (1939). The wisdom of the body.
- Caplan, R. D., Cobb, S., & French, J. R., Jr. (1979). White collar work load and cortisol: disruption of a circadian rhythm by job stress? *J Psychosom Res*, 23(3), 181-192.
- Carney, R. M., Blumenthal, J. A., Catellier, D., Freedland, K. E., Berkman, L. F., Watkins, L. L., . . . Jaffe, A. S. (2003). Depression as a risk factor for mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*, 92(11), 1277-1281.
- Carney, R. M., Blumenthal, J. A., Stein, P. K., Watkins, L., Catellier, D., Berkman, L. F., . . . Freedland, K. E. (2001). Depression, heart rate variability, and acute myocardial infarction. *Circulation*, 104(17), 2024-2028.
- Carney, R. M., & Freedland, K. E. (2009). Depression and heart rate variability in patients with coronary heart disease. *Cleve Clin J Med*, 76 Suppl 2, S13-17. doi:10.3949/ccjm.76.s2.03

- Carney, R. M., Freedland, K. E., Eisen, S. A., Rich, M. W., & Jaffe, A. S. (1995). Major depression and medication adherence in elderly patients with coronary artery disease. *Health Psychol*, *14*(1), 88-90.
- Carney, R. M., Freedland, K. E., Miller, G. E., & Jaffe, A. S. (2002). Depression as a risk factor for cardiac mortality and morbidity: a review of potential mechanisms. *J Psychosom Res*, *53*(4), 897-902. Retrieved from [http://www.jpsychores.com/article/S0022-3999\(02\)00311-2/fulltext](http://www.jpsychores.com/article/S0022-3999(02)00311-2/fulltext)
- Carney, R. M., Freedland, K. E., Rich, M. W., & Jaffe, A. S. (1995). Depression as a risk factor for cardiac events in established coronary heart disease: a review of possible mechanisms. *Ann Behav Med*, *17*(2), 142-149. doi:10.1007/bf02895063
- Carney, R. M., Freedland, K. E., Steinmeyer, B., Blumenthal, J. A., Berkman, L. F., Watkins, L. L., . . . Jaffe, A. S. (2008). Depression and five year survival following acute myocardial infarction: a prospective study. *J Affect Disord*, *109*(1-2), 133-138. doi:10.1016/j.jad.2007.12.005
- Carney, R. M., Rich, M. W., Freedland, K. E., Saini, J., teVelde, A., Simeone, C., & Clark, K. (1988). Major depressive disorder predicts cardiac events in patients with coronary artery disease. *Psychosom Med*, *50*(6), 627-633.
- Carroll, Curtis, G. C., & Mendels, J. (1976). Neuroendocrine regulation in depression. I. Limbic system-adrenocortical dysfunction. *Arch Gen Psychiatry*, *33*(9), 1039-1044.
- Carroll, B. J., Cassidy, F., Naftolowitz, D., Tatham, N. E., Wilson, W. H., Iranmanesh, A., . . . Veldhuis, J. D. (2007). Pathophysiology of hypercortisolism in depression. *Acta Psychiatr Scand Suppl*(433), 90-103. doi:10.1111/j.1600-0447.2007.00967.x
- Carroll, B. J., Curtis, G. C., Davies, B. M., Mendels, J., & Sugerman, A. A. (1976). Urinary free cortisol excretion in depression. *Psychol Med*, *6*(1), 43-50.
- Carroll, B. J., Curtis, G. C., & Mendels, J. (1976). Neuroendocrine regulation in depression. II. Discrimination of depressed from nondepressed patients. *Arch Gen Psychiatry*, *33*(9), 1051-1058.
- Carroll, B. J., Feinberg, M., Greden, J. F., Tarika, J., Albala, A. A., Haskett, R. F., . . . Young, E. (1981). A specific laboratory test for the diagnosis of melancholia. Standardization, validation, and clinical utility. *Arch Gen Psychiatry*, *38*(1), 15-22.
- Cavanagh, J. T., Carson, A. J., Sharpe, M., & Lawrie, S. M. (2003). Psychological autopsy studies of suicide: a systematic review. *Psychol Med*, *33*(3), 395-405.
- Ceccato, F., Barbot, M., Zilio, M., Frigo, A. C., Albiger, N., Camozzi, V., . . . Scaroni, C. (2015). Screening Tests for Cushing's Syndrome: Urinary Free Cortisol Role Measured by LC-MS/MS. *J Clin Endocrinol Metab*, *100*(10), 3856-3861. doi:10.1210/jc.2015-2507

- Celano, C. M., Mastromauro, C. A., Lenihan, E. C., Januzzi, J. L., Rollman, B. L., & Huffman, J. C. (2012). Association of baseline anxiety with depression persistence at 6 months in patients with acute cardiac illness. *Psychosom Med*, 74(1), 93-99. doi:10.1097/PSY.0b013e31823d38bc
- Chirinos, J. A., Segers, P., De Buyzere, M. L., Kronmal, R. A., Raja, M. W., De Bacquer, D., . . . Rietzschel, E. R. (2010). Left ventricular mass: allometric scaling, normative values, effect of obesity, and prognostic performance. *Hypertension*, 56(1), 91-98. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.150250
- Chrousos, G. P. (1992). Regulation and dysregulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. The corticotropin-releasing hormone perspective. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 21(4), 833-858.
- Chrousos, G. P. (1995). The hypothalamic-pituitary-adrenal axis and immune-mediated inflammation. *N Engl J Med*, 332(20), 1351-1362. doi:10.1056/nejm199505183322008
- Chrousos, G. P. (2007). Organization and Integration of the Endocrine System. *Sleep Med Clin*, 2(2), 125-145. doi:10.1016/j.jsmc.2007.04.004
- Chrousos, G. P. (2009). Stress and disorders of the stress system. *Nat Rev Endocrinol*, 5(7), 374-381. doi:10.1038/nrendo.2009.106
- Chrysohoou, C., Kollia, N., & Tousoulis, D. (2018). The link between depression and atherosclerosis through the pathways of inflammation and endothelium dysfunction. *Maturitas*, 109, 1-5. doi:10.1016/j.maturitas.2017.12.001
- Coca, A., Gabriel, R., de la Figuera, M., Lopez-Sendon, J. L., Fernandez, R., Sagastagoitia, J. D., . . . Barajas, R. (1999). The impact of different echocardiographic diagnostic criteria on the prevalence of left ventricular hypertrophy in essential hypertension: the VITAE study. *Ventriculo Izquierdo Tension Arterial Espana. J Hypertens*, 17(10), 1471-1480. doi:10.1097/00004872-199917100-00016
- Colla, M., Kronenberg, G., Deuschle, M., Meichel, K., Hagen, T., Bohrer, M., & Heuser, I. (2007). Hippocampal volume reduction and HPA-system activity in major depression. *J Psychiatr Res*, 41(7), 553-560. doi:10.1016/j.jpsychires.2006.06.011
- Constantinopoulos, P., Michalaki, M., Kottorou, A., Habeos, I., Psyrogiannis, A., Kalfarentzos, F., & Kyriazopoulou, V. (2015). Cortisol in tissue and systemic level as a contributing factor to the development of metabolic syndrome in severely obese patients. *Eur J Endocrinol*, 172(1), 69-78. doi:10.1530/eje-14-0626
- Contreras, L. N., Hane, S., & Tyrrell, J. B. (1986). Urinary cortisol in the assessment of pituitary-adrenal function: utility of 24-hour and spot determinations. *J Clin Endocrinol Metab*, 62(5), 965-969. doi:10.1210/jcem-62-5-965
- Corcuff, J. B., Tabarin, A., Rashedi, M., Duclos, M., Roger, P., & Ducassou, D. (1998). Overnight urinary free cortisol determination: a screening test for the diagnosis of Cushing's syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 48(4), 503-508.

- Coryell, W. (2007). The facets of melancholia. *Acta Psychiatr Scand Suppl*(433), 31-36. doi:10.1111/j.1600-0447.2007.00960.x
- Crapo, L. (1979). Cushing's syndrome: a review of diagnostic tests. *Metabolism*, 28(9), 955-977.
- Cronin, C., Igoe, D., Duffy, M. J., Cunningham, S. K., & McKenna, T. J. (1990). The overnight dexamethasone test is a worthwhile screening procedure. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 33(1), 27-33.
- Cuijpers, P., & Schoevers, R. A. (2004). Increased mortality in depressive disorders: a review. *Curr Psychiatry Rep*, 6(6), 430-437.
- Cuijpers, P., & Smit, F. (2002). Excess mortality in depression: a meta-analysis of community studies. *J Affect Disord*, 72(3), 227-236.
- Cushing, H. (1912). *The pituitary body and its disorders: clinical states produced by disorders of the hypophysis cerebri*: JB Lippincott company.
- Cuspidi, C., Facchetti, R., Sala, C., Bombelli, M., Negri, F., Carugo, S., . . . Mancia, G. (2012). Normal values of left-ventricular mass: echocardiographic findings from the PAMELA study. *J Hypertens*, 30(5), 997-1003. doi:10.1097/HJH.0b013e328352ac39
- Danese, A., Moffitt, T. E., Harrington, H., Milne, B. J., Polanczyk, G., Pariante, C. M., . . . Caspi, A. (2009). Adverse childhood experiences and adult risk factors for age-related disease: depression, inflammation, and clustering of metabolic risk markers. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 163(12), 1135-1143. doi:10.1001/archpediatrics.2009.214
- Dantzer, R., & Kelley, K. W. (2007). Twenty years of research on cytokine-induced sickness behavior. *Brain Behav Immun*, 21(2), 153-160. doi:10.1016/j.bbi.2006.09.006
- Davidson, K., Jonas, B. S., Dixon, K. E., & Markovitz, J. H. (2000). Do depression symptoms predict early hypertension incidence in young adults in the CARDIA study? Coronary Artery Risk Development in Young Adults. *Arch Intern Med*, 160(10), 1495-1500.
- Davis, J., Fujimoto, R. Y., Juarez, D. T., Hodges, K. A., & Asam, J. K. (2008). Major depression associated with rates of cardiovascular disease state transitions. *Am J Manag Care*, 14(3), 125-128.
- de Kloet, E. R. (1991). Brain corticosteroid receptor balance and homeostatic control. *Front. Neuroendocrinol.*, 12, 95-164.
- de Kloet, E. R., Joels, M., & Holsboer, F. (2005). Stress and the brain: from adaptation to disease. *Nat Rev Neurosci*, 6(6), 463-475. doi:10.1038/nrn1683
- de Simone, G., Verdecchia, P., Pede, S., Gorini, M., & Maggioni, A. P. (2002). Prognosis of inappropriate left ventricular mass in hypertension: the MAVI Study. *Hypertension*, 40(4), 470-476.

- de Wied, D. (1990). Neurotrophic effects of ACTH/MSH neuropeptides. *Acta Neurobiol Exp (Wars)*, 50(4-5), 353-366.
- Dean, J., & Keshavan, M. (2017). The neurobiology of depression: An integrated view. *Asian J Psychiatr*, 27, 101-111. doi:10.1016/j.ajp.2017.01.025
- Dekker, R. L., Lennie, T. A., Albert, N. M., Rayens, M. K., Chung, M. L., Wu, J. R., . . . Moser, D. K. (2011). Depressive symptom trajectory predicts 1-year health-related quality of life in patients with heart failure. *J Card Fail*, 17(9), 755-763. doi:10.1016/j.cardfail.2011.04.016
- Denollet, J., de Jonge, P., Kuyper, A., Schene, A. H., van Melle, J. P., Ormel, J., & Honig, A. (2009). Depression and Type D personality represent different forms of distress in the Myocardial INfarction and Depression - Intervention Trial (MIND-IT). *Psychol Med*, 39(5), 749-756. doi:10.1017/s0033291708004157
- Deuschle, M., & Gilles, M. (2016). Hypercortisolemic Depressed Women: Lean but Viscerally Obese? *Neuroendocrinology*, 103(3-4), 263-268. doi:10.1159/000437168
- Deuschle, M., Schweiger, U., Gotthardt, U., Weber, B., Korner, A., Schmider, J., . . . Heuser, I. (1998). The combined dexamethasone/corticotropin-releasing hormone stimulation test is more closely associated with features of diurnal activity of the hypothalamo-pituitary-adrenocortical system than the dexamethasone suppression test. *Biol Psychiatry*, 43(10), 762-766.
- Deuschle, M., Schweiger, U., Weber, B., Gotthardt, U., Korner, A., Schmider, J., . . . Heuser, I. (1997). Diurnal activity and pulsatility of the hypothalamus-pituitary-adrenal system in male depressed patients and healthy controls. *J Clin Endocrinol Metab*, 82(1), 234-238. doi:10.1210/jcem.82.1.3689
- Devereux, R. B., Alonso, D. R., Lutas, E. M., Gottlieb, G. J., Campo, E., Sachs, I., & Reichek, N. (1986). Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. *Am J Cardiol*, 57(6), 450-458. Retrieved from [http://www.ajconline.org/article/0002-9149\(86\)90771-X/abstract](http://www.ajconline.org/article/0002-9149(86)90771-X/abstract)
- Dhillon, W. S., Kong, W. M., Le Roux, C. W., Alaghband-Zadeh, J., Jones, J., Carter, G., . . . O'Shea, D. (2002). Cortisol-binding globulin is important in the interpretation of dynamic tests of the hypothalamic--pituitary--adrenal axis. *Eur J Endocrinol*, 146(2), 231-235.
- Dickens, C., McGowan, L., Percival, C., Tomenson, B., Cotter, L., Heagerty, A., & Creed, F. (2008). New onset depression following myocardial infarction predicts cardiac mortality. *Psychosom Med*, 70(4), 450-455. doi:10.1097/PSY.0b013e31816a74de
- Dickerson, S. S., & Kemeny, M. E. (2004). Acute stressors and cortisol responses: a theoretical integration and synthesis of laboratory research. *Psychol Bull*, 130(3), 355-391. doi:10.1037/0033-2909.130.3.355
- DiMatteo, M. R., Lepper, H. S., & Croghan, T. W. (2000). 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*, 160(14), 2101-2107.
- Dorn, L. D., Burgess, E. S., Dubbert, B., Simpson, S. E., Friedman, T., Kling, M., . . . Chrousos, G. P. (1995). Psychopathology in patients with endogenous Cushing's syndrome: 'atypical' or melancholic features. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 43(4), 433-442.
- Dunn, A. J. (2000). Cytokine activation of the HPA axis. *Ann N Y Acad Sci*, 917, 608-617. doi:10.1111/j.1749-6632.2000.tb05426.x
- Dunn, A. J., & Berridge, C. W. (1990). Physiological and behavioral responses to corticotropin-releasing factor administration: is CRF a mediator of anxiety or stress responses? *Brain Res Brain Res Rev*, 15(2), 71-100.
- Dunn, J. F., Nisula, B. C., & Rodbard, D. (1981). Transport of steroid hormones: binding of 21 endogenous steroids to both testosterone-binding globulin and corticosteroid-binding globulin in human plasma. *J Clin Endocrinol Metab*, 53(1), 58-68. doi:10.1210/jcem-53-1-58
- Eguchi, K., Boden-Albala, B., Jin, Z., Rundek, T., Sacco, R. L., Homma, S., & Di Tullio, M. R. (2008). Association between diabetes mellitus and left ventricular hypertrophy in a multiethnic population. *Am J Cardiol*, 101(12), 1787-1791. doi:10.1016/j.amjcard.2008.02.082
- Elamin, M. B., Murad, M. H., Mullan, R., Erickson, D., Harris, K., Nadeem, S., . . . Montori, V. M. (2008). Accuracy of diagnostic tests for Cushing's syndrome: a systematic review and metaanalyses. *J Clin Endocrinol Metab*, 93(5), 1553-1562. doi:10.1210/jc.2008-0139
- Elderon, L., Smolderen, K. G., Na, B., & Whooley, M. A. (2011). Accuracy and prognostic value of American Heart Association: recommended depression screening in patients with coronary heart disease: data from the Heart and Soul Study. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, 4(5), 533-540. doi:10.1161/circoutcomes.110.960302
- Engel, G. L. (1977). The need for a new medical model: a challenge for biomedicine. *Science*, 196(4286), 129-136.
- Engler, D., Pham, T., Fullerton, M. J., Ooi, G., Funder, J. W., & Clarke, I. J. (1989). Studies of the secretion of corticotropin-releasing factor and arginine vasopressin into the hypophysial-portal circulation of the conscious sheep. I. Effect of an audiovisual stimulus and insulin-induced hypoglycemia. *Neuroendocrinology*, 49(4), 367-381. doi:10.1159/000125141
- Evangelista, O., & McLaughlin, M. A. (2009). Review of cardiovascular risk factors in women. *Gen Med*, 6 Suppl 1, 17-36. doi:10.1016/j.genm.2009.02.004
- Exton, J. H. (1979). Regulation of gluconeogenesis by glucocorticoids. *Monogr Endocrinol*, 12, 535-546.
- Fauci, A. S. (1978). Mechanisms of the immunosuppressive and anti-inflammatory effects of glucocorticosteroids. *J Immunopharmacol*, 1(1), 1-25.

- Ferrari, A. J., Charlson, F. J., Norman, R. E., Patten, S. B., Freedman, G., Murray, C. J., . . . Whiteford, H. A. (2013). Burden of depressive disorders by country, sex, age, and year: findings from the global burden of disease study 2010. *PLoS Med*, *10*(11), e1001547. doi:10.1371/journal.pmed.1001547
- Ferrari, A. J., Somerville, A. J., Baxter, A. J., Norman, R., Patten, S. B., Vos, T., & Whiteford, H. A. (2013). Global variation in the prevalence and incidence of major depressive disorder: a systematic review of the epidemiological literature. *Psychol Med*, *43*(3), 471-481. doi:10.1017/s0033291712001511
- Folkman, S. (1984). Personal control and stress and coping processes: a theoretical analysis. *J Pers Soc Psychol*, *46*(4), 839-852.
- Ford, E. S. (2005). Risks for all-cause mortality, cardiovascular disease, and diabetes associated with the metabolic syndrome: a summary of the evidence. *Diabetes Care*, *28*(7), 1769-1778. doi:10.2337/diacare.28.7.1769
- Frasure-Smith, N., & Lesperance, F. (2010). Depression and cardiac risk: present status and future directions. *Postgrad Med J*, *86*(1014), 193-196. doi:10.1136/hrt.2009.186957
- Frasure-Smith, N., Lesperance, F., & Talajic, M. (1993). Depression following myocardial infarction. Impact on 6-month survival. *Jama*, *270*(15), 1819-1825.
- Frasure-Smith, N., Lesperance, F., & Talajic, M. (1995a). Depression and 18-month prognosis after myocardial infarction. *Circulation*, *91*(4), 999-1005.
- Frasure-Smith, N., Lesperance, F., & Talajic, M. (1995b). The impact of negative emotions on prognosis following myocardial infarction: is it more than depression? *Health Psychol*, *14*(5), 388-398.
- Frederick, S. L., Reus, V. I., Ginsberg, D., Hall, S. M., Munoz, R. F., & Ellman, G. (1998). Cortisol and response to dexamethasone as predictors of withdrawal distress and abstinence success in smokers. *Biol Psychiatry*, *43*(7), 525-530. doi:10.1016/s0006-3223(97)00423-x
- Frenois, F., Moreau, M., O'Connor, J., Lawson, M., Micon, C., Lestage, J., . . . Castanon, N. (2007). Lipopolysaccharide induces delayed FosB/DeltaFosB immunostaining within the mouse extended amygdala, hippocampus and hypothalamus, that parallel the expression of depressive-like behavior. *Psychoneuroendocrinology*, *32*(5), 516-531. doi:10.1016/j.psyneuen.2007.03.005
- Friedman, T. C. (2006). An update on the overnight dexamethasone suppression test for the diagnosis of Cushing's syndrome: limitations in patients with mild and/or episodic hypercortisolism. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, *114*(7), 356-360. doi:10.1055/s-2006-924281
- Furlan, P. M., Ten Have, T., Cary, M., Zemel, B., Wehrli, F., Katz, I. R., . . . Evans, D. L. (2005). The role of stress-induced cortisol in the relationship between depression and decreased bone mineral density. *Biol Psychiatry*, *57*(8), 911-917. doi:10.1016/j.biopsych.2004.12.033

- Gami, A. S., Witt, B. J., Howard, D. E., Erwin, P. J., Gami, L. A., Somers, V. K., & Montori, V. M. (2007). Metabolic syndrome and risk of incident cardiovascular events and death: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *J Am Coll Cardiol*, *49*(4), 403-414. doi:10.1016/j.jacc.2006.09.032
- Garipey, G., Wang, J., Lesage, A. D., & Schmitz, N. (2010). The longitudinal association from obesity to depression: results from the 12-year National Population Health Survey. *Obesity (Silver Spring)*, *18*(5), 1033-1038. doi:10.1038/oby.2009.333
- Geerlings, S. W., Beekman, A. T., Deeg, D. J., Twisk, J. W., & Van Tilburg, W. (2002). Duration and severity of depression predict mortality in older adults in the community. *Psychol Med*, *32*(4), 609-618.
- Gehi, A., Haas, D., Pipkin, S., & Whooley, M. A. (2005). Depression and medication adherence in outpatients with coronary heart disease: findings from the Heart and Soul Study. *Arch Intern Med*, *165*(21), 2508-2513. doi:10.1001/archinte.165.21.2508
- Gidding, S. S. (2010). Controversies in the assessment of left ventricular mass. *Hypertension*, *56*(1), 26-28. doi:10.1161/hypertensionaha.110.153346
- Gilles, M., Scharnholtz, B., Marzina, A., Kommer, M., Wudy, S. A., Hartmann, M. F., . . . Deuschle, M. (2014). Increased left ventricular mass in hypercortisolemic depressed patients: A hypothesis based on a case series. *Med Hypotheses*, *83*(6), 730-732. doi:10.1016/j.mehy.2014.09.028
- Glassman, A. H. (1997). [The central nervous system, depression and cardiac death]. *Encephale*, *23 Spec No 3*, 55-58.
- Glassman, A. H., O'Connor, C. M., Califf, R. M., Swedberg, K., Schwartz, P., Bigger, J. T., Jr., . . . McLvor, M. (2002). Sertraline treatment of major depression in patients with acute MI or unstable angina. *Jama*, *288*(6), 701-709.
- Goland, R. S., Jozak, S., Warren, W. B., Conwell, I. M., Stark, R. I., & Tropper, P. J. (1993). Elevated levels of umbilical cord plasma corticotropin-releasing hormone in growth-retarded fetuses. *J Clin Endocrinol Metab*, *77*(5), 1174-1179. doi:10.1210/jcem.77.5.8077309
- Gold, P. W., Licinio, J., Wong, M. L., & Chrousos, G. P. (1995). Corticotropin releasing hormone in the pathophysiology of melancholic and atypical depression and in the mechanism of action of antidepressant drugs. *Ann N Y Acad Sci*, *771*, 716-729.
- Gold, P. W., Loriaux, D. L., Roy, A., Kling, M. A., Calabrese, J. R., Kellner, C. H., . . . et al. (1986). Responses to corticotropin-releasing hormone in the hypercortisolism of depression and Cushing's disease. Pathophysiologic and diagnostic implications. *N Engl J Med*, *314*(21), 1329-1335. doi:10.1056/nejm198605223142101
- Goldbacher, E. M., Bromberger, J., & Matthews, K. A. (2009). Lifetime history of major depression predicts the development of the metabolic syndrome in middle-aged

- women. *Psychosom Med*, 71(3), 266-272.
doi:10.1097/PSY.0b013e318197a4d5
- Graversen, D., Vestergaard, P., Stochholm, K., Gravholt, C. H., & Jorgensen, J. O. (2012). Mortality in Cushing's syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Intern Med*, 23(3), 278-282. doi:10.1016/j.ejim.2011.10.013
- Greden, J. F., Flegel, P., Haskett, R., Dilsaver, S., Carroll, B. J., Grunhaus, L., & Genero, N. (1986). Age effects in serial hypothalamic-pituitary-adrenal monitoring. *Psychoneuroendocrinology*, 11(2), 195-204.
- Greendale, G. A., Unger, J. B., Rowe, J. W., & Seeman, T. E. (1999). The relation between cortisol excretion and fractures in healthy older people: results from the MacArthur studies-Mac. *J Am Geriatr Soc*, 47(7), 799-803. Retrieved from <https://onlinelibrary-wiley-com.ezproxy.medma.uni-heidelberg.de/doi/pdf/10.1111/j.1532-5415.1999.tb03835.x>
- Gulliksson, M., Burell, G., Vessby, B., Lundin, L., Toss, H., & Svardsudd, K. (2011). Randomized controlled trial of cognitive behavioral therapy vs standard treatment to prevent recurrent cardiovascular events in patients with coronary heart disease: Secondary Prevention in Uppsala Primary Health Care project (SUPRIM). *Arch Intern Med*, 171(2), 134-140. doi:10.1001/archinternmed.2010.510
- Haider, A. W., Larson, M. G., Benjamin, E. J., & Levy, D. (1998). Increased left ventricular mass and hypertrophy are associated with increased risk for sudden death. *J Am Coll Cardiol*, 32(5), 1454-1459.
- Halbreich, U., Asnis, G. M., Shindlecker, R., Zumoff, B., & Nathan, R. S. (1985a). Cortisol secretion in endogenous depression. I. Basal plasma levels. *Arch Gen Psychiatry*, 42(9), 904-908.
- Halbreich, U., Asnis, G. M., Shindlecker, R., Zumoff, B., & Nathan, R. S. (1985b). Cortisol secretion in endogenous depression. II. Time-related functions. *Arch Gen Psychiatry*, 42(9), 909-914.
- Hamilton, J. P., Siemer, M., & Gotlib, I. H. (2008). Amygdala volume in major depressive disorder: a meta-analysis of magnetic resonance imaging studies. *Mol Psychiatry*, 13(11), 993-1000. doi:10.1038/mp.2008.57
- Hammen, C., Davila, J., Brown, G., Ellicott, A., & Gitlin, M. (1992). Psychiatric history and stress: predictors of severity of unipolar depression. *J Abnorm Psychol*, 101(1), 45-52.
- Hapke, U., Maske, U. E., Scheidt-Nave, C., Bode, L., Schlack, R., & Busch, M. A. (2013). [Chronic stress among adults in Germany: results of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1)]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*, 56(5-6), 749-754. doi:10.1007/s00103-013-1690-9
- Harris, E. C., & Barraclough, B. (1997). Suicide as an outcome for mental disorders. A meta-analysis. *Br J Psychiatry*, 170, 205-228.

- Hasin, D. S., Goodwin, R. D., Stinson, F. S., & Grant, B. F. (2005). Epidemiology of major depressive disorder: results from the National Epidemiologic Survey on Alcoholism and Related Conditions. *Arch Gen Psychiatry*, *62*(10), 1097-1106. doi:10.1001/archpsyc.62.10.1097
- Hayes, S. N. (2009). Broken-hearted women: the complex relationship between depression and cardiovascular disease. *Womens Health (Lond)*, *5*(6), 709-725. doi:10.2217/whe.09.56
- Headrick, J. P., Peart, J. N., Budiono, B. P., Shum, D. H. K., Neumann, D. L., & Stapelberg, N. J. C. (2017). The heartbreak of depression: 'Psycho-cardiac' coupling in myocardial infarction. *J Mol Cell Cardiol*, *106*, 14-28. doi:10.1016/j.yjmcc.2017.03.007
- Hedner, J., Ejnell, H., & Caidahl, K. (1990). Left ventricular hypertrophy independent of hypertension in patients with obstructive sleep apnoea. *J Hypertens*, *8*(10), 941-946. doi:10.1097/00004872-199010000-00009
- Heiskanen, T. H., Niskanen, L. K., Hintikka, J. J., Koivumaa-Honkanen, H. T., Honkalampi, K. M., Haatainen, K. M., & Viinamaki, H. T. (2006). Metabolic syndrome and depression: a cross-sectional analysis. *J Clin Psychiatry*, *67*(9), 1422-1427.
- Hemingway, H., & Marmot, M. (1999). Evidence based cardiology: psychosocial factors in the aetiology and prognosis of coronary heart disease. Systematic review of prospective cohort studies. *Bmj*, *318*(7196), 1460-1467.
- Herane Vives, A., De Angel, V., Papadopoulos, A., Strawbridge, R., Wise, T., Young, A. H., . . . Cleare, A. J. (2015). The relationship between cortisol, stress and psychiatric illness: New insights using hair analysis. *J Psychiatr Res*, *70*, 38-49. doi:10.1016/j.jpsychires.2015.08.007
- Herran, A., Amado, J. A., Garcia-Unzueta, M. T., Vazquez-Barquero, J. L., Perera, L., & Gonzalez-Macias, J. (2000). Increased bone remodeling in first-episode major depressive disorder. *Psychosom Med*, *62*(6), 779-782. Retrieved from <https://insights.ovid.com/pubmed?pmid=11138996>
- Heuser, I., Yassouridis, A., & Holsboer, F. (1994). The combined dexamethasone/CRH test: a refined laboratory test for psychiatric disorders. *J Psychiatr Res*, *28*(4), 341-356.
- Hildrum, B., Romild, U., & Holmen, J. (2011). Anxiety and depression lowers blood pressure: 22-year follow-up of the population based HUNT study, Norway. *BMC Public Health*, *11*, 601. doi:10.1186/1471-2458-11-601
- Hoehn, P. W., Whooley, M. A., Martens, E. J., Na, B., van Melle, J. P., & de Jonge, P. (2010). Differential associations between specific depressive symptoms and cardiovascular prognosis in patients with stable coronary heart disease. *J Am Coll Cardiol*, *56*(11), 838-844. doi:10.1016/j.jacc.2010.03.080
- Holsboer, F. (1999). The rationale for corticotropin-releasing hormone receptor (CRH-R) antagonists to treat depression and anxiety. *J Psychiatr Res*, *33*(3), 181-214.

- Holsboer, F., Von Bardeleben, U., Gerken, A., Stalla, G. K., & Muller, O. A. (1984). Blunted corticotropin and normal cortisol response to human corticotropin-releasing factor in depression. *N Engl J Med*, *311*(17), 1127. doi:10.1056/nejm198410253111718
- Huikuri, H. V., Jokinen, V., Syvanne, M., Nieminen, M. S., Airaksinen, K. E., Ikaheimo, M. J., . . . Frick, M. H. (1999). Heart rate variability and progression of coronary atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, *19*(8), 1979-1985.
- Igna, C. V., Julkunen, J., Vanhanen, H., Keskiavaara, P., & Verkasalo, M. (2008). Depressive symptoms and serum lipid fractions in middle-aged men: physiologic and health behavior links. *Psychosom Med*, *70*(9), 960-966. doi:10.1097/PSY.0b013e318189a942
- Ignarro, L. J. (1989). Biological actions and properties of endothelium-derived nitric oxide formed and released from artery and vein. *Circ Res*, *65*(1), 1-21.
- Isidori, A. M., Graziadio, C., Paragliola, R. M., Cozzolino, A., Ambrogio, A. G., Colao, A., . . . Pivonello, R. (2015). The hypertension of Cushing's syndrome: controversies in the pathophysiology and focus on cardiovascular complications. *J Hypertens*, *33*(1), 44-60. doi:10.1097/hjh.0000000000000415
- Issa, B. G., Page, M. D., Read, G., John, R., Douglas-Jones, A., & Scanlon, M. F. (1999). Undetectable urinary free cortisol concentrations in a case of Cushing's disease. *Eur J Endocrinol*, *140*(2), 148-151.
- Jacobi, F., Hofler, M., Strehle, J., Mack, S., Gerschler, A., Scholl, L., . . . Wittchen, H. U. (2014). [Mental disorders in the general population : Study on the health of adults in Germany and the additional module mental health (DEGS1-MH)]. *Nervenarzt*, *85*(1), 77-87. doi:10.1007/s00115-013-3961-y
- Janowsky, D. S., el-Yousef, M. K., Davis, J. M., & Sekerke, H. J. (1972). A cholinergic-adrenergic hypothesis of mania and depression. *Lancet*, *2*(7778), 632-635.
- Jeon, S. W., & Kim, Y. K. (2017). Inflammation-induced depression: Its pathophysiology and therapeutic implications. *J Neuroimmunol*, *313*, 92-98. doi:10.1016/j.jneuroim.2017.10.016
- Jokinen, J., & Nordstrom, P. (2009). HPA axis hyperactivity and cardiovascular mortality in mood disorder inpatients. *J Affect Disord*, *116*(1-2), 88-92. doi:10.1016/j.jad.2008.10.025
- Jones, M. T., Hillhouse, E. W., & Burden, J. L. (1977). Dynamics and mechanics of corticosteroid feedback at the hypothalamus and anterior pituitary gland. *J Endocrinol*, *73*(3), 405-417. doi:10.1677/joe.0.0730405
- Jorm, A. F., Korten, A. E., Christensen, H., Jacomb, P. A., Rodgers, B., & Parslow, R. A. (2003). Association of obesity with anxiety, depression and emotional well-being: a community survey. *Aust N Z J Public Health*, *27*(4), 434-440.
- Juruena, M. F., Bocharova, M., Agustini, B., & Young, A. H. (2018). Atypical depression and non-atypical depression: Is HPA axis function a biomarker? A systematic review. *J Affect Disord*, *233*, 45-67. doi:10.1016/j.jad.2017.09.052

- Kalsbeek, A., Fliers, E., Hofman, M. A., Swaab, D. F., & Buijs, R. M. (2010). Vasopressin and the output of the hypothalamic biological clock. *J Neuroendocrinol*, *22*(5), 362-372. doi:10.1111/j.1365-2826.2010.01956.x
- Kalsbeek, A., van der Spek, R., Lei, J., Endert, E., Buijs, R. M., & Fliers, E. (2012). Circadian rhythms in the hypothalamo-pituitary-adrenal (HPA) axis. *Mol Cell Endocrinol*, *349*(1), 20-29. doi:10.1016/j.mce.2011.06.042
- Kamenicky, P., Redheuil, A., Roux, C., Salenave, S., Kachenoura, N., Raissouni, Z., . . . Chanson, P. (2014). Cardiac structure and function in Cushing's syndrome: a cardiac magnetic resonance imaging study. *J Clin Endocrinol Metab*, *99*(11), E2144-2153. doi:10.1210/jc.2014-1783
- Kamphuis, M. H., Kalmijn, S., Tijhuis, M. A., Geerlings, M. I., Giampaoli, S., Nissinen, A., . . . Kromhout, D. (2006). Depressive symptoms as risk factor of cardiovascular mortality in older European men: the Finland, Italy and Netherlands Elderly (FINE) study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*, *13*(2), 199-206. doi:10.1097/01.hjr.0000188242.64590.92
- Kannel, W. B., Gordon, T., Castelli, W. P., & Margolis, J. R. (1970). Electrocardiographic left ventricular hypertrophy and risk of coronary heart disease. The Framingham study. *Ann Intern Med*, *72*(6), 813-822. doi:10.7326/0003-4819-72-6-813
- Kathol, R. G., Poland, R. E., Stokes, P. E., & Wade, S. (1995). Relationship of 24-hour urinary free cortisol to 4-hour salivary morning and afternoon cortisol and cortisone as measured by a time-integrated oral diffusion sink. *J Endocrinol Invest*, *18*(5), 374-377. doi:10.1007/bf03347841
- Katon, W. J., Rutter, C., Simon, G., Lin, E. H., Ludman, E., Ciechanowski, P., . . . Von Korff, M. (2005). The association of comorbid depression with mortality in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, *28*(11), 2668-2672. doi:10.2337/diacare.28.11.2668
- Keller, J., Flores, B., Gomez, R. G., Solvason, H. B., Kenna, H., Williams, G. H., & Schatzberg, A. F. (2006). Cortisol circadian rhythm alterations in psychotic major depression. *Biol Psychiatry*, *60*(3), 275-281. doi:10.1016/j.biopsych.2005.10.014
- Keller, J., Gomez, R., Williams, G., Lembke, A., Lazzeroni, L., Murphy, G. M., Jr., & Schatzberg, A. F. (2017). HPA axis in major depression: cortisol, clinical symptomatology and genetic variation predict cognition. *Mol Psychiatry*, *22*(4), 527-536. doi:10.1038/mp.2016.120
- Kelly, J. J., Mangos, G., Williamson, P. M., & Whitworth, J. A. (1998). Cortisol and hypertension. *Clin Exp Pharmacol Physiol Suppl*, *25*, S51-56.
- Kendler, K. S., Gardner, C. O., Fiske, A., & Gatz, M. (2009). Major depression and coronary artery disease in the Swedish twin registry: phenotypic, genetic, and environmental sources of comorbidity. *Arch Gen Psychiatry*, *66*(8), 857-863. doi:10.1001/archgenpsychiatry.2009.94

- Kendler, K. S., Gardner, C. O., Neale, M. C., & Prescott, C. A. (2001). Genetic risk factors for major depression in men and women: similar or different heritabilities and same or partly distinct genes? *Psychol Med*, *31*(4), 605-616.
- Kendler, K. S., Gardner, C. O., & Prescott, C. A. (2002). Toward a comprehensive developmental model for major depression in women. *Am J Psychiatry*, *159*(7), 1133-1145. doi:10.1176/appi.ajp.159.7.1133
- Kendler, K. S., Karkowski, L. M., & Prescott, C. A. (1999). Causal relationship between stressful life events and the onset of major depression. *Am J Psychiatry*, *156*(6), 837-841. doi:10.1176/ajp.156.6.837
- Kendler, K. S., Kuhn, J. W., & Prescott, C. A. (2004). Childhood sexual abuse, stressful life events and risk for major depression in women. *Psychol Med*, *34*(8), 1475-1482.
- Kendler, K. S., Walters, E. E., & Kessler, R. C. (1997). The prediction of length of major depressive episodes: results from an epidemiological sample of female twins. *Psychol Med*, *27*(1), 107-117.
- Kinder, L. S., Carnethon, M. R., Palaniappan, L. P., King, A. C., & Fortmann, S. P. (2004). Depression and the metabolic syndrome in young adults: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Psychosom Med*, *66*(3), 316-322.
- Kirschbaum, C., & Hellhammer, D. H. (1989). Salivary cortisol in psychobiological research: an overview. *Neuropsychobiology*, *22*(3), 150-169. doi:10.1159/000118611
- Kirschbaum, C., & Hellhammer, D. H. (1994). Salivary cortisol in psychoneuroendocrine research: recent developments and applications. *Psychoneuroendocrinology*, *19*(4), 313-333.
- Kirschbaum, C., Pirke, K. M., & Hellhammer, D. H. (1993). The 'Trier Social Stress Test'--a tool for investigating psychobiological stress responses in a laboratory setting. *Neuropsychobiology*, *28*(1-2), 76-81. doi:10.1159/000119004
- Kirschbaum, C., Strasburger, C. J., & Langkrar, J. (1993). Attenuated cortisol response to psychological stress but not to CRH or ergometry in young habitual smokers. *Pharmacol Biochem Behav*, *44*(3), 527-531.
- Koenigsberg, H. W., Teicher, M. H., Mitropoulou, V., Navalta, C., New, A. S., Trestman, R., & Siever, L. J. (2004). 24-h Monitoring of plasma norepinephrine, MHPG, cortisol, growth hormone and prolactin in depression. *J Psychiatr Res*, *38*(5), 503-511. doi:10.1016/j.jpsychires.2004.03.006
- Kopf, D., Westphal, S., Luley, C. W., Ritter, S., Gilles, M., Weber-Hamann, B., . . . Deuschle, M. (2004). Lipid metabolism and insulin resistance in depressed patients: significance of weight, hypercortisolism, and antidepressant treatment. *J Clin Psychopharmacol*, *24*(5), 527-531.

- Kos-Kudla, B., Buntner, B., Marek, B., Ostrowska, Z., & Swietochowska, E. (1996). Serum, salivary and urinary cortisol level in the evaluation of adrenocortical function in-patients with bronchial asthma. *Endocr Regul*, *30*(4), 201-206.
- Kronmuller, K. T., Backenstrass, M., Kocherscheidt, K., Hunt, A., Fiedler, P., & Mundt, C. (2005). Dimensions of the Typus melancholicus personality type. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, *255*(5), 341-349. doi:10.1007/s00406-005-0572-z
- Kubzansky, L. D., Davidson, K. W., & Rozanski, A. (2005). The clinical impact of negative psychological states: expanding the spectrum of risk for coronary artery disease. *Psychosom Med*, *67 Suppl 1*, S10-14. doi:10.1097/01.psy.0000164012.88829.41
- Kuehl, L. K., Hinkelmann, K., Muhtz, C., Dettenborn, L., Wingenfeld, K., Spitzer, C., . . . Otte, C. (2015). Hair cortisol and cortisol awakening response are associated with criteria of the metabolic syndrome in opposite directions. *Psychoneuroendocrinology*, *51*, 365-370. doi:10.1016/j.psyneuen.2014.09.012
- Ladwig, K. H., Roll, G., Breithardt, G., Budde, T., & Borggrefe, M. (1994). Post-infarction depression and incomplete recovery 6 months after acute myocardial infarction. *Lancet*, *343*(8888), 20-23.
- Lakka, H. M., Laaksonen, D. E., Lakka, T. A., Niskanen, L. K., Kumpusalo, E., Tuomilehto, J., & Salonen, J. T. (2002). The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *Jama*, *288*(21), 2709-2716.
- Lamers, F., Vogelzangs, N., Merikangas, K. R., de Jonge, P., Beekman, A. T., & Penninx, B. W. (2013). Evidence for a differential role of HPA-axis function, inflammation and metabolic syndrome in melancholic versus atypical depression. *Mol Psychiatry*, *18*(6), 692-699. doi:10.1038/mp.2012.144
- Lampert, R., Bremner, J. D., Su, S., Miller, A., Lee, F., Cheema, F., . . . Vaccarino, V. (2008). Decreased heart rate variability is associated with higher levels of inflammation in middle-aged men. *Am Heart J*, *156*(4), 759.e751-757. doi:10.1016/j.ahj.2008.07.009
- Lampinen, P., Heikkinen, R. L., & Ruoppila, I. (2000). Changes in intensity of physical exercise as predictors of depressive symptoms among older adults: an eight-year follow-up. *Prev Med*, *30*(5), 371-380. doi:10.1006/pmed.2000.0641
- Lang, R. M., Badano, L. P., Mor-Avi, V., Afzal, J., Armstrong, A., Ernande, L., . . . Voigt, J. U. (2015). Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, *16*(3), 233-270. doi:10.1093/ehjci/jev014
- Laudat, M. H., Billaud, L., Thomopoulos, P., Vera, O., Yllia, A., & Luton, J. P. (1988). Evening urinary free corticoids: a screening test in Cushing's syndrome and incidentally discovered adrenal tumours. *Acta Endocrinol (Copenh)*, *119*(3), 459-464.

- Lawlor, D. A., Smith, G. D., & Ebrahim, S. (2003). Association of insulin resistance with depression: cross sectional findings from the British Women's Heart and Health Study. *Bmj*, *327*(7428), 1383-1384. doi:10.1136/bmj.327.7428.1383
- Leal, J., Luengo-Fernandez, R., Gray, A., Petersen, S., & Rayner, M. (2006). Economic burden of cardiovascular diseases in the enlarged European Union. *Eur Heart J*, *27*(13), 1610-1619. doi:10.1093/eurheartj/ehi733
- Lederbogen, F., Gilles, M., Maras, A., Hamann, B., Colla, M., Heuser, I., & Deuschle, M. (2001). Increased platelet aggregability in major depression? *Psychiatry Res*, *102*(3), 255-261.
- Leistner, C., & Menke, A. (2018). How to measure glucocorticoid receptor's sensitivity in patients with stress-related psychiatric disorders. *Psychoneuroendocrinology*, *91*, 235-260. doi:10.1016/j.psyneuen.2018.01.023
- Lesperance, F., & Frasere-Smith, N. (1996). Negative emotions and coronary heart disease: getting to the heart of the matter. *Lancet*, *347*(8999), 414-415.
- Lesperance, F., Frasere-Smith, N., Koszycki, D., Laliberte, M. A., van Zyl, L. T., Baker, B., . . . Guertin, M. C. (2007). Effects of citalopram and interpersonal psychotherapy on depression in patients with coronary artery disease: the Canadian Cardiac Randomized Evaluation of Antidepressant and Psychotherapy Efficacy (CREATE) trial. *Jama*, *297*(4), 367-379. doi:10.1001/jama.297.4.367
- Lesperance, F., Frasere-Smith, N., & Talajic, M. (1996). Major depression before and after myocardial infarction: its nature and consequences. *Psychosom Med*, *58*(2), 99-110.
- Lesperance, F., Frasere-Smith, N., Talajic, M., & Bourassa, M. G. (2002). Five-year risk of cardiac mortality in relation to initial severity and one-year changes in depression symptoms after myocardial infarction. *Circulation*, *105*(9), 1049-1053.
- Levinson, D. F. (2006). The genetics of depression: a review. *Biol Psychiatry*, *60*(2), 84-92. doi:10.1016/j.biopsych.2005.08.024
- Levy, D., Garrison, R. J., Savage, D. D., Kannel, W. B., & Castelli, W. P. (1990). Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med*, *322*(22), 1561-1566. doi:10.1056/nejm199005313222203
- Levy, D., Murabito, J. M., Anderson, K. M., Christiansen, J. C., & Castelli, W. P. (1992). Echocardiographic left ventricular hypertrophy: clinical characteristics. The Framingham Heart Study. *Clinical and Experimental Hypertension. Part A: Theory and Practice*, *14*(1-2), 85-97.
- Licht, C. M., de Geus, E. J., Seldenrijk, A., van Hout, H. P., Zitman, F. G., van Dyck, R., & Penninx, B. W. (2009). Depression is associated with decreased blood pressure, but antidepressant use increases the risk for hypertension. *Hypertension*, *53*(4), 631-638. doi:10.1161/hypertensionaha.108.126698

- Licht, C. M., Vreeburg, S. A., van Reedt Dortland, A. K., Giltay, E. J., Hoogendijk, W. J., DeRijk, R. H., . . . Penninx, B. W. (2010). Increased sympathetic and decreased parasympathetic activity rather than changes in hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity is associated with metabolic abnormalities. *J Clin Endocrinol Metab*, *95*(5), 2458-2466. doi:10.1210/jc.2009-2801
- Lim, H. Y., Muller, N., Herold, M. J., van den Brandt, J., & Reichardt, H. M. (2007). Glucocorticoids exert opposing effects on macrophage function dependent on their concentration. *Immunology*, *122*(1), 47-53. doi:10.1111/j.1365-2567.2007.02611.x
- Linke, S. E., Rutledge, T., Johnson, B. D., Vaccarino, V., Bittner, V., Cornell, C. E., . . . Bairey Merz, C. N. (2009). Depressive symptom dimensions and cardiovascular prognosis among women with suspected myocardial ischemia: A report from the National Heart, Lung, and Blood Institute-sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation. *Arch Gen Psychiatry*, *66*(5), 499-507. doi:10.1001/archgenpsychiatry.2009.27
- Linkowski, P., Mendlewicz, J., Kerkhofs, M., Leclercq, R., Golstein, J., Basseur, M., . . . Van Cauter, E. (1987). 24-hour profiles of adrenocorticotropin, cortisol, and growth hormone in major depressive illness: effect of antidepressant treatment. *J Clin Endocrinol Metab*, *65*(1), 141-152. doi:10.1210/jcem-65-1-141
- Linkowski, P., Mendlewicz, J., Leclercq, R., Basseur, M., Hubain, P., Golstein, J., . . . Van Cauter, E. (1985). The 24-hour profile of adrenocorticotropin and cortisol in major depressive illness. *J Clin Endocrinol Metab*, *61*(3), 429-438. doi:10.1210/jcem-61-3-429
- Lorber, R., Gidding, S. S., Daviglius, M. L., Colangelo, L. A., Liu, K., & Gardin, J. M. (2003). Influence of systolic blood pressure and body mass index on left ventricular structure in healthy African-American and white young adults: the CARDIA study. *J Am Coll Cardiol*, *41*(6), 955-960. doi:10.1016/s0735-1097(03)00052-4
- Lorell, B. H., & Carabello, B. A. (2000). Left ventricular hypertrophy: pathogenesis, detection, and prognosis. *Circulation*, *102*(4), 470-479. doi:10.1161/01.cir.102.4.470
- Loriaux, D. L. (2017). Diagnosis and Differential Diagnosis of Cushing's Syndrome. *N Engl J Med*, *376*(15), 1451-1459. doi:10.1056/NEJMra1505550
- Ludescher, B., Machann, J., Eschweiler, G. W., Thamer, C., Maenz, C., Hipp, A., . . . Schick, F. (2011). Active depression is associated with regional adiposity in the upper abdomen and the neck. *Int J Psychiatry Med*, *41*(3), 271-280. doi:10.2190/PM.41.3.f
- Ludescher, B., Najib, A., Baar, S., Machann, J., Schick, F., Buchkremer, G., . . . Eschweiler, G. W. (2008). Increase of visceral fat and adrenal gland volume in women with depression: preliminary results of a morphometric MRI study. *Int J Psychiatry Med*, *38*(3), 229-240. doi:10.2190/PM.38.3.a

- Lupien, S. J., McEwen, B. S., Gunnar, M. R., & Heim, C. (2009). Effects of stress throughout the lifespan on the brain, behaviour and cognition. *Nat Rev Neurosci*, *10*(6), 434-445. doi:10.1038/nrn2639
- Luppino, F. S., de Wit, L. M., Bouvy, P. F., Stijnen, T., Cuijpers, P., Penninx, B. W., & Zitman, F. G. (2010). Overweight, obesity, and depression: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Arch Gen Psychiatry*, *67*(3), 220-229. doi:10.1001/archgenpsychiatry.2010.2
- Maes, M. (2002). Effects of age and gender on the classification and phenomenology of unipolar depression. *Acta Neuropsychiatr*, *14*(1), 29-35. doi:10.1034/j.1601-5215.2002.140104.x
- Maes, M., Berk, M., Goehler, L., Song, C., Anderson, G., Galecki, P., & Leonard, B. (2012). Depression and sickness behavior are Janus-faced responses to shared inflammatory pathways. *BMC Med*, *10*, 66. doi:10.1186/1741-7015-10-66
- Maes, M., Calabrese, J., & Meltzer, H. Y. (1994). The relevance of the in- versus outpatient status for studies on HPA-axis in depression: spontaneous hypercortisolism is a feature of major depressed inpatients and not of major depression per se. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, *18*(3), 503-517.
- Maes, M., Jacobs, M. P., Suy, E., Minner, B., & Raus, J. (1990). Prediction of the DST results in depressives by means of urinary-free cortisol excretion, dexamethasone levels, and age. *Biol Psychiatry*, *28*(4), 349-357. doi:https://doi.org/10.1016/0006-3223(90)90662-L
- Mancini, T., Kola, B., Mantero, F., Boscaro, M., & Arnaldi, G. (2004). High cardiovascular risk in patients with Cushing's syndrome according to 1999 WHO/ISH guidelines. *Clin Endocrinol (Oxf)*, *61*(6), 768-777. doi:10.1111/j.1365-2265.2004.02168.x
- Marik, P. E., & Zaloga, G. P. (2002). Adrenal insufficiency in the critically ill: a new look at an old problem. *Chest*, *122*(5), 1784-1796. doi:10.1378/chest.122.5.1784
- Maripuu, M., Wikgren, M., Karling, P., Adolfsson, R., & Norrback, K. F. (2016). Relative hypocortisolism is associated with obesity and the metabolic syndrome in recurrent affective disorders. *J Affect Disord*, *204*, 187-196. doi:10.1016/j.jad.2016.06.024
- Markovitz, J. H., & Matthews, K. A. (1991). Platelets and coronary heart disease: potential psychophysiologic mechanisms. *Psychosom Med*, *53*(6), 643-668.
- Martens, E. J., Hoen, P. W., Mittelhaeuser, M., de Jonge, P., & Denollet, J. (2010). Symptom dimensions of post-myocardial infarction depression, disease severity and cardiac prognosis. *Psychol Med*, *40*(5), 807-814. doi:10.1017/s0033291709990997
- Martins, C. S., Elias, D., Colli, L. M., Couri, C. E., Souza, M. C., Moreira, A. C., . . . de Castro, M. (2017). HPA axis dysregulation, NR3C1 polymorphisms and

- glucocorticoid receptor isoforms imbalance in metabolic syndrome. *Diabetes Metab Res Rev*, 33(3). doi:10.1002/dmrr.2842
- Mastorakos, G., Chrousos, G. P., & Weber, J. S. (1993). Recombinant interleukin-6 activates the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in humans. *J Clin Endocrinol Metab*, 77(6), 1690-1694. doi:10.1210/jcem.77.6.8263159
- Mathers, C. D., & Loncar, D. (2006). Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med*, 3(11), e442. doi:10.1371/journal.pmed.0030442
- Matos, J., Kronzon, I., Panagopoulos, G., & Perk, G. (2012). Mitral annular plane systolic excursion as a surrogate for left ventricular ejection fraction. *J Am Soc Echocardiogr*, 25(9), 969-974. doi:10.1016/j.echo.2012.06.011
- Matsuura, N., Nagasawa, K., Minagawa, Y., Ito, S., Sano, Y., Yamada, Y., . . . Nagata, K. (2015). Restraint stress exacerbates cardiac and adipose tissue pathology via beta-adrenergic signaling in rats with metabolic syndrome. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 308(10), H1275-1286. doi:10.1152/ajpheart.00906.2014
- Maywood, E. S., O'Neill, J. S., Chesham, J. E., & Hastings, M. H. (2007). Minireview: The circadian clockwork of the suprachiasmatic nuclei--analysis of a cellular oscillator that drives endocrine rhythms. *Endocrinology*, 148(12), 5624-5634. doi:10.1210/en.2007-0660
- McCaffery, J. M., Frasurre-Smith, N., Dube, M. P., Theroux, P., Rouleau, G. A., Duan, Q., & Lesperance, F. (2006). Common genetic vulnerability to depressive symptoms and coronary artery disease: a review and development of candidate genes related to inflammation and serotonin. *Psychosom Med*, 68(2), 187-200. doi:10.1097/01.psy.0000208630.79271.a0
- McEwen, B. S. (2007). Physiology and neurobiology of stress and adaptation: central role of the brain. *Physiol Rev*, 87(3), 873-904. doi:10.1152/physrev.00041.2006
- McEwen, B. S., & Stellar, E. (1993). Stress and the individual. Mechanisms leading to disease. *Arch Intern Med*, 153(18), 2093-2101.
- McGuire, A. W., Eastwood, J. A., Hays, R. D., Macabasco-O'Connell, A., & Doering, L. V. (2014). Depressed or not depressed: untangling symptoms of depression in patients hospitalized with coronary heart disease. *Am J Crit Care*, 23(2), 106-116. doi:10.4037/ajcc2014146
- Meijer, A., Conradi, H. J., Bos, E. H., Anselmino, M., Carney, R. M., Denollet, J., . . . de Jonge, P. (2013). Adjusted prognostic association of depression following myocardial infarction with mortality and cardiovascular events: individual patient data meta-analysis. *Br J Psychiatry*, 203(2), 90-102. doi:10.1192/bjp.bp.112.111195
- Meijer, A., Conradi, H. J., Bos, E. H., Thombs, B. D., van Melle, J. P., & de Jonge, P. (2011). Prognostic association of depression following myocardial infarction with mortality and cardiovascular events: a meta-analysis of 25 years of research. *Gen Hosp Psychiatry*, 33(3), 203-216. doi:10.1016/j.genhosppsy.2011.02.007

- Meikle, A. W. (1982). Dexamethasone suppression tests: usefulness of simultaneous measurement of plasma cortisol and dexamethasone. *Clin Endocrinol (Oxf)*, *16*(4), 401-408.
- Mendelson, S. D. (2000). The current status of the platelet 5-HT(2A) receptor in depression. *J Affect Disord*, *57*(1-3), 13-24.
- Meng, L., Chen, D., Yang, Y., Zheng, Y., & Hui, R. (2012). Depression increases the risk of hypertension incidence: a meta-analysis of prospective cohort studies. *J Hypertens*, *30*(5), 842-851. doi:10.1097/HJH.0b013e32835080b7
- Mercanoglu, G., Safran, N., Uzun, H., & Eroglu, L. (2008). Chronic emotional stress exposure increases infarct size in rats: the role of oxidative and nitrosative damage in response to sympathetic hyperactivity. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*, *30*(10), 745-752. doi:10.1358/mf.2008.30.10.1316822
- Mihailidou, A. S., Loan Le, T. Y., Mardini, M., & Funder, J. W. (2009). Glucocorticoids activate cardiac mineralocorticoid receptors during experimental myocardial infarction. *Hypertension*, *54*(6), 1306-1312. doi:10.1161/hypertensionaha.109.136242
- Milani, R. V., Lavie, C. J., & Cassidy, M. M. (1996). Effects of cardiac rehabilitation and exercise training programs on depression in patients after major coronary events. *Am Heart J*, *132*(4), 726-732.
- Miller, G. E., Freedland, K. E., Carney, R. M., Stetler, C. A., & Banks, W. A. (2003). Pathways linking depression, adiposity, and inflammatory markers in healthy young adults. *Brain Behav Immun*, *17*(4), 276-285.
- Miller, W. L., & Auchus, R. J. (2011). The molecular biology, biochemistry, and physiology of human steroidogenesis and its disorders. *Endocr Rev*, *32*(1), 81-151. doi:10.1210/er.2010-0013
- Miller, W. R., & Seligman, M. E. (1975). Depression and learned helplessness in man. *J Abnorm Psychol*, *84*(3), 228-238.
- Minami, J., Ishimitsu, T., & Matsuoka, H. (1999). Effects of smoking cessation on blood pressure and heart rate variability in habitual smokers. *Hypertension*, *33*(1 Pt 2), 586-590.
- Mohamed-Ali, V., Flower, L., Sethi, J., Hotamisligil, G., Gray, R., Humphries, S. E., . . . Pinkney, J. (2001). beta-Adrenergic regulation of IL-6 release from adipose tissue: in vivo and in vitro studies. *J Clin Endocrinol Metab*, *86*(12), 5864-5869. doi:10.1210/jcem.86.12.8104
- Molle, M., Pietrowsky, R., Fehm, H. L., & Born, J. (1997). Regulation of human thought by neuropeptide ACTH 4-10: an analysis of the EEG's dimensional complexity. *Neuroreport*, *8*(12), 2715-2720. doi:10.1097/00001756-199708180-00015
- Morris, H., Carr, V., Gilliland, J., & Hooper, M. (1986). Dexamethasone concentrations and the dexamethasone suppression test in psychiatric disorders. *Br J Psychiatry*, *148*, 66-69.

- Mortola, J. F., Liu, J. H., Gillin, J. C., Rasmussen, D. D., & Yen, S. S. (1987). Pulsatile rhythms of adrenocorticotropin (ACTH) and cortisol in women with endogenous depression: evidence for increased ACTH pulse frequency. *J Clin Endocrinol Metab*, *65*(5), 962-968. doi:10.1210/jcem-65-5-962
- Muiesan, M. L., Lupia, M., Salvetti, M., Grigoletto, C., Sonino, N., Boscaro, M., . . . Fallo, F. (2003). Left ventricular structural and functional characteristics in Cushing's syndrome. *J Am Coll Cardiol*, *41*(12), 2275-2279. doi:10.1016/s0735-1097(03)00493-5
- Munck, A., Guyre, P. M., & Holbrook, N. J. (1984). Physiological functions of glucocorticoids in stress and their relation to pharmacological actions. *Endocr Rev*, *5*(1), 25-44. doi:10.1210/edrv-5-1-25
- Munger, M. A., & Hawkins, D. W. (2004). Atherothrombosis: epidemiology, pathophysiology, and prevention. *J Am Pharm Assoc (2003)*, *44*(2 Suppl 1), S5-12; quiz S12-13.
- Murphy, B. E., Okouneff, L. M., Klein, G. P., & Ngo, S. C. (1981). Lack of specificity of cortisol determinations in human urine. *J Clin Endocrinol Metab*, *53*(1), 91-99. doi:10.1210/jcem-53-1-91
- Murray, C. J., & Lopez, A. D. (1996). *The global burden of disease: A comprehensive assessment of mortality and disability from diseases, injuries and risk factors in 1990 and projected to 2020*. Cambridge, MA: Harvard University Press.
- Murray, C. J., Vos, T., Lozano, R., Naghavi, M., Flaxman, A. D., Michaud, C., . . . Memish, Z. A. (2012). Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*, *380*(9859), 2197-2223. doi:10.1016/s0140-6736(12)61689-4
- Mussalo, H., Vanninen, E., Ikaheimo, R., Laitinen, T., Laakso, M., Lansimies, E., & Hartikainen, J. (2001). Heart rate variability and its determinants in patients with severe or mild essential hypertension. *Clin Physiol*, *21*(5), 594-604.
- Myerson, S. G., Bellenger, N. G., & Pennell, D. J. (2002). Assessment of left ventricular mass by cardiovascular magnetic resonance. *Hypertension*, *39*(3), 750-755. Retrieved from <http://hyper.ahajournals.org/content/39/3/750.full.pdf>
- Nakatani, D., Sato, H., Sakata, Y., Shiotani, I., Kinjo, K., Mizuno, H., . . . Hori, M. (2005). Influence of serotonin transporter gene polymorphism on depressive symptoms and new cardiac events after acute myocardial infarction. *Am Heart J*, *150*(4), 652-658. doi:10.1016/j.ahj.2005.03.062
- Narayan, S. M., & Stein, M. B. (2009). Do depression or antidepressants increase cardiovascular mortality? The absence of proof might be more important than the proof of absence. *J Am Coll Cardiol*, *53*(11), 959-961. doi:10.1016/j.jacc.2008.12.009
- Nashel, D. J. (1986). Is atherosclerosis a complication of long-term corticosteroid treatment? *Am J Med*, *80*(5), 925-929. doi:10.1016/0002-9343(86)90639-x

- Nazare, J. A., Smith, J., Borel, A. L., Aschner, P., Barter, P., Van Gaal, L., . . . Despres, J. P. (2015). Usefulness of measuring both body mass index and waist circumference for the estimation of visceral adiposity and related cardiometabolic risk profile (from the INSPIRE ME IAA study). *Am J Cardiol*, *115*(3), 307-315. doi:10.1016/j.amjcard.2014.10.039
- Neary, J. P., Malbon, L., & McKenzie, D. C. (2002). Relationship between serum, saliva and urinary cortisol and its implication during recovery from training. *J Sci Med Sport*, *5*(2), 108-114.
- Nelson, J. C., & Davis, J. M. (1997). DST studies in psychotic depression: a meta-analysis. *Am J Psychiatry*, *154*(11), 1497-1503. doi:10.1176/ajp.154.11.1497
- Nestler, E. J., Barrot, M., DiLeone, R. J., Eisch, A. J., Gold, S. J., & Monteggia, L. M. (2002). Neurobiology of depression. *Neuron*, *34*(1), 13-25. Retrieved from [https://www.cell.com/neuron/pdf/S0896-6273\(02\)00653-0.pdf](https://www.cell.com/neuron/pdf/S0896-6273(02)00653-0.pdf)
- Nicholson, A., Kuper, H., & Hemingway, H. (2006). Depression as an aetiologic and prognostic factor in coronary heart disease: a meta-analysis of 6362 events among 146 538 participants in 54 observational studies. *Eur Heart J*, *27*(23), 2763-2774. doi:10.1093/eurheartj/ehl338
- Nieman, L. K., Biller, B. M., Findling, J. W., Newell-Price, J., Savage, M. O., Stewart, P. M., & Montori, V. M. (2008). The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*, *93*(5), 1526-1540. doi:10.1210/jc.2008-0125
- Nijm, J., & Jonasson, L. (2009). Inflammation and cortisol response in coronary artery disease. *Ann Med*, *41*(3), 224-233. doi:10.1080/07853890802508934
- O'Connor, C. M., Jiang, W., Kuchibhatla, M., Silva, S. G., Cuffe, M. S., Callwood, D. D., . . . Krishnan, R. (2010). Safety and efficacy of sertraline for depression in patients with heart failure: results of the SADHART-CHF (Sertraline Against Depression and Heart Disease in Chronic Heart Failure) trial. *J Am Coll Cardiol*, *56*(9), 692-699. doi:10.1016/j.jacc.2010.03.068
- Ockenfels, M. C., Porter, L., Smyth, J., Kirschbaum, C., Hellhammer, D. H., & Stone, A. A. (1995). Effect of chronic stress associated with unemployment on salivary cortisol: overall cortisol levels, diurnal rhythm, and acute stress reactivity. *Psychosom Med*, *57*(5), 460-467.
- Olusi, S. O., & Fido, A. A. (1996). Serum lipid concentrations in patients with major depressive disorder. *Biol Psychiatry*, *40*(11), 1128-1131. doi:10.1016/s0006-3223(95)00599-4
- Onyike, C. U., Crum, R. M., Lee, H. B., Lyketsos, C. G., & Eaton, W. W. (2003). Is obesity associated with major depression? Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Epidemiol*, *158*(12), 1139-1147. doi:10.1093/aje/kwg275
- Ormel, J., & de Jonge, P. (2011). Unipolar depression and the progression of coronary artery disease: toward an integrative model. *Psychother Psychosom*, *80*(5), 264-274. doi:10.1159/000323165

- Orth-Gomer, K., Deter, H. C., Grun, A. S., Herrmann-Lingen, C., Albus, C., Bosbach, A., . . . Weber, C. (2018). Socioeconomic factors in coronary artery disease - Results from the SPIRR-CAD study. *J Psychosom Res*, *105*, 125-131. doi:10.1016/j.jpsychores.2017.12.005
- Oster, H., Challet, E., Ott, V., Arvat, E., de Kloet, E. R., Dijk, D. J., . . . Van Cauter, E. (2017). The Functional and Clinical Significance of the 24-Hour Rhythm of Circulating Glucocorticoids. *Endocr Rev*, *38*(1), 3-45. doi:10.1210/er.2015-1080
- Otte, C., Neylan, T. C., Pipkin, S. S., Browner, W. S., & Whooley, M. A. (2005). Depressive symptoms and 24-hour urinary norepinephrine excretion levels in patients with coronary disease: findings from the Heart and Soul Study. *Am J Psychiatry*, *162*(11), 2139-2145. doi:10.1176/appi.ajp.162.11.2139
- Oxenkrug, G. F., Branconnier, R. J., Harto-Truax, N., & Cole, J. O. (1983). Is serum cholesterol a biological marker for major depressive disorder? *Am J Psychiatry*, *140*(7), 920-921. doi:10.1176/ajp.140.7.920
- Pariante, C. M. (2017). Why are depressed patients inflamed? A reflection on 20 years of research on depression, glucocorticoid resistance and inflammation. *Eur Neuropsychopharmacol*, *27*(6), 554-559. doi:10.1016/j.euroneuro.2017.04.001
- Parker, G., Roy, K., Hadzi-Pavlovic, D., Wilhelm, K., & Mitchell, P. (2001). The differential impact of age on the phenomenology of melancholia. *Psychol Med*, *31*(7), 1231-1236.
- Paslakis, G., Krumm, B., Gilles, M., Schweiger, U., Heuser, I., Richter, I., & Deuschle, M. (2011). Discrimination between patients with melancholic depression and healthy controls: comparison between 24-h cortisol profiles, the DST and the Dex/CRH test. *Psychoneuroendocrinology*, *36*(5), 691-698. doi:10.1016/j.psyneuen.2010.10.002
- Pearson, S., Schmidt, M., Patton, G., Dwyer, T., Blizzard, L., Otahal, P., & Venn, A. (2010). Depression and insulin resistance: cross-sectional associations in young adults. *Diabetes Care*, *33*(5), 1128-1133. doi:10.2337/dc09-1940
- Peckett, A. J., Wright, D. C., & Riddell, M. C. (2011). The effects of glucocorticoids on adipose tissue lipid metabolism. *Metabolism*, *60*(11), 1500-1510. doi:10.1016/j.metabol.2011.06.012
- Pehlivanidis, A. N., Athyros, V. G., Demetriadis, D. S., Papageorgiou, A. A., Bouloukos, V. J., & Kontopoulos, A. G. (2001). Heart rate variability after long-term treatment with atorvastatin in hypercholesterolaemic patients with or without coronary artery disease. *Atherosclerosis*, *157*(2), 463-469.
- Penninx, B. W., Beekman, A. T., Honig, A., Deeg, D. J., Schoevers, R. A., van Eijk, J. T., & van Tilburg, W. (2001). Depression and cardiac mortality: results from a community-based longitudinal study. *Arch Gen Psychiatry*, *58*(3), 221-227.
- Penninx, B. W., Milaneschi, Y., Lamers, F., & Vogelzangs, N. (2013). Understanding the somatic consequences of depression: biological mechanisms and the role of depression symptom profile. *BMC Med*, *11*, 129. doi:10.1186/1741-7015-11-129

- Pfohl, B., Rederer, M., Coryell, W., & Stangl, D. (1991). Association between post-dexamethasone cortisol level and blood pressure in depressed inpatients. *J Nerv Ment Dis*, 179(1), 44-47.
- Pfohl, B., Sherman, B., Schlechte, J., & Stone, R. (1985). Pituitary-adrenal axis rhythm disturbances in psychiatric depression. *Arch Gen Psychiatry*, 42(9), 897-903.
- Pivonello, R., Faggiano, A., Lombardi, G., & Colao, A. (2005). The metabolic syndrome and cardiovascular risk in Cushing's syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 34(2), 327-339, viii. doi:10.1016/j.ecl.2005.01.010
- Pizzi, C., Mancini, S., Angeloni, L., Fontana, F., Manzoli, L., & Costa, G. M. (2009). Effects of selective serotonin reuptake inhibitor therapy on endothelial function and inflammatory markers in patients with coronary heart disease. *Clin Pharmacol Ther*, 86(5), 527-532. doi:10.1038/clpt.2009.121
- Pizzi, C., Manzoli, L., Mancini, S., & Costa, G. M. (2008). Analysis of potential predictors of depression among coronary heart disease risk factors including heart rate variability, markers of inflammation, and endothelial function. *Eur Heart J*, 29(9), 1110-1117. doi:10.1093/eurheartj/ehn137
- Plass, D., Vos, T., Hornberg, C., Scheidt-Nave, C., Zeeb, H., & Kramer, A. (2014). Trends in disease burden in Germany: results, implications and limitations of the Global Burden of Disease study. *Dtsch Arztebl Int*, 111(38), 629-638. doi:10.3238/arztebl.2014.0629
- Poole, L., Dickens, C., & Steptoe, A. (2011). The puzzle of depression and acute coronary syndrome: reviewing the role of acute inflammation. *J Psychosom Res*, 71(2), 61-68. doi:10.1016/j.jpsychores.2010.12.009
- Porter, R. J., Gallagher, P., Watson, S., & Young, A. H. (2004). Corticosteroid-serotonin interactions in depression: a review of the human evidence. *Psychopharmacology (Berl)*, 173(1-2), 1-17. doi:10.1007/s00213-004-1774-1
- Pratt, L. A., Ford, D. E., Crum, R. M., Armenian, H. K., Gallo, J. J., & Eaton, W. W. (1996). Depression, psychotropic medication, and risk of myocardial infarction. Prospective data from the Baltimore ECA follow-up. *Circulation*, 94(12), 3123-3129.
- Pritchard, J., Despres, J. P., Gagnon, J., Tchernof, A., Nadeau, A., Tremblay, A., & Bouchard, C. (1998). Plasma adrenal, gonadal, and conjugated steroids before and after long-term overfeeding in identical twins. *J Clin Endocrinol Metab*, 83(9), 3277-3284. doi:10.1210/jcem.83.9.5136
- Pruessner, J. C., Hellhammer, D. H., & Kirschbaum, C. (1999). Burnout, perceived stress, and cortisol responses to awakening. *Psychosom Med*, 61(2), 197-204.
- Pulkki-Raback, L., Elovainio, M., Kivimäki, M., Mattsson, N., Raitakari, O. T., Puttonen, S., . . . Keltikangas-Järvinen, L. (2009). Depressive symptoms and the metabolic syndrome in childhood and adulthood: a prospective cohort study. *Health Psychol*, 28(1), 108-116. doi:10.1037/a0012646

- Purnell, J. Q., Brandon, D. D., Isabelle, L. M., Loriaux, D. L., & Samuels, M. H. (2004). Association of 24-hour cortisol production rates, cortisol-binding globulin, and plasma-free cortisol levels with body composition, leptin levels, and aging in adult men and women. *J Clin Endocrinol Metab*, *89*(1), 281-287. doi:10.1210/jc.2003-030440
- Putignano, P., Dubini, A., Toja, P., Invitti, C., Bonfanti, S., Redaelli, G., . . . Cavagnini, F. (2001). Salivary cortisol measurement in normal-weight, obese and anorexic women: comparison with plasma cortisol. *Eur J Endocrinol*, *145*(2), 165-171.
- Raikkonen, K., Matthews, K. A., & Kuller, L. H. (2007). Depressive symptoms and stressful life events predict metabolic syndrome among middle-aged women: a comparison of World Health Organization, Adult Treatment Panel III, and International Diabetes Foundation definitions. *Diabetes Care*, *30*(4), 872-877. doi:10.2337/dc06-1857
- Ramsay, D. S., & Woods, S. C. (2014). Clarifying the roles of homeostasis and allostasis in physiological regulation. *Psychol Rev*, *121*(2), 225-247. doi:10.1037/a0035942
- Reininger, C. B., Graf, J., Reininger, A. J., Spannagl, M., Steckmeier, B., & Schweiberer, L. (1996). Increased platelet and coagulatory activity in peripheral atherosclerosis flow mediated platelet function is a sensitive and specific disease indicator. *Int Angiol*, *15*(4), 335-343.
- Reis, J. P., Araneta, M. R., Wingard, D. L., Macera, C. A., Lindsay, S. P., & Marshall, S. J. (2009). Overall obesity and abdominal adiposity as predictors of mortality in u.s. White and black adults. *Ann Epidemiol*, *19*(2), 134-142. doi:10.1016/j.annepidem.2008.10.008
- Reiss, M., Hemphill, R. E., & et al. (1949). Regulation of urinary steroid excretion; spontaneous changes in the pattern of daily excretion in mental patients. *Biochem J*, *45*(5), 574-578.
- Remer, T., Maser-Gluth, C., Boye, K. R., Hartmann, M. F., Heinze, E., & Wudy, S. A. (2006). Exaggerated adrenarche and altered cortisol metabolism in Type 1 diabetic children. *Steroids*, *71*(7), 591-598. doi:10.1016/j.steroids.2006.02.005
- Remer, T., Maser-Gluth, C., & Wudy, S. A. (2008). Glucocorticoid measurements in health and disease--metabolic implications and the potential of 24-h urine analyses. *Mini Rev Med Chem*, *8*(2), 153-170.
- Robinson, R. G., Starr, L. B., & Price, T. R. (1984). A two year longitudinal study of mood disorders following stroke. Prevalence and duration at six months follow-up. *Br J Psychiatry*, *144*, 256-262.
- Rosengren, A., Hawken, S., Ounpuu, S., Sliwa, K., Zubaid, M., Almahmeed, W. A., . . . Yusuf, S. (2004). Association of psychosocial risk factors with risk of acute myocardial infarction in 11119 cases and 13648 controls from 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*, *364*(9438), 953-962. doi:10.1016/s0140-6736(04)17019-0

- Roth, L., Rombouts, M., Schrijvers, D. M., Lemmens, K., De Keulenaer, G. W., Martinet, W., & De Meyer, G. R. (2015). Chronic intermittent mental stress promotes atherosclerotic plaque vulnerability, myocardial infarction and sudden death in mice. *Atherosclerosis*, *242*(1), 288-294. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2015.07.025
- Rottenberg, J. (2007). Cardiac vagal control in depression: a critical analysis. *Biol Psychol*, *74*(2), 200-211. doi:10.1016/j.biopsycho.2005.08.010
- Rubin, R. T., Phillips, J. J., Sadow, T. F., & McCracken, J. T. (1995). Adrenal gland volume in major depression. Increase during the depressive episode and decrease with successful treatment. *Arch Gen Psychiatry*, *52*(3), 213-218.
- Rugulies, R. (2002). Depression as a predictor for coronary heart disease. a review and meta-analysis. *Am J Prev Med*, *23*(1), 51-61.
- Ruo, B., Rumsfeld, J. S., Pipkin, S., & Whooley, M. A. (2004). Relation between depressive symptoms and treadmill exercise capacity in the Heart and Soul Study. *Am J Cardiol*, *94*(1), 96-99. doi:10.1016/j.amjcard.2004.03.035
- Rush, A. J., & Weissenburger, J. E. (1994). Melancholic symptom features and DSM-IV. *Am J Psychiatry*, *151*(4), 489-498. doi:10.1176/ajp.151.4.489
- Rutledge, T., Redwine, L. S., Linke, S. E., & Mills, P. J. (2013). A meta-analysis of mental health treatments and cardiac rehabilitation for improving clinical outcomes and depression among patients with coronary heart disease. *Psychosom Med*, *75*(4), 335-349. doi:10.1097/PSY.0b013e318291d798
- Rutledge, T., Reis, V. A., Linke, S. E., Greenberg, B. H., & Mills, P. J. (2006). Depression in heart failure a meta-analytic review of prevalence, intervention effects, and associations with clinical outcomes. *J Am Coll Cardiol*, *48*(8), 1527-1537. doi:10.1016/j.jacc.2006.06.055
- Sachar, E. J., Hellman, L., Roffwarg, H. P., Halpern, F. S., Fukushima, D. K., & Gallagher, T. F. (1973). Disrupted 24-hour patterns of cortisol secretion in psychotic depression. *Arch Gen Psychiatry*, *28*(1), 19-24.
- Salvat-Pujol, N., Labad, J., Urretavizcaya, M., de Arriba-Arnau, A., Segalas, C., Real, E., . . . Soria, V. (2017). Hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity and cognition in major depression: The role of remission status. *Psychoneuroendocrinology*, *76*, 38-48. doi:10.1016/j.psyneuen.2016.11.007
- Santos, A., Granell, E., Gomez-Anson, B., Crespo, I., Pires, P., Vives-Gilabert, Y., . . . Resmini, E. (2017). Depression and Anxiety Scores Are Associated with Amygdala Volume in Cushing's Syndrome: Preliminary Study. *Biomed Res Int*, *2017*, 2061935. doi:10.1155/2017/2061935
- Sapolsky, R. M. (1996). Stress, Glucocorticoids, and Damage to the Nervous System: The Current State of Confusion. *Stress*, *1*(1), 1-19.
- Sapolsky, R. M. (2000). Stress hormones: good and bad. *Neurobiol Dis*, *7*(5), 540-542. doi:10.1006/nbdi.2000.0350

- Sapolsky, R. M., Krey, L. C., & McEwen, B. S. (1986). The neuroendocrinology of stress and aging: the glucocorticoid cascade hypothesis. *Endocr Rev*, 7(3), 284-301. doi:10.1210/edrv-7-3-284
- Sapolsky, R. M., Romero, L. M., & Munck, A. U. (2000). How do glucocorticoids influence stress responses? Integrating permissive, suppressive, stimulatory, and preparative actions. *Endocr Rev*, 21(1), 55-89. doi:10.1210/edrv.21.1.0389
- Scharnholz, B., Gilles, M., Marzina, A., Kommer, M., Lederbogen, F., Wudy, S. A., . . . Deuschle, M. (2014). Do depressed patients without activation of the hypothalamus-pituitary-adrenal (HPA) system have metabolic disturbances? *Psychoneuroendocrinology*, 39, 104-110. doi:10.1016/j.psyneuen.2013.09.030
- Scharnholz, B., Lederbogen, F., Feuerhack, A., Bach, A., Kopf, D., Frankhauser, P., . . . Deuschle, M. (2010). Does night-time cortisol excretion normalize in the long-term course of depression? *Pharmacopsychiatry*, 43(5), 161-165. doi:10.1055/s-0030-1248316
- Schedlowski, M., Wiechert, D., Wagner, T. O., & Tewes, U. (1992). Acute psychological stress increases plasma levels of cortisol, prolactin and TSH. *Life Sci*, 50(17), 1201-1205.
- Scherrer, J. F., Xian, H., Bucholz, K. K., Eisen, S. A., Lyons, M. J., Goldberg, J., . . . True, W. R. (2003). A twin study of depression symptoms, hypertension, and heart disease in middle-aged men. *Psychosom Med*, 65(4), 548-557.
- Scheuer, D. A., & Mifflin, S. W. (1998). Repeated intermittent stress exacerbates myocardial ischemia-reperfusion injury. *Am J Physiol*, 274(2), R470-475. doi:10.1152/ajpregu.1998.274.2.R470
- Schildkraut, J. J. (1965). The catecholamine hypothesis of affective disorders: a review of supporting evidence. *Am J Psychiatry*, 122(5), 509-522. doi:10.1176/ajp.122.5.509
- Schins, A., Hamulyak, K., Scharpe, S., Lousberg, R., Van Melle, J., Crijns, H., & Honig, A. (2004). Whole blood serotonin and platelet activation in depressed post-myocardial infarction patients. *Life Sci*, 76(6), 637-650. doi:10.1016/j.lfs.2004.04.060
- Schlechte, J. A., Sherman, B., & Pfohl, B. (1986). A comparison of adrenal cortical function in patients with depressive illness and Cushing's disease. *Horm Res*, 23(1), 1-8. doi:10.1159/000180281
- Schleifer, S. J., Macari-Hinson, M. M., Coyle, D. A., Slater, W. R., Kahn, M., Gorlin, R., & Zucker, H. D. (1989). The nature and course of depression following myocardial infarction. *Arch Intern Med*, 149(8), 1785-1789.
- Schoevers, R. A., Geerlings, M. I., Beekman, A. T., Penninx, B. W., Deeg, D. J., Jonker, C., & Van Tilburg, W. (2000). Association of depression and gender with mortality in old age. Results from the Amsterdam Study of the Elderly (AMSTEL). *Br J Psychiatry*, 177, 336-342.

- Schoevers, R. A., Geerlings, M. I., Deeg, D. J., Holwerda, T. J., Jonker, C., & Beekman, A. T. (2009). Depression and excess mortality: evidence for a dose response relation in community living elderly. *Int J Geriatr Psychiatry, 24*(2), 169-176. doi:10.1002/gps.2088
- Schulz, R., Beach, S. R., Ives, D. G., Martire, L. M., Ariyo, A. A., & Kop, W. J. (2000). Association between depression and mortality in older adults: the Cardiovascular Health Study. *Arch Intern Med, 160*(12), 1761-1768.
- Schweiger, U., Deuschle, M., Korner, A., Lammers, C. H., Schmider, J., Gotthardt, U., . . . Heuser, I. (1994). Low lumbar bone mineral density in patients with major depression. *Am J Psychiatry, 151*(11), 1691-1693. doi:10.1176/ajp.151.11.1691
- Scott, K. M. (2014). Depression, anxiety and incident cardiometabolic diseases. *Curr Opin Psychiatry, 27*(4), 289-293. doi:10.1097/ycp.0000000000000067
- Seeman, T. E., & Robbins, R. J. (1994). Aging and hypothalamic-pituitary-adrenal response to challenge in humans. *Endocr Rev, 15*(2), 233-260. doi:10.1210/edrv-15-2-233
- Selye, H. (1946). The general adaptation syndrome and the diseases of adaptation. *J Allergy, 17*(6), 231; 289; 358.
- Seppala, J., Vanhala, M., Kautiainen, H., Eriksson, J., Kampman, O., Mantyselka, P., . . . Koponen, H. (2012). Prevalence of metabolic syndrome in subjects with melancholic and non-melancholic depressive symptoms. A Finnish population-based study. *J Affect Disord, 136*(3), 543-549. doi:10.1016/j.jad.2011.10.032
- Shin, J. Y., Suls, J., & Martin, R. (2008). Are cholesterol and depression inversely related? A meta-analysis of the association between two cardiac risk factors. *Ann Behav Med, 36*(1), 33-43. doi:10.1007/s12160-008-9045-8
- Shinn, E. H., Poston, W. S., Kimball, K. T., St Jeor, S. T., & Foreyt, J. P. (2001). Blood pressure and symptoms of depression and anxiety: a prospective study. *Am J Hypertens, 14*(7 Pt 1), 660-664. doi:10.1016/s0895-7061(01)01304-8
- Sholter, D. E., & Armstrong, P. W. (2000). Adverse effects of corticosteroids on the cardiovascular system. *Can J Cardiol, 16*(4), 505-511.
- Smolderen, K. G., Buchanan, D. M., Gosch, K., Whooley, M., Chan, P. S., Vaccarino, V., . . . Spertus, J. A. (2017). Depression Treatment and 1-Year Mortality After Acute Myocardial Infarction: Insights From the TRIUMPH Registry (Translational Research Investigating Underlying Disparities in Acute Myocardial Infarction Patients' Health Status). *Circulation, 135*(18), 1681-1689. doi:10.1161/circulationaha.116.025140
- Smolderen, K. G., Strait, K. M., Dreyer, R. P., D'Onofrio, G., Zhou, S., Lichtman, J. H., . . . Spertus, J. A. (2015). Depressive symptoms in younger women and men with acute myocardial infarction: insights from the VIRGO study. *J Am Heart Assoc, 4*(4). doi:10.1161/jaha.114.001424
- Soni, A., Pepper, G. M., Wyrwinski, P. M., Ramirez, N. E., Simon, R., Pina, T., . . . Vaca, C. E. (1995). Adrenal insufficiency occurring during septic shock:

- incidence, outcome, and relationship to peripheral cytokine levels. *Am J Med*, 98(3), 266-271. doi:10.1016/s0002-9343(99)80373-8
- Sonino, N., & Fava, G. A. (2001). Psychiatric disorders associated with Cushing's syndrome. Epidemiology, pathophysiology and treatment. *CNS Drugs*, 15(5), 361-373. doi:10.2165/00023210-200115050-00003
- Spiga, F., Walker, J. J., Terry, J. R., & Lightman, S. L. (2014). HPA axis-rhythms. *Compr Physiol*, 4(3), 1273-1298. doi:10.1002/cphy.c140003
- Stalder, T., Evans, P., Hucklebridge, F., & Clow, A. (2011). Associations between the cortisol awakening response and heart rate variability. *Psychoneuroendocrinology*, 36(4), 454-462. doi:10.1016/j.psyneuen.2010.07.020
- Stanghellini, G., Bertelli, M., & Raballo, A. (2006). Typus melancholicus: personality structure and the characteristics of major unipolar depressive episode. *J Affect Disord*, 93(1-3), 159-167. doi:10.1016/j.jad.2006.03.005
- Starkman, M. N., Scheuingart, D. E., & Schork, M. A. (1981). Depressed mood and other psychiatric manifestations of Cushing's syndrome: relationship to hormone levels. *Psychosom Med*, 43(1), 3-18.
- Steckler, T., Holsboer, F., & Reul, J. M. (1999). Glucocorticoids and depression. *Baillieres Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 13(4), 597-614.
- Sterling, P., & Eyer, J. (1988). Handbook of Life Stress, Cognition and Health Edited by S. Fisher and J. Reason Copyright 1988 John Wiley & Sons.
- Stewart, P. M. (1998). Cortisol, hypertension and obesity: the role of 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase. *J R Coll Physicians Lond*, 32(2), 154-159.
- Stewart, R. A., North, F. M., West, T. M., Sharples, K. J., Simes, R. J., Colquhoun, D. M., . . . Tonkin, A. M. (2003). Depression and cardiovascular morbidity and mortality: cause or consequence? *Eur Heart J*, 24(22), 2027-2037. doi:10.1016/j.ehj.2003.08.017
- Stunkard, A. J., Faith, M. S., & Allison, K. C. (2003). Depression and obesity. *Biol Psychiatry*, 54(3), 330-337.
- Su, K. P., Huang, S. Y., Peng, C. Y., Lai, H. C., Huang, C. L., Chen, Y. C., . . . Pariante, C. M. (2010). Phospholipase A2 and cyclooxygenase 2 genes influence the risk of interferon-alpha-induced depression by regulating polyunsaturated fatty acids levels. *Biol Psychiatry*, 67(6), 550-557. doi:10.1016/j.biopsych.2009.11.005
- Su, S., Miller, A. H., Snieder, H., Bremner, J. D., Ritchie, J., Maisano, C., . . . Vaccarino, V. (2009). Common genetic contributions to depressive symptoms and inflammatory markers in middle-aged men: the Twins Heart Study. *Psychosom Med*, 71(2), 152-158. doi:10.1097/PSY.0b013e31819082ef

- Su, S., Zhao, J., Bremner, J. D., Miller, A. H., Tang, W., Bouzyk, M., . . . Vaccarino, V. (2009). Serotonin transporter gene, depressive symptoms, and interleukin-6. *Circ Cardiovasc Genet*, 2(6), 614-620. doi:10.1161/circgenetics.109.870386
- Suglia, S. F., Koenen, K. C., Boynton-Jarrett, R., Chan, P. S., Clark, C. J., Danese, A., . . . Zachariah, J. P. (2018). Childhood and Adolescent Adversity and Cardiometabolic Outcomes: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*, 137(5), e15-e28. doi:10.1161/cir.0000000000000536
- Sullivan, R. M., & Gratton, A. (2002). Prefrontal cortical regulation of hypothalamic-pituitary-adrenal function in the rat and implications for psychopathology: side matters. *Psychoneuroendocrinology*, 27(1-2), 99-114.
- Suomi, S. J. (1991). Adolescent depression and depressive symptoms: Insights from longitudinal studies with rhesus monkeys. *J Youth Adolesc*, 20(2), 273-287. doi:10.1007/bf01537612
- Suzuki, T., Shiga, T., Kuwahara, K., Kobayashi, S., Suzuki, S., Nishimura, K., . . . Hagiwara, N. (2010). Prevalence and persistence of depression in patients with implantable cardioverter defibrillator: a 2-year longitudinal study. *Pacing Clin Electrophysiol*, 33(12), 1455-1461. doi:10.1111/j.1540-8159.2010.02887.x
- Thoman, E. B., Levine, S., & Arnold, W. J. (1968). Effects of maternal deprivation and incubator rearing on adrenocortical activity in the adult rat. *Developmental Psychobiology: The Journal of the International Society for Developmental Psychobiology*, 1(1), 21-23.
- Thombs, B. D., Bass, E. B., Ford, D. E., Stewart, K. J., Tsilidis, K. K., Patel, U., . . . Ziegelstein, R. C. (2006). Prevalence of depression in survivors of acute myocardial infarction. *J Gen Intern Med*, 21(1), 30-38. doi:10.1111/j.1525-1497.2005.00269.x
- Timonen, M., Salmenkaita, I., Jokelainen, J., Laakso, M., Harkonen, P., Koskela, P., . . . Keinanen-Kiukaanniemi, S. (2007). Insulin resistance and depressive symptoms in young adult males: findings from Finnish military conscripts. *Psychosom Med*, 69(8), 723-728. doi:10.1097/PSY.0b013e318157ad2e
- Toja, P. M., Branzi, G., Ciambellotti, F., Radaelli, P., De Martin, M., Lonati, L. M., . . . Pecori Giraldi, F. (2012). Clinical relevance of cardiac structure and function abnormalities in patients with Cushing's syndrome before and after cure. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 76(3), 332-338. doi:10.1111/j.1365-2265.2011.04206.x
- Trainer, P. J., & Grossman, A. (1991). The diagnosis and differential diagnosis of Cushing's syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 34(4), 317-330.
- Tsankova, N., Renthal, W., Kumar, A., & Nestler, E. J. (2007). Epigenetic regulation in psychiatric disorders. *Nat Rev Neurosci*, 8(5), 355-367. doi:10.1038/nrn2132
- Turdi, S., Yuan, M., Leedy, G. M., Wu, Z., & Ren, J. (2012). Chronic social stress induces cardiomyocyte contractile dysfunction and intracellular Ca²⁺ derangement in rats. *Physiol Behav*, 105(2), 498-509. doi:10.1016/j.physbeh.2011.09.012

- Vaccarino, V., Lampert, R., Bremner, J. D., Lee, F., Su, S., Maisano, C., . . . Goldberg, J. (2008). Depressive symptoms and heart rate variability: evidence for a shared genetic substrate in a study of twins. *Psychosom Med*, *70*(6), 628-636. doi:10.1097/PSY.0b013e31817bcc9e
- Vaccarino, V., McClure, C., Johnson, B. D., Sheps, D. S., Bittner, V., Rutledge, T., . . . Merz, C. N. (2008). Depression, the metabolic syndrome and cardiovascular risk. *Psychosom Med*, *70*(1), 40-48. doi:10.1097/PSY.0b013e31815c1b85
- Vale, W., Spiess, J., Rivier, C., & Rivier, J. (1981). Characterization of a 41-residue ovine hypothalamic peptide that stimulates secretion of corticotropin and beta-endorphin. *Science*, *213*(4514), 1394-1397.
- Valentino, R. J., Foote, S. L., & Aston-Jones, G. (1983). Corticotropin-releasing factor activates noradrenergic neurons of the locus coeruleus. *Brain Res*, *270*(2), 363-367.
- van Dalen, J. H., & Markus, C. R. (2018). The influence of sleep on human hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis reactivity: A systematic review. *Sleep Med Rev*, *39*, 187-194. doi:10.1016/j.smrv.2017.10.002
- Van der Kooy, K., van Hout, H., Marwijk, H., Marten, H., Stehouwer, C., & Beekman, A. (2007). Depression and the risk for cardiovascular diseases: systematic review and meta analysis. *Int J Geriatr Psychiatry*, *22*(7), 613-626. doi:10.1002/gps.1723
- van Melle, J. P., de Jonge, P., Spijkerman, T. A., Tijssen, J. G., Ormel, J., van Veldhuisen, D. J., . . . van den Berg, M. P. (2004). Prognostic association of depression following myocardial infarction with mortality and cardiovascular events: a meta-analysis. *Psychosom Med*, *66*(6), 814-822. doi:10.1097/01.psy.0000146294.82810.9c
- van Reedt Dortland, A. K., Giltay, E. J., van Veen, T., van Pelt, J., Zitman, F. G., & Penninx, B. W. (2010). Associations between serum lipids and major depressive disorder: results from the Netherlands Study of Depression and Anxiety (NESDA). *J Clin Psychiatry*, *71*(6), 729-736. doi:10.4088/JCP.08m04865blu
- Vanhala, M., Jokelainen, J., Keinänen-Kiukaanniemi, S., Kumpusalo, E., & Koponen, H. (2009). Depressive symptoms predispose females to metabolic syndrome: a 7-year follow-up study. *Acta Psychiatr Scand*, *119*(2), 137-142. doi:10.1111/j.1600-0447.2008.01283.x
- Veith, R. C., Lewis, N., Linares, O. A., Barnes, R. F., Raskind, M. A., Villacres, E. C., . . . et al. (1994). Sympathetic nervous system activity in major depression. Basal and desipramine-induced alterations in plasma norepinephrine kinetics. *Arch Gen Psychiatry*, *51*(5), 411-422.
- Venihaki, M., Dikkes, P., Carrigan, A., & Karalis, K. P. (2001). Corticotropin-releasing hormone regulates IL-6 expression during inflammation. *J Clin Invest*, *108*(8), 1159-1166. doi:10.1172/jci12869

- Verdecchia, P., Carini, G., Circo, A., Dovellini, E., Giovannini, E., Lombardo, M., . . . Maggioni, A. P. (2001). Left ventricular mass and cardiovascular morbidity in essential hypertension: the MAVI study. *J Am Coll Cardiol*, *38*(7), 1829-1835.
- Vieweg, W. V., Julius, D. A., Fernandez, A., Wulsin, L. R., Mohanty, P. K., Beatty-Brooks, M., . . . Pandurangi, A. K. (2006). Treatment of depression in patients with coronary heart disease. *Am J Med*, *119*(7), 567-573. doi:10.1016/j.amjmed.2006.02.037
- Vikenes, K., Farstad, M., & Nordrehaug, J. E. (1999). Serotonin is associated with coronary artery disease and cardiac events. *Circulation*, *100*(5), 483-489.
- Vogelzangs, N., & Penninx, B. W. (2007). Cortisol and Insulin in Depression and Metabolic Syndrome. *Psychoneuroendocrinology*, *32*(7), 856. doi:10.1016/j.psyneuen.2007.04.012
- Vogelzangs, N., Suthers, K., Ferrucci, L., Simonsick, E. M., Ble, A., Schrage, M., . . . Penninx, B. W. (2007). Hypercortisolemic depression is associated with the metabolic syndrome in late-life. *Psychoneuroendocrinology*, *32*(2), 151-159. doi:10.1016/j.psyneuen.2006.11.009
- von Kanel, R. (2014). [A psychocardiology update on depression and coronary heart disease]. *Praxis (Bern 1994)*, *103*(2), 85-93. doi:10.1024/1661-8157/a001515
- Vos, T., Murray, C. J., Allen, C., Arora, M., Barber, R. M., Bhutta, Z. A., . . . Zuhlke, L. J. (2016). 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*, *388*(10053), 1545-1602. doi:10.1016/s0140-6736(16)31678-6
- Vreeburg, S. A., Hoogendijk, W. J., van Pelt, J., Derijk, R. H., Verhagen, J. C., van Dyck, R., . . . Penninx, B. W. (2009). Major depressive disorder and hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity: results from a large cohort study. *Arch Gen Psychiatry*, *66*(6), 617-626. doi:10.1001/archgenpsychiatry.2009.50
- Vythilingam, M., Chen, J., Bremner, J. D., Mazure, C. M., Maciejewski, P. K., & Nelson, J. C. (2003). Psychotic depression and mortality. *Am J Psychiatry*, *160*(3), 574-576. doi:10.1176/appi.ajp.160.3.574
- Walker, B. R., Stewart, P. M., Shackleton, C. H., Padfield, P. L., & Edwards, C. R. (1993). Deficient inactivation of cortisol by 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase in essential hypertension. *Clin Endocrinol (Oxf)*, *39*(2), 221-227.
- Wang, R. P., Yao, Q., Xiao, Y. B., Zhu, S. B., Yang, L., Feng, J. M., . . . Chen, J. (2011). Toll-like receptor 4/nuclear factor-kappa B pathway is involved in myocardial injury in a rat chronic stress model. *Stress*, *14*(5), 567-575. doi:10.3109/10253890.2011.571729
- Weber-Hamann, B., Hentschel, F., Kniest, A., Deuschle, M., Colla, M., Lederbogen, F., & Heuser, I. (2002). Hypercortisolemic depression is associated with increased intra-abdominal fat. *Psychosom Med*, *64*(2), 274-277. Retrieved from <https://insights.ovid.com/pubmed?pmid=11914443>

- Weitzman, E. D., Fukushima, D., Nogeire, C., Roffwarg, H., Gallagher, T. F., & Hellman, L. (1971). Twenty-four hour pattern of the episodic secretion of cortisol in normal subjects. *J Clin Endocrinol Metab*, 33(1), 14-22. doi:10.1210/jcem-33-1-14
- Welin, C., Lappas, G., & Wilhelmsen, L. (2000). Independent importance of psychosocial factors for prognosis after myocardial infarction. *J Intern Med*, 247(6), 629-639.
- Wells, K. B., Rogers, W., Burnam, A., Greenfield, S., & Ware, J. E., Jr. (1991). How the medical comorbidity of depressed patients differs across health care settings: results from the Medical Outcomes Study. *Am J Psychiatry*, 148(12), 1688-1696. doi:10.1176/ajp.148.12.1688
- Whang, W., Kubzansky, L. D., Kawachi, I., Rexrode, K. M., Kroenke, C. H., Glynn, R. J., . . . Albert, C. M. (2009). Depression and risk of sudden cardiac death and coronary heart disease in women: results from the Nurses' Health Study. *J Am Coll Cardiol*, 53(11), 950-958. doi:10.1016/j.jacc.2008.10.060
- Whooley, M. A. (2006). Depression and cardiovascular disease: healing the broken-hearted. *Jama*, 295(24), 2874-2881. doi:10.1001/jama.295.24.2874
- Whooley, M. A., de Jonge, P., Vittinghoff, E., Otte, C., Moos, R., Carney, R. M., . . . Browner, W. S. (2008). Depressive symptoms, health behaviors, and risk of cardiovascular events in patients with coronary heart disease. *Jama*, 300(20), 2379-2388. doi:10.1001/jama.2008.711
- Wiegers, G. J., & Reul, J. M. (1998). Induction of cytokine receptors by glucocorticoids: functional and pathological significance. *Trends Pharmacol Sci*, 19(8), 317-321.
- Wiehe, M., Fuchs, S. C., Moreira, L. B., Moraes, R. S., Pereira, G. M., Gus, M., & Fuchs, F. D. (2006). Absence of association between depression and hypertension: results of a prospectively designed population-based study. *J Hum Hypertens*, 20(6), 434-439. doi:10.1038/sj.jhh.1002017
- Wilkins, E., Wilson, L., Wickramasinghe, K., Bhatnagar, P., Leal, J., Luengo-Fernandez, R., . . . Townsend, N. (2017). *European Cardiovascular Disease Statistics 2017*. Brussels: European Heart Network.
- Wilkins, J. N., Carlson, H. E., Van Vunakis, H., Hill, M. A., Gritz, E., & Jarvik, M. E. (1982). Nicotine from cigarette smoking increases circulating levels of cortisol, growth hormone, and prolactin in male chronic smokers. *Psychopharmacology (Berl)*, 78(4), 305-308.
- Wilson, P. W., D'Agostino, R. B., Sullivan, L., Parise, H., & Kannel, W. B. (2002). Overweight and obesity as determinants of cardiovascular risk: the Framingham experience. *Arch Intern Med*, 162(16), 1867-1872.
- Wise, J. K., Hendler, R., & Felig, P. (1973). Influence of glucocorticoids on glucagon secretion and plasma amino acid concentrations in man. *J Clin Invest*, 52(11), 2774-2782. doi:10.1172/jci107473

- Wittchen, H. U., Jacobi, F., Rehm, J., Gustavsson, A., Svensson, M., Jonsson, B., . . . Steinhausen, H. C. (2011). The size and burden of mental disorders and other disorders of the brain in Europe 2010. *Eur Neuropsychopharmacol*, *21*(9), 655-679. doi:10.1016/j.euroneuro.2011.07.018
- World Health Organization. (2018). *The ICD-11 classification of mental and behavioural disorders: Clinical descriptions and diagnostic guidelines*. Geneva: Author.
- Wulsin, L. R., Vaillant, G. E., & Wells, V. E. (1999). A systematic review of the mortality of depression. *Psychosom Med*, *61*(1), 6-17. doi:10.1097/00006842-199901000-00003
- Wynn, A. (1967). Unwarranted emotional distress in men with ischaemic heart disease (IHD). *Med J Aust*, *2*(19), 847-851.
- Xinxing, W., Wei, L., Lei, W., Rui, Z., Baoying, J., & Lingjia, Q. (2014). A neuroendocrine mechanism of co-morbidity of depression-like behavior and myocardial injury in rats. *PLoS One*, *9*(2), e88427. doi:10.1371/journal.pone.0088427
- Yehuda, R., Halligan, S. L., Yang, R. K., Guo, L. S., Makotkine, I., Singh, B., & Pickholtz, D. (2003). Relationship between 24-hour urinary-free cortisol excretion and salivary cortisol levels sampled from awakening to bedtime in healthy subjects. *Life Sci*, *73*(3), 349-358.
- Young, A. H., Gallagher, P., Watson, S., Del-Estal, D., Owen, B. M., & Ferrier, I. N. (2004). Improvements in neurocognitive function and mood following adjunctive treatment with mifepristone (RU-486) in bipolar disorder. *Neuropsychopharmacology*, *29*(8), 1538-1545. doi:10.1038/sj.npp.1300471
- Young, E. A., Aggen, S. H., Prescott, C. A., & Kendler, K. S. (2000). Similarity in saliva cortisol measures in monozygotic twins and the influence of past major depression. *Biol Psychiatry*, *48*(1), 70-74.
- Young, E. A., Carlson, N. E., & Brown, M. B. (2001). Twenty-four-hour ACTH and cortisol pulsatility in depressed women. *Neuropsychopharmacology*, *25*(2), 267-276. doi:10.1016/s0893-133x(00)00236-0
- Young, E. A., Haskett, R. F., Grunhaus, L., Pande, A., Weinberg, V. M., Watson, S. J., & Akil, H. (1994). Increased evening activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in depressed patients. *Arch Gen Psychiatry*, *51*(9), 701-707.
- Zarate, C., Jr., Machado-Vieira, R., Henter, I., Ibrahim, L., Diazgranados, N., & Salvadore, G. (2010). Glutamatergic modulators: the future of treating mood disorders? *Harv Rev Psychiatry*, *18*(5), 293-303. doi:10.3109/10673229.2010.511059
- Zeman, M., Jachymova, M., Jirak, R., Vecka, M., Tvrzicka, E., Stankova, B., & Zak, A. (2010). Polymorphisms of genes for brain-derived neurotrophic factor, methylenetetrahydrofolate reductase, tyrosine hydroxylase, and endothelial nitric oxide synthase in depression and metabolic syndrome. *Folia Biol (Praha)*, *56*(1), 19-26.

- Ziegelstein, R. C., Fauerbach, J. A., Stevens, S. S., Romanelli, J., Richter, D. P., & Bush, D. E. (2000). Patients with depression are less likely to follow recommendations to reduce cardiac risk during recovery from a myocardial infarction. *Arch Intern Med*, *160*(12), 1818-1823.
- Zimmerman, M., Coryell, W., Pfohl, B., & Stangl, D. (1985). Four definitions of endogenous depression and the dexamethasone suppression test. *J Affect Disord*, *8*(1), 37-45.
- Zobel, A. W., Nickel, T., Kunzel, H. E., Ackl, N., Sonntag, A., Ising, M., & Holsboer, F. (2000). Effects of the high-affinity corticotropin-releasing hormone receptor 1 antagonist R121919 in major depression: the first 20 patients treated. *J Psychiatr Res*, *34*(3), 171-181.
- Zobel, A. W., Nickel, T., Sonntag, A., Uhr, M., Holsboer, F., & Ising, M. (2001). Cortisol response in the combined dexamethasone/CRH test as predictor of relapse in patients with remitted depression. a prospective study. *J Psychiatr Res*, *35*(2), 83-94.
- Zubin, J., & Spring, B. (1977). Vulnerability--a new view of schizophrenia. *J Abnorm Psychol*, *86*(2), 103-126.
- Zunszain, P. A., Hepgul, N., & Pariante, C. M. (2013). Inflammation and depression. *Curr Top Behav Neurosci*, *14*, 135-151. doi:10.1007/7854_2012_211

7 TABELLARISCHER ANHANG

Tab. 1 Haupt- und Nebenkriterien zur Diagnostik der depressiven Störung	5
Tab. 2 Kriterien zur Diagnostik einer depressiven Episode mit somatischem Syndrom bzw. einer atypischen Depression	6
Tab. 3 Studienprotokoll	41
Tab. 4 Probandenkollektik	47
Tab. 5 Gruppenvergleich zwischen Männern und Frauen	48
Tab. 6 Gruppenvergleich zwischen Probanden mit bzw. ohne melancholische Depression	50
Tab. 7 Gruppenvergleich zwischen DST-Non-Suppressoren und -Suppressoren....	50
Tab. 8 Signifikante Unterschiede zwischen DST-Non-Suppressoren und -Suppressoren	51
Tab. 9 Gruppenvergleich zwischen Probanden mit und ohne linksventrikuläre Hypertrophie (LVM-Körpergrößen-Index)	53
Tab. 10 Signifikante Unterschiede zwischen Probanden mit und ohne linksventrikuläre Hypertrophie (LVM-Körpergrößen-Index)	54
Tab. 11 Gruppenvergleich zwischen Probanden mit und ohne linksventrikuläre Hypertrophie (LVM-Körperoberflächen-Index).....	54
Tab. 12 Signifikante Unterschiede zwischen Probanden mit und ohne linksventrikuläre Hypertrophie (LVM-Körperoberflächen-Index).....	55
Tab. 13 Die Variable Alter und ihre signifikanten Korrelationen.....	57
Tab. 14 Die Variable BMI und ihre signifikanten Korrelationen.....	57
Tab. 15 Die Variable LVM und ihre Korrelationen	58
Tab. 16 Die Variable LVM-Körperoberflächen-Index und ihre Korrelationen	58
Tab. 17 Die Variable LVM-Körpergrößen-Index und ihre Korrelationen	59
Tab. 18 Korrelation zwischen Blutdruck und LVM nach Kontrolle für die Variable Alter	60
Tab. 19 Korrelation zwischen Blutdruck und LVM nach Kontrolle für die Variable Geschlecht.....	61
Tab. 20 Korrelation zwischen Blutdruck und LVM nach Kontrolle für die Variable BMI	61
Tab. 21 Korrelation zwischen Blutdruck und LVM nach Kontrolle für die Variablen Alter, Geschlecht und BMI	61

Tab. 22 Multiple lineare Regressionsanalyse für die gemeinsame Assoziation der Variablen systolischer Blutdruck, Alter, Geschlecht und BMI mit der LVM	61
Tab. 23 Die Variable nächtliche Cortisol-Ausscheidung über den Urin und ihre Korrelationen	62
Tab. 24 Die Variable Serum-Cortisol-Spiegel nach DST und ihre Korrelationen	62
Tab. 25 Die Variable Speichel-Cortisol-Konzentration nach DST und ihre Korrelationen	62
Tab. 26 Die Variable abendliche Speichel-Cortisol-Konzentration und ihre Korrelationen	63
Tab. 27 Korrelation zwischen Cortisol-Serumspiegel nach DST und LVM	66
Tab. 28 Korrelationen der Methoden zur HPA-Evaluation	67
Tab. 29 Korrelationen der Methoden zur HPA-Evaluation nach Kontrolle für Alter, Geschlecht und BMI	69
Abb. 1 Echokardiographie-Aufnahme: Parasternale lange Achse	44
Abb. 2 Echokardiographie-Aufnahme: Vierkammer-Blick	44
Abb. 3 Echokardiographie-Aufnahme: Bestimmung der LVM.....	45
Abb. 4 Echokardiographie-Aufnahme: M-Mode	45
Abb. 5 Box-Whisker-Plot: Geschlecht und nächtliche Cortisol-Ausscheidung über den Urin	49
Abb. 6 Box-Whisker-Plot: Geschlecht und LVM	49
Abb. 7 Box-Whisker-Plot: Suppressionsreaktion auf DST und nächtliche Cortisol-Ausscheidung über den Urin	52
Abb. 8 Box-Whisker-Plot: Suppressionsreaktion auf DST und Cortisol-Serumspiegel nach DST.....	52
Abb. 9 Box-Whisker-Plot: LVM-Körpergrößen-Index und systolischer Blutdruck.....	56
Abb. 10 Box-Whisker-Plot: LVM-Körpergrößen-Index und LVM.....	56
Abb. 11 Scatter-Plot-Matrix: Blutdruck und LVM	60
Abb. 12 Scatter-Plot: Cortisol-Serum-Spiegel nach DST und LVM	64
Abb. 13 Scatter-Plot: Cortisol-Serum-Spiegel nach DST und LVM-Körperoberflächen-Index.....	64
Abb. 14 Scatter-Plot: Cortisol-Serum-Spiegel nach DST und LVM-Körpergrößen-Index	65
Abb. 15 Box-Whisker-Plot: Suppressionsreaktion und LVM	66

Abb. 16 Scatter-Plot-Matrix: Methoden zur HPA-Evaluation.....	68
Abb. 17 Scatter-Plot: nächtliche Cortisol-Ausscheidung über den Urin und Cortisol-Serum-Spiegel nach DST	68

8 LEBENS LAUF

PERSONALIEN

Name: Noah Mainak Wegerich
Geburtsdatum: 20. Juni 1993
Geburtsort: Frankfurt am Main
Familienstand: Ledig
Vater: Dr. med. Bruno Alexander Wegerich
Mutter: Dr. med. Madhumita Mithu Chatterjee

SCHULISCHER WERDEGANG

1999 – 2002 Wilhelm-Geibel-Grundschule Hanau
2002 – 2011 Karl-Rehbein-Gymnasium Hanau
31. Mai 2011 Abitur

UNIVERSITÄRER WERDEGANG

WS 2011/12 – SS 12 Studium der Rechtswissenschaft
an der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am
Main
WS 2012/13 – SS 18 Studium der Humanmedizin
an der Medizinischen Fakultät Mannheim der Ruprecht-Karls-
Universität Heidelberg
08. September 2014 1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
12. Oktober 2017 2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
21. Dezember 2018 3. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

9 DANKSAGUNG

Besonders herzlich danken möchte ich

Herrn apl. Prof. Dr. med. Michael Deuschle für die Überlassung des Themas sowie die überaus wertschätzende, ermutigende und stets zuverlässige Betreuung der Arbeit,

Herrn apl. Prof. Dr. med. Florian Lederbogen für seine Mitbetreuung und internistische Fachkompetenz,

Frau Dr. med. Maria Gilles für ihre hochengagierte und zuversichtliche Unterstützung,

Frau Susanne Laubender sowie Frau Ulrike Galm für ihre makellose Hilfe bei der Probensammlung und Datenauswertung,

Herrn Dr. med. Philip Schuch sowie Herrn Simon Faller für ihre Unterstützung bei der Probandenrekrutierung,

dem Pflegepersonal der Station BD-A des Zentralinstituts für Seelische Gesundheit in Mannheim für ihr nachsichtiges und unverzichtbares Mitwirken,

den Mitarbeitern der I. Medizinischen Klinik des Universitätsklinikums Mannheim sowie Frau Dr. med. Petra Bärenfänger für die Anleitung in der Technik der Echokardiographie

und zu guter Letzt allen Studienteilnehmern für ihre Großzügigkeit und Geduld.