Zusammenhang von psychischer Belastung auf die fibrinolytische Aktivität bei Patient*innen mit koronarer Herzerkrankung

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades der

Hohen Medizinischen Fakultät der

Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität

Bonn

Nele Amann

aus Minden

2024

Angefertigt mit Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachterin: Prof. Dr. med. Franziska Geiser
2. Gutachter: Prof. Dr. med. Bernd Pötzsch

Tag der Mündlichen Prüfung: 04.07.2024

Aus der Klinik und Poliklinik für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn
Direktorin: Prof. Dr. med. Franziska Geiser

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis **5**

1. Einleitung **8**

1.1 Klinische Relevanz 8

1.2 Theoretischer Hintergrund 11

1.2.1 Depression - Symptome, Einteilung und Verlauf 11

1.2.2 Angststörungen - Symptome, Einteilung und Verlauf 12

1.2.3 Kardiologische Grundlagen 13

1.2.3.1 Koronare Herzkrankheit und Myokardinfarkt 13

1.2.3.2 Pathogenese und klassische Risikofaktoren der KHK 15

1.2.3.3 Risikofaktoren aus dem Bereich der Hämostase und Fibrinolyse 16

1.2.4 Psychosoziale Risikofaktoren 17

1.2.4.1 Depression und kardiovaskuläre Erkrankungen 19

1.2.4.2 Angststörungen und kardiovaskuläre Erkrankungen 21

1.2.5 Mögliche Wege der Einflussnahme von Angst und Depression 23

1.2.6 Hämostase und Fibrinolyse 26

1.2.6.1 Thrombozytäre Blutstillung 26

1.2.6.2 Plasmatische Gerinnung 27

1.2.6.3 Fibrinolyse 29

1.2.7 Hämostase und Fibrinolyse als Marker für kardiovaskuläre Erkrankungen 30

1.2.7.1 Tissue Plasminogen Aktivator und Plasminogen Aktivator Inhibitor-1

1.2.7.2 D-Dimer 32

1.2.8 Zusammenhang psychischer Variablen 33

1.2.8.1 Zusammenhang von Depression mit fibrinolytischen Parametern 33

1.2.8.2 Zusammenhang von Angst mit fibrinolytischen Parametern 34

1.2.8.3 Zusammenhang von Stress mit dem fibrinolytischen System 35

1.2.8.4	Intervenierende Faktoren	37
1.3	Zwischenfazit	41
1.4	Fragestellung	42
2.	Material und Methoden	43
2.1	Studiendesign	43
2.2	Stichprobe	45
2.3	Datenerhebungsinstrumente	45
2.3.1	Soziodemographischer Fragebogen	45
2.3.2	HADS – D	45
2.3.3	Elektronische Krankenakte	47
2.3.4	Blutentnahme- und Verarbeitung	47
2.3.5	Laboruntersuchungen	47
2.3.6	Verwendete Statistiksoftware und Rechenmethoden	49
3.	**Ergebnisse**	**50**
3.1	Deskriptive Analyse der Stichprobe	50
3.2	Testung der hämostatischen Parameter auf Plausibilität & Normalverteilung	52
3.3	Deskriptive Analyse der hämostatischen Parameter	55
3.4	Auswertung der Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)	55
3.4.1	Altersabhängige Unterschiede in der HADS	57
3.4.2	Geschlechtsabhängige Unterschiede in der HADS	58
3.4.3	Analyse der Zusammenhänge von Angst und Depression zum Zeitpunkt T0 mit soziodemographischen Parametern und Komorbidität	59
3.5	Analysen der Zusammenhänge zwischen Angst, Depression und fibrinolytischen Parametern	60
3.5.1	MLR: Einfluss von Alter, Geschlecht, BMI und Nikotinkonsum	60
3.5.2	MLR: Hinzunahme von Angst und Depression als unabhängige Variablen	62

3.5.3	MLR: Vergrößerung der Stichprobe durch Ausschluss von Nikotin	65
4.	**Diskussion**	**69**
4.1	Initiale Fragestellung	69
4.2	Grundhypothese	69
4.3	Fragestellung 2: Unterschied in der Stärke des Zusammenhangs zwischen Angst und Depression	70
4.4.	Fragestellung 3: Zusammenhang von D-Dimer, t-PA und PAI-1 mit weiteren Einflussfaktoren	71
4.4.1	Geschlecht, Fibrinolyse und D-Dimer	71
4.4.2	Alter, Fibrinolyse und D-Dimer	71
4.4.3	BMI, Fibrinolyse und D-Dimer	72
4.5.	Weitere Ergebnisse	72
4.5.1	Anzahl der Diagnosen und Angst/Depression	72
4.5.2	Bildungsstand, Tätigkeit und Angst/Depression	72
4.5.3	Familienstand und Angst/Depression	73
4.5.4	Alter und Angst/Depression	73
4.6	Limitationen der Studie	74
4.6.1	Stichprobe	74
4.6.2	Methodik	75
5.	**Zusammenfassung**	**76**
6.	**Abbildungsverzeichnis**	**77**
7.	**Tabellenverzeichnis**	**77**
8.	**Literaturverzeichnis**	**80**

Abkürzungsverzeichnis

Faktor II	Prothrombin
Faktor IX	antihämophiles Globulin B
Faktor V	Proakzelerin
Faktor X	Stuart-Prower-Faktor
GABA	Gamma-Aminobuttersäure
GP	Glykoprotein
H2O2	Wasserstoffperoxid
HADS	Hospital Anxiety and Depression Scale
HPA-Achse	Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse (engl.Hypothalamus pituitary adrenal (HPA) axis)
ICD-10	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (engl. International Statistical Classification of Disease and Related Health Problems)
IL	Interleukin
KHK	Koronare Herzkrankheit
LDL	Lipoprotein niederer Dichte (engl. Low-density Lipoporotein)
MW	Mittelwert
NO	Nitrit-Oxid/ Stickstoffmonoxid
NSTEMI	Nicht-ST-Hebungs-Infarkt (engl. Non-ST-elevated Myocardial Infarciation)
O2	Sauerstoff
PCI	Perkutane koronare Intervention (engl. Percutaneous coronary intervention)
SD	Standardabweichung

SSRI	Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (engl. Selective Serotonin Reuptake Inhibitors)
STAI	State-Trait-Angstinventar
STEMI	ST-Hebungs-Infarkt (engl. ST-elevated Myocardial Infarciation)
t-PA	gewebespezifischer Plasminogenaktivator (engl. tissue Plasminogen activator)
TCI	Temperament und Character Inventar
TF	Gewebsfaktor (engl. tissue factor)
TNFα	Tumornekrosefaktor alpha
vWF(-Ag)	von-Willebrand-Faktor(-Antigen)
WHO	Weltgesundheitsorganisation
Faktor II	Prothrombin

1. Einleitung

1.1 Klinische Relevanz

Der hohe Verbreitungsgrad von Depressionen und Angststörungen einerseits, sowie der kardiovaskulären Erkrankungen andererseits lenkt das Forschungsinteresse auf mögliche Zusammenhänge dieser “Volkskrankheiten”. Von der Depression sind weltweit 264 Millionen Menschen betroffen - und das mit stetigem Zuwachs: ein Plus an diagnostizierter Major Depression von 12 % und an depressiven Störungen (Major Depression und Dysthymie) von 14 % war allein in den letzten 10 Jahren zu verzeichnen (James et al. 2018). Angststörungen sind weltweit die häufigste psychische Störung und zeigen eine starke Komorbidität und Morbidität (Stein et al. 2017). Sowohl Depressionen wie auch Angststörungen gehen mit einem erheblichen Leidensdruck und Verlust an Lebensqualität einher (Bandelow et al. 2014). Zudem ist der wirtschaftliche Aspekt von Bedeutung: Im Jahr 2020 wurden in Deutschland pro 100 Arbeitnehmer 265 Fehltage aufgrund psychischer Leiden registriert (IGES Institut 2021), welche häufig mit chronischen Krankheitsverläufen und hohem Leidensdruck einhergehen (Kessler et al. 2005; Somers et al. 2006; Möller et al. 2009). Die Folgen sind eine hohe Belastung des Gesundheitssystems durch Behandlungskosten im ambulanten wie stationären Bereich, eine hohe Rate an Arbeitsunfähigkeiten und ein verfrühter Renteneintritt. Viele psychische Erkrankungen werden nicht erkannt und/oder behandelt (Möller et al. 2009). Kardiovaskuläre Erkrankungen haben trotz verbesserter medizinischer Versorgung und steigenden medizinischen Standards noch immer den höchsten Anteil an allen Mortalitätsursachen weltweit (Goesswald et al. 2013; Barquera et al. 2015; Joseph et al. 2017). Wie im Positionspapier der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (Albus et al. 2019) beschrieben, gelten Depression und Angst als begünstigende Faktoren und ebenso als Folge kardiovaskulärer Erkrankungen - auch wenn die ursächlichen Zusammenhänge noch nicht ausreichend geklärt sind. Die Berücksichtigung psychosozialer Faktoren und der Grad der Einbeziehung dieser Faktoren in die klinische

Praxis wird dort als “bislang defizitär“ beschrieben (Albus et al. 2019) . Weitere Forschung in diesem Bereich sollte helfen, dieses Defizit zu minimieren.

Dass ein Zusammenhang zwischen Angst, Depression und KHK besteht, wurde in vielen Studien belegt (Barth et al. 2004; Frasure-Smith und Lespérance 2008; Roest et al. 2010a). Depression und Angst scheinen sowohl eine Rolle für die Ätiologie wie auch für die Prognose einer KHK zu spielen: Patienten mit diagnostizierter Angststörung oder depressiver Episode haben ein größeres Risiko an einer KHK zu erkranken (Jiang et al. 2002; Bunevicius et al. 2013), und selbst subsyndromale ängstliche und depressive Symptome erhöhen das Erkrankungsrisiko (Holt et al. 2013). Außerdem zeigen sich schlechtere Verläufe und ein frühzeitiges Versterben bei KHK-Patienten mit zusätzlicher Depression (Barth et al. 2004; Hanssen et al. 2009).

Psychosozialer Stress wird ebenso wie die bekannten Risikofaktoren (Rosengren et al. 2004; Hanssen et al. 2009) als ein ernst zu nehmender Risikofaktor für die Entstehung einer KHK beschrieben.

Bei der Betrachtung von Angst und Depression als Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen stellt sich die Frage nach der pathophysiologischen Grundlage. Hier existieren nach aktuellem Forschungsstand verschiedene Wege:

Bei Angst und Depression kommt es zu einer Stressreaktion, v.a. bei Angst mit Aktivitätssteigerung des sympathischen Nervensystems, welches den Körper auf größere Anstrengungen im Rahmen einer “Kampf- oder Fluchtreaktion” vorbereitet. Dadurch steigt die Herzleistung, die Herzfrequenz nimmt zu, außerdem kommt es zur Aktivierung des endokrinen Systems, genauer der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse, wodurch vermehrt das Steroidhormon Cortisol ausgeschüttet wird. Es folgt außerdem eine Steigerung der Herzfrequenz. Herzrhythmusstörungen können mögliche Folgeerscheinungen sein (Kaestner et al. 2005). Zusätzlich kommt es zu einer Dysregulation inflammatorischer Zytokine. Eine so entstehende systemische Inflammationsreaktion steigert das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen (Barth et al. 2004; Engström et al. 2004; Ridker 2007). Es wird eine endotheliale Dysfunktion, reduzierte Vasodilatation und verstärkte NO-Ausschüttung als Bindeglied zwischen Angst, Depression und KHK diskutiert (Sher et al. 2010; Burg et al. 2011). Auch

genetische Faktoren (Lee und Lip 2003; Smith et al. 2011) und ein ungünstiges Gesundheitsverhalten (Whooley 2008; Win et al. 2011) kommen als Verknüpfung zwischen Herz und Psyche in Frage.

Neben den oben genannten Zusammenhängen wird als ein weiteres relevantes Forschungsgebiet und eventuelles Bindeglied die Veränderung der Gerinnungsfunktionen bei Angst und Depression gesehen, welcher zuletzt zunehmende Aufmerksamkeit zuteil wurde. Es wird ein möglicher Pathomechanismus in einer Zunahme der Koagulabilität durch psychischen Stress gesehen (Känel et al. 2009), (Geiser et al. 2008). Bei Patienten mit emotionalem Stress zeigte sich beispielsweise eine verminderte Fibrinolyse (Hevey et al. 2000). Im Bezug auf Angst und Depression wurden erhöhte Fibrinogen- und D-Dimer-Spiegel (Känel et al. 2004; Pitsavos et al. 2006) sowie erhöhte Werte für die Gerinnungsfaktoren Faktor IV und Faktor VIII (Geiser et al. 2008) detektiert. Im Gegensatz dazu wurde allerdings in anderen Studien kein signifikanter Zusammenhang zwischen psychischem Stress bei KHK-Patienten und einer verstärkten Koagulation oder Fibrinolyse herausgestellt (Schroeder et al. 2007).

Bezogen auf die Thrombozytenfunktion gilt eine erhöhte Thrombozytenaggregation inzwischen als gesicherter Risikofaktor für ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko (Laghrissi-Thode et al. 1997; Musselman et al. 1998; Serebruany et al. 2003; Bruce und Musselman 2005). Auf Seiten der Fibrinolyse gibt es ebenfalls Hinweise, dass erhöhte bzw erniedrigte Plasmalevel von t-PA und PAI-1 mit der Inzidenz der KHK und dem Auftreten kardialer Ereignisse wie einem Herzinfarkt und der kardialen Mortalität assoziiert werden (Meade 1993; Thompson et al. 1995b; Folsom et al. 1997; Kohler und Grant 2000).

In der bestehenden Literatur wird mehrfach darauf hingewiesen, dass zur Frage, ob Gerinnungsfunktionen eines der „missing links“ darstellen können für den Zusammenhang zwischen psychischen Störungen, insbesondere Angst und Depression, und der Inzidenz und dem Verlauf kardialer Erkrankungen, noch Forschung aussteht. Diese Arbeit soll zur weiteren Klärung des Zusammenhangs von Angst und

Depression mit einer verminderten Fibrinolyse bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit beitragen.

1.2 Theoretischer Hintergrund

1.2.1 Depression - Symptome, Einteilung und Verlauf

Die Depression (lat. deprimere = niederdrücken) ist durch Niedergeschlagenheit, Traurigkeit, den Verlust von Freude und Selbstwertgefühl, Interessenverlust und Antriebslosigkeit und in schweren Fällen Suizidgedanken und –versuche gekennzeichnet. Sie zählt in der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten (ICD-10-GM) zu den affektiven Störungen und kann in leichte, mittelgradige und schwere Episoden unterteilt werden. Diese Einteilung erfolgt nach Symptom-Anzahl und -Schweregrad. Verlauf und Intensität der Erkrankung sind individuell variabel, meist treten rezidivierende Episoden mehrwöchiger Dauer auf. Chronifizierungen sind häufig (Wittchen et al. 2011), aber auch einzelne Episoden sind möglich (Dilling und Freyberger 2015: 119-155). Ein Versterben durch Suizid bei schwerer depressiver Episode ist bei 10-15 % der Fall (Kasper und Volz 2014: 136-162; Möller et al. 2015: 93-94). Epidemiologisch stellt die Depression eine der häufigsten psychischen Erkrankungen dar, ihre Häufigkeit, Verlauf und Komplikationen führen zu großer klinischer, gesundheitspolitischer und ökonomischer Bedeutung (Wittchen et al. 2010).

In Deutschland sind 4,1 Millionen, damit 5,2 % der Bevölkerung an Depressionen erkrankt (Alonso et al. 2004). Die Lebenszeitprävalenz liegt für die deutsche Bevölkerung bei etwa 16-20 %, wobei Frauen mit 25 % häufiger betroffen sind als Männer mit 12 %. Dies wird durch hormonellen und psychosozialen Einfluss begründet (Bijl et al. 1998; Wittchen et al. 2011). Die Erstdiagnose wird durchschnittlich zwischen dem 30. und 40. Lebensjahr gestellt (Kessler et al. 2005).

Depressionen weisen eine häufige Komorbidität mit anderen psychischen Erkrankungen auf (Paykel et al. 2005). Bei 60 % ist mindestens eine weitere psychische Störung zu diagnostizieren (Wittchen et al. 2010). Zu erwähnen sind Demenz (Hummel et al. 2012), Parkinson (Dissanayaka et al. 2011), somatoforme Störungen (wie z.B.

Schmerzstörungen) und auch Suchterkrankungen (Tsang et al. 2008; Beesdo et al. 2010). Zudem ist die Komorbidität mit Angststörungen auffällig hoch. Patienten mit Major Depression weisen in 60 % - 67 % der Fälle auch eine Angststörung auf. 75 % zeigten eine lebenslange Angststörung. In der Gegenrichtung waren bei Patienten mit einer akuten Angststörung 63 % von einer akuten Depression betroffen und 81 % von einer lebenslangen depressiven Störung (Lamers et al. 2011). Bittner et al. bezeichneten die Angststörungen als Risikofaktor für das Auftreten einer Depression (Bittner et al. 2004).

Auch bei Vorliegen einer somatischen Erkrankung finden sich hohe Komorbiditätsraten mit einer Depression (Herrmann-Lingen et al. 1995a). Bezogen auf KHK und Myokardinfarkte werden unterschiedliche Zahlen angegeben. Bei Vorliegen eines "kardialen Events" wie einem Myokardinfarkt lag die Prävalenz für Depressionen bei 15-22 % (Murphy et al. 2020), bei instabiler Angina pectoris lag die Prävalenz bei 40 % (Lespérance et al. 2000), mehrheitlich depressive Symptome bei koronarer Herzkrankheit konnten Moser et al. herausstellen (Lespérance et al. 2000; Moser et al. 2010).

1.2.2 Angststörungen - Symptome, Einteilung und Verlauf

Bei Angststörungen sind die Panikstörung, Agoraphobie, soziale und spezifische Phobie sowie die generalisierte Angststörung zu unterscheiden.

Die Panikstörung ist gekennzeichnet durch wiederholt und unerwartet auftretende Panikattacken - ein plötzlich auftretendes Beschwerdebild, in dessen Fokus eine immense Angstreaktion steht. Typische Symptome sind Herzrasen, Dyspnoe, Erstickungsgefühl, Thoraxschmerzen und Schwindel, Kontrollverlust bis hin zur Todesangst. Als Folge entsteht ein Vermeidungsverhalten. Die Erstdiagnose wird in der Regel in der Jugend bis frühen Erwachsenenalter gestellt. Die Agoraphobie bezeichnet Angst vor bestimmten Orten oder Situationen, wodurch ein Vermeidungsverhalten entsteht. Bei der spezifischen Phobie bezieht sich diese Angst auf bestimmte Objekte.

Die generalisierte Angst ist dadurch gekennzeichnet, dass sie sich nicht nur auf spezifische Gegenstände oder Situationen bezieht (wie beispielsweise die Phobie),

sondern andauernd auftritt und dem Patienten somit unkontrollierbar erscheint. Die Symptome können vielfältig ausfallen: Nervosität, Reizbarkeit, Benommenheit, Oberbauchbeschwerden und Schwindelgefühl oder auch wie bei der Panikattacke auftretende Symptome wie Zittern, Schwitzen, Herzklopfen und Atemnot. Typisch ist auch ein “erhöhtes Erregungsniveau”. Das Ersterkrankungsalter liegt zwischen dem 20. und 50. Lebensjahr. Der Verlauf einer Angststörung ist variabel und von der Therapie abhängig, zumeist liegt aber ein schleichend chronischer Verlauf vor, der von Begleitumständen abhängt (Dilling und Freyberger 2015: 119-155).

Epidemiologische Angaben zur Prävalenz der Angststörungen schwanken. Die Lebenszeitprävalenz liegt laut einer niederländischen Studie bei 20 % (de Graaf et al. 2012). Laut Somers et al. (2006) liegt sie bei 16,6 % und hat eine 12-Monats-Prävalenz von 10,6 % (Jacobi et al. 2004; Somers et al. 2006). Frauen leiden fast doppelt so häufig an Angststörungen wie Männer (Jacobi et al. 2004). Insgesamt leiden 4,6 Millionen Menschen in Deutschland an Angststörungen. Auch hier liegt eine auffällig hohe Komorbidität mit anderen psychischen Erkrankungen vor. Ein Drittel leidet an einer weiteren Form der Angststörung und etwa die Hälfte an einer affektiven oder somatoformen Störung oder an einer Suchterkrankung (Wittchen et al. 2011). Die Komorbidität mit Depressionen liegt bei 31 %, für die Panikstörung sogar bei 52 % (Dilling und Freyberger 2015: 119-155; Jacobi et al. 2004).

1.2.3 Kardiologische Grundlagen

1.2.3.1 Koronare Herzkrankheit und Myokardinfarkt

Die Koronare Herzkrankheit (KHK) stellt in den Industrieländern die häufigste Todesursache dar. In Deutschland liegt in 20 % der Todesfälle eine KHK zugrunde. In einer Altersgruppe von 40-79 Jahren liegt die Lebenszeitprävalenz bei 10 %. Pathophysiologisch manifestiert sich die KHK als Arteriosklerose der Herzkranzgefäße und führt zur Stenosierung des betreffenden Gefäßes und somit zur Minderperfusion des Myokards. Als Folge der irreversiblen Myokardischämie können verschiedene

Manifestationsformen auftreten. Die koronare Herzkrankheit kann zunächst asymptomatisch verlaufen. Wird sie symptomatisch, unterscheidet man stabile Angina pectoris, also Thoraxschmerzen bei reversibler Myokardischämie und das Akute Koronarsyndrom (ACS), welches wiederum in drei unterschiedliche Formen gegliedert wird: Zum Einen die Instabile Angina pectoris, definiert durch fehlenden Troponinanstieg, den NSTEMI (Nicht-ST-Strecken-Hebungsinfarkt) mit Troponinanstieg und den STEMI (ST-Strecken-Hebungsinfarkt) mit ST-Streckenelevation und Troponinanstieg. Außerdem kann sich die KHK durch Herzrhythmusstörungen und plötzlichen Herztod manifestieren.

Typische Symptome der KHK sind (teilweise belastungsabhängige) Brustschmerzen (Angina pectoris) mit Ausstrahlung in Arm oder Kiefer, Dyspnoe, Übelkeit, Kaltschweißigkeit und Angst. Abhängig von Nebenerkrankungen und Geschlecht können diese Symptome mehr oder weniger ausgeprägt auftreten, so sind Frauen, Diabetiker, Nierenkranke oder Herzoperierte häufig asymptomatisch oder geben atypische Beschwerden an (Herrmann 1997; Herold 2017). Der Myokardinfarkt unterliegt in den letzten Jahren immer wieder neuen Definitionen. Laut der letzten Neuerung der European Society of Cardiology (ESC) 2018 werden mittlerweile fünf verschiedene Infarkttypen unterschieden sowie einige Sonderformen (Thygesen et al. 2018). Allen Definitionen gemeinsam ist aber die Diagnosestellung durch Klinik, EKG und Herzenzyme. Im Allgemeinen handelt es sich um eine Myokardnekrose durch Koronarstenose oder -verschluss, infolge derer es zu Beschwerden kommt. Es werden verschiedene diagnostische Kriterien herangezogen: Es kommt zu pathologischen Veränderungen im EKG (signifikante ST-Strecken Veränderungen, neue Schenkelblockbilder oder pathologische Q-Zacken), biochemisch zeigt sich ein Anstieg des Troponins sowie der CK-MB und in bildgebenden Verfahren können der Verlust vitalen Myokards, regionale Wandbewegungsstörungen oder ein Thrombus in Koronararterien nachgewiesen werden (Herold 2017).

Die Behandlung der KHK besteht im Allgemeinen aus der Empfehlung zu einer Lebensstiländerung und einer evidenzbasierten, pharmakologischen Therapie: Es kommt zur medikamentösen Einstellung und damit Eindämmung bereits vorliegender

Risikofaktoren, wie einer antihypertensiven Therapie, Einstellung eines bereits vorliegenden Diabetes mellitus und/oder Senkung der Blutfette mittels Statinen. Eine antianginöse Therapie dient der Vermeidung intermittierender pektanginöser Beschwerden. Die Gabe von Thrombozytenaggregationshemmern (Acetylsalicylsäure oder Clopidogrel) spielt eine Schlüsselrolle in der Vermeidung ischämischer Ereignisse (Task Force Members et al. 2013).

Des Weiteren kann die Entstehung kardiovaskulären Risikofaktoren (s.u) des Patienten durch ein entsprechendes Gesundheitsverhalten eingegrenzt werden. So können beispielsweise durch Maßnahmen wie Sport und gesunde Ernährung eine Adipositas, Diabetes mellitus oder arterielle Hypertoniegünstig beeinflusst werden, ein Verzicht auf Nikotin oder Alkohol werden ebenfalls angeraten. Insbesondere gilt es die Auswirkungen bereits vorliegender Risikofaktoren zu minimieren, auch hier werden Lebensstiländerungen und Aufklärung des Patienten genutzt. Das therapeutische Vorgehen bei Myokardinfarkt unterscheidet sich je nach Diagnose, bei einem STEMI, fortbestehenden Beschwerden oder gefährlichen Herzrhythmusstörungen ist eine sofortige Koronarangiographie indiziert. Ein NSTEMI sollte innerhalb von 24 Stunden einer Herzkatheteruntersuchung zugeführt werden, wenn weiterhin Beschwerden oder dynamische EKG-Veränderungen bestehen. Ist dies nicht der Fall, kann zunächst eine medikamentöse Therapie mittels dualer Plättchenhemmung (Gerinnungs- und Thrombozytenaggregationshemmer) erfolgen, eine invasive Abklärung ist dann innerhalb von 72 Stunden empfohlen (Thygesen et al. 2018).

1.2.3.2 Pathogenese und klassische Risikofaktoren der KHK

Pathophysiologisch liegt der KHK in 90 % der Fälle eine koronare Makroangiopathie als Ursache zu Grunde. Der Infarkt entsteht zumeist durch Plaque-Rupturen. Zum anderen spielt die Mikroangiopathie eine Rolle, bei der kleine intramurale Gefäße betroffen sind und zu Ischämien im Herzmuskel führen (Herold 2017).

Die Plaqueruptur mit konsekutivem thrombotischen Verschluss eines Koronargefäßes oder die zunehmende Stenosierung eines solchen stellt dennoch nur die Endstrecke der Pathogenese einer koronaren Herzkrankheit bzw. eines Myokardinfarktes dar (Stegnar

et al. 2003). Die Entwicklung einer KHK ist grundlegend als multifaktoriell zu betrachten, was auch die große Zahl an Risikofaktoren widerspiegelt.

Diese lassen sich unterteilen in Hauptrisikofaktoren (nach dem Englischen Major Risk factors): Erhöhung des LDL-Cholesterins, Erniedrigung des HDL-Cholesterins, arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Nikotinabusus, eine positive Familienanamnese bzgl KHK oder Herzinfarkten sowie das Lebensalter und das männliche Geschlecht (Kullo und Ballantyne 2005; Herold 2017; Taylor et al. 2018). Als weitere Faktoren, die das Risiko an einer KHK zu erkranken, steigern, sind zu nennen: Adipositas (Gellert et al. 2020), (Florido et al. 2016), körperliche Inaktivität (Florido et al. 2016), Lipoprotein-a-Erhöhung (Gudbjartsson et al. 2019), chronische Inflammationsprozesse wie die Erhöhung des C-reaktiven Proteins (CRP), Leukozyten, Zytokinen, Interleukinen oder Procalcitonin (PCT) (Woodward et al. 2007; Kurtul und Elcik 2017), Hyperhomocysteinämie (Peng et al. 2015), sowie genetische Faktoren (Kullo und Ballantyne 2005). Außerdem werden verschiedene psychosoziale Faktoren als Risiko steigernd eingestuft: Hierzu zählen Angst, Depression, geringer sozioökonomischer Status, sowie akuter und chronischer Stress (Albus et al. 2019), siehe 1.2.5 .

1.2.3.3 Risikofaktoren aus dem Bereich der Hämostase und Fibrinolyse

Da der Arteriosklerose Prozesse aus dem Bereich der Hämostase und Fibrinolyse zugrunde liegen, bietet sich in diesem Bereich die Suche nach weiteren Risikofaktoren bezüglich der Entwicklung einer koronaren Herzkrankheit an. So entstanden in den letzten Jahren mehrere Forschungsprojekte zur Identifizierung möglicher Pathomechanismen und weiterer das Risiko steigernder Einflüsse auch im Bereich der Hämostase. Es konnte gezeigt werden, dass eine Hyperfibrinogenämie mit einem erhöhten kardiovaskulären Krankheitsrisiko und gesteigerter Mortalität durch kardiovaskuläre Ereignisse einhergeht (Ridker 1999; Fibrinogen Studies Collaboration et al. 2005). Außerdem konnten für einige Parameter der primären und sekundären Hämostase Zusammenhänge mit der KHK festgestellt werden. So scheinen erhöhte von-Willebrand-Faktor- Werte (vWF) oder Aktivitäten der Faktoren II, V, und VII das Risiko zu steigern (Ridker 1999; Saito 2000).

Auch im Bereich der Fibrinolyse gab es einige Forschungsarbeiten. Es zeigten sich Zusammenhänge zwischen einem erhöhten Plasminogen Aktivator Inhibitor-I (PAI-1) - Spiegel sowie erniedrigten Werten für Tissue-Plasminogen Aktivator (t-PA) und einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen (Hamsten et al. 1987; Hamsten und Eriksson 1995; Ridker 1999). Erhöhte D-Dimer Werte sind ein möglicher Indikator für ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko (Rumley und Lowe 2014).

1.2.4 Psychosoziale Risikofaktoren

Viele Studien konnten belegen, dass psychosoziale Faktoren im Bezug auf die Erkrankung und den Verlauf einer KHK als Risiko steigernd einzustufen sind. Zu diesen zählen Depressionen (Rugulies 2002; Barth et al. 2004; Frasure-Smith und Lespérance 2008), (siehe Kap.1.2.5.i), (Nicholson et al. 2006) und Angst (Fleet et al. 2000, 2005), (Känel et al. 2004; Kubzansky et al. 2006) (siehe Kap. 1.2.5.ii). Außerdem wird Ärger oder Feindseligkeit als Risikofaktor gewertet (Williams et al. 2001).

Yusuf et al (2004) prüfen in einer standardisierten Fall-Kontroll-Studie 15152 Fällen und 14820 Kontrollen, aus 52 Ländern und aus allen Altersgruppen, männlich, wie weiblich die Verteilung einiger Risikofaktoren. Hierbei zeigten sich in 32,5 % der Fälle das Vorliegen psychosozialer Risikofaktoren, welche in einem signifikanten Zusammenhang mit einem akuten Myokardinfarkt standen (Yusuf et al. 2004).

Viel Aufmerksamkeit widmete man in den letzten Jahren den möglichen Auswirkungen von akutem oder chronischem Stress auf das kardiovaskuläre Risiko. So führte die akute Stressbelastung während eines Katastrophenereignisses zu einer erhöhten kardialen Mortalität (Leor et al. 1996). Auch familiärer Stress kann zu einem um das 2,9-fach erhöhte Risiko für koronare Ereignisse führen (Orth-Gomér et al. 2000) ebenso wie familiäre Belastung durch die Pflege des Ehegatten/eines Angehörigen für mehr als 9 Stunden pro Woche, für welche Lee et al. (2003) ein 1,8–fach gesteigertes Risiko für die Erkrankung an einer KHK in den folgenden 4 Jahren fanden (Lee et al. 2003). Neben Stress bezüglich der familiären Situation spielt auch Stress am Arbeitsplatz eine Rolle. So wurde in einer Metaanalyse mit mehr als 83.000 Teilnehmern Folgendes festgestellt: Lag ein hohes Stressniveau vor, erhöhte sich das Risiko, an einer KHK zu

erkranken, um das 1,5-fache verglichen mit Personen mit niedrigem Stressniveau (Kivimäki et al. 2006, 2012). Auch Aspekte aus dem sozialen Bereich wie ein Mangel an sozialer Unterstützung, sozialer Integration und emotionalen Bindungen gelten als KHK-Risiko steigernd (Rosengren 2004; Kivimäki et al. 2012). Ein gut funktionierendes soziales Netzwerk hingegen wird mit gesenkter Mortalität von KHK – Patienten assoziiert. Kawachi et al. (1996) und Barth et al. (2010) fanden eine positive Auswirkung intakter sozialer Faktoren auf Verlauf und Prognose der KHK (Kawachi et al. 1996), (Kawachi et al. 1996; Barth et al. 2010).

Ein Zusammenhang zwischen der Entwicklung einer KHK und dem sozioökonomischen Status einer Person wurde ebenfalls beobachtet (definiert durch Bildungsstand, berufliche Position und Einkommen (Marmot 2006). Salomaa et al. (2000) fanden ein beträchtliches Ausmaß von Mortalität und Morbidität bei finnischen KHK–Patienten aus niedrigen sozialen Schichten, und auch bei Manderbacka et al. (2006) stieg die Mortalität mit fallendem sozialen Status an (Salomaa et al. 2000; Manderbacka 2006; Marmot 2006). Zu beachten ist hier jedoch auch, dass soziale Risikofaktoren gehäuft mit einem schlechten Gesundheitsverhalten der Betroffenen einhergehen (Kop 1999). Beispielsweise fanden Rose und Marmot (1986) erhöhte Prävalenzen für Angina pectoris und elektrokardiographische Auffälligkeiten bei KHK – Patienten niedriger sozialer Schichten, bei denen mehr rauchende und übergewichtige Patienten zu verzeichnen waren. Zusätzlich waren die Blutdruckwerte höher als in sozioökonomisch besser gestellten Gruppen (Rose und Marmot 1981; Kop 1999).

In weiteren Studien wurden außerdem Persönlichkeitstypen wie die Typ D Persönlichkeit (distressed personality), gekennzeichnet durch Dysphorie, Angst, ein negatives Selbst- und Weltbild sowie die Hemmung von emotionalem Ausdruck als Risikofaktor für eine koronare Herzkrankheit gewertet (Kupper und Denollet 2018). Hier zeigte sich ein gesteigertes kardiovaskuläres Risiko und eine allgemein erhöhte Mortalität.

Auf die Rolle von Depression und Angststörungen bezüglich kardiovaskulärer Erkrankungen wird im Folgenden eingegangen.

1.2.4.1 Depression und kardiovaskuläre Erkrankungen

In Studien beschäftigten sich verschiedene Autoren mit einem möglichen Zusammenhang zwischen Depression und kardiovaskulärer Erkrankung. Nach aktuellem Stand der Literatur wird eine sichere Verbindung vermutet, der genaue Pathomechanismus ist aber noch ungeklärt. Ein Zusammenhang wird bidirektional angenommen. Von besonderem Interesse ist eine mögliche Mortalitätssteigerung im Rahmen einer Interaktion kardiovaskulärer und kognitiv-emotionaler Prozesse. Ein weiterer Fokus liegt auf den Auswirkungen auf Prognose und Verlauf der Erkrankungen, woraus sich auch die Frage nach einer möglichen medikamentösen Therapie ableitet (Barth et al. 2004; Albus et al. 2019). Auf die genannten Punkte wird im Folgenden eingegangen:

Es konnte herausgestellt werden, dass zum Einen eine Herzerkrankung als Risikofaktor für die Entwicklung einer Depression gesehen werden kann: Die Inzidenz von Depressionen bei KHK-Patienten ist hoch. Vor dem Myokardinfarkt bestehende depressive Symptome verstärken sich, bei nicht vorbestehender Depression entwickeln sich häufig depressive Symptome im Krankenhaus oder in der Folgezeit und bei bestehender KHK verstärken sich depressive Symptome bei erneuten Beschwerden (Fielding 1991; Sørensen et al. 2005). Die 12-Monats-Prävalenz für eine Major Depression liegt bei KHK-Patienten bei 9,3 % (Egede 2007) und es leiden 17 bis 27 % der KHK–Patienten an Depressionen (Major-, Minor-Depression, Dysthymie und subsyndromale Symptome inbegriffen), noch höhere Zahlen werden für das Vorliegen subsyndromaler Symptome einer Depression vermutet (Rudisch und Nemeroff 2003). Im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung haben Patienten nach Myokardinfarkt ein 2-3 Mal größeres Risiko, an einer Depression zu erkranken (Lichtman et al. 2009). Auch mit zeitlichem Abstand zum Akutereignis ließen sich in 20 % der Fälle Depressionen bei Patienten nach Myokardinfarkt nachweisen (Larsen 2013). Im Fall eines akuten Koronar-Syndromes wurden nach Vural et al. (2008) in fast 90 % der Fälle depressive Symptome angegeben (Vural et al. 2008).

Zum Anderen werden Depressionen als unabhängiger Risikofaktor für das Auftreten einer KHK gesehen (Allonier et al. 2004; Lett et al. 2004; Holt et al. 2013; Deschênes et al. 2020). Die Mortalität bezüglich kardialer Ereignisse bei depressiven Patienten ohne Vorliegen einer klinischen Manifestation der KHK ist erhöht (Surtees et al. 2008; Mal et al. 2019) und in einer kleinen Studie von Mal et al. (2019) zeigte sich, dass Depressionen im Vorfeld eines Myokardinfarktes als Risikofaktor zu werten sind (Mal et al. 2019). Penninx (2017) sprechen von einem um 80 % erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse bei Vorliegen von Depressionen sowie einer entsprechend gesteigerten Mortalität (Penninx 2017).

Auch die Prognose und der Verlauf der KHK sind mit dem Auftreten von Depressionen in Zusammenhang gebracht worden (Allonier et al. 2004; Lett et al. 2004; Holt et al. 2013). So stellen (Barth et al. 2004) in einer Metaanalyse von 29 Studien Depression als Risikofaktor für eine erhöhte Mortalität bei KHK-Patienten dar. Das Risiko war um das 2,0- bis 2,6-Fache erhöht (Barth et al. 2004). Van Melle et al. kommen zu ähnlichen Ergebnissen: Bei dem Vergleich von depressiven und nicht depressiven KHK-Patienten stellte sich ein 2,0- bis 2,5 - fach gesteigertes Risiko für einen ungünstigen Verlauf innerhalb der nächsten 2 Jahre nach Herzinfarkt heraus (van Melle et al. 2004) und auch (Nicholson et al. 2006) konnten ein erhöhtes Mortalitätsrisiko (2,1–fache Steigerung) für herzkranke Patienten mit Depression nachweisen. Diesen Ergebnissen schließen sich (Meijer et al. 2011) an.

Konträre Ergebnisse zeigte eine Studie von (Janszky et al. 2010), hier konnte im Follow-up von 49321 Patienten kein signifikanter Zusammenhang zwischen Depressionen und einem erhöhten kardiovaskulären Risiko festgestellt werden (Janszky et al. 2010). Strik et al. (2004) konnten im umgekehrten Fall keine vermehrten kardialen Ereignisse bei depressiven Patienten nachweisen (Strik et al. 2004). (Sørensen et al. 2005) kritisierten zu kleine Stichproben, die Nutzung ungeeigneter Tests und geringe statistische Power in einem Überblick über 31 Artikel, in denen Depressionen mit einer erhöhten Mortalität bei Patienten nach Myokardinfarkt zusammengebracht wurden (Sørensen et al. 2005).

Hier wird der Nutzen und die Notwendigkeit weiterer Forschung deutlich.

Ein naheliegender Forschungsansatz ist es, zu versuchen, den bidirektionalen Einfluss mittels antidepressiver Therapie zu verringern.

Einige Arbeitsgruppen befassten sich mit der Behandlung depressiver Symptome bei KHK-Patienten mittels SSRI (Selektive Serotonin Reuptake Inhibitoren) (Känel und von Känel 2003; Geiser et al. 2011). Es zeigten sich teils positive Auswirkungen in Form einer Normalisierung von Gerinnungsfaktoren, wie beispielsweise niedrigere Gerinnungswerte für Fibrinogen und Plasminogenaktivator-Inhibitor-1 bei Patienten unter serotonergen Antidepressiva (Geiser et al. 2011), wie auch ein positiver Einfluss auf das Fortschreiten der KHK (Kitzlerová und Anders 2007). Andere Studien wiederum konnten keine langfristigen positiven Auswirkungen unter SSRI-Therapie feststellen, wohl aber bzgl. der Stärke der depressiven Symptomatik und der sozialen Isolation (Berkman et al. 2003). So zeigte die ENRICHD - Studie mit 2481 Patienten unter Therapie mit SSRI eine Besserung der sozialen Isolation und der depressiven Symptomatik, jedoch keinen positiven Effekt auf das kardiale Outcome (Berkman et al. 2003). Ein ähnliches Ergebnis zeigte auch die SADHEART-Studie (Glassman 2002). Hier wurden in einer randomisierten Doppelblindstudie 369 Patienten über 2 Jahre mit einem SSRI oder Placebo behandelt und eine Veränderung des kardialen Outcomes blieb aus.

Insgesamt ist der Einfluss antidepressiver Therapie auf den Verlauf der KHK und die Mortalität der Patienten aktuell umstritten, sodass es weiterer Forschung bedarf, die Einflussnahme der Erkrankungen aufeinander besser zu verstehen.

1.2.4.2 Angststörungen und kardiovaskuläre Erkrankungen

Neben der Tatsache, dass Angststörungen, v.a. die Panikattacke, in ihrer Symptomatik viele Gemeinsamkeiten mit kardial bedingten pectanginösen Beschwerden oder Herzinfarktsymptomatik aufweisen, zeigt sich, dass kardiovaskuläre Erkrankungen und Angststörungen häufig auch gemeinsam auftreten. Es konnte, nachdem lange die Depression im Fokus der Forschung stand, in verschiedenen Studien gezeigt werden, dass bei Patienten mit Angststörung eine erhöhte Prävalenz für das Auftreten einer KHK vorliegt. Ebenso ist bei vorliegender KHK die Prävalenz einer Angststörung gegenüber

der Normalbevölkerung erhöht (Fleet et al. 2000; Vogelzangs et al. 2010; Watkins et al. 2010; Wittchen et al. 2011; Holt et al. 2013). Es ist anzumerken, dass es bei der hier besprochenen Angst um eine über eine Realangst hinausgehende klinisch relevante Ausprägung von Angst geht und nicht um adäquate Angst als Schutzreaktion. Auch bei unterschiedlichen somatischen Grunderkrankungen zeigen sich Angstsymptome, jedoch nicht in voller Ausprägung einer diagnostizierbaren Angststörung (Geiser et al. 2012b). Die Annahme, dass Angst als Schutzreaktion - beispielsweise durch vermehrte Arztbesuche oder bessere Compliance in der Medikamenteneinnahme bei ängstlichen Patienten- auch in Bezug auf kardiovaskuläre Erkrankungen eine Rolle spielen könnte, konnte in einer Studie von Benninghoven et al. (2006) nicht bestätigt werden. Hier zeigten sich bei Patienten nach Myokardinfarkt mit erhöhtem Angstniveau häufiger und früher kardiale Ereignisse (Benninghoven et al. 2006). Vogelzangs et al. fanden in einer Studie, an der 2315 Patienten teilnahmen, eine um das Dreifache erhöhte Prävalenz für KHK bei angstgestörten Patienten (Vogelzangs et al. 2010). Laut (Fleet et al. 2000) ist die Prävalenz für Patienten mit KHK gegenüber der allgemeinen Prävalenz für Panikstörungen erhöht. In einem Review über 8 Studien mit über 1400 Patienten lag die Prävalenz zwischen 6,5 % und 53 % (Fleet et al. 2000).

Im Weiteren wird Angst als unabhängiger Risikofaktor für kardiale Erkrankungen genannt. Watkins et al. schätzten nach Durchführung einer prospektiven Studie mit 947 Patienten (davon 289 Frauen) phobische Angst als Risikofaktor für kardiale Mortalität bei Vorliegen einer KHK ein. Bei Frauen mit phobischer Angst war das Mortalitätsrisiko um das 1,6-Fache erhöht und das Risiko für plötzlichen Herztod um das 2-Fache (Watkins et al. 2010). Holt et al. (2013) sehen Angstsymptome als unabhängigen Prädiktor für koronare Herzerkrankungen bei Männern (Holt et al. 2013). Auch Katerndahl et al. sehen in ihrem Review bei Komorbidität von Panikstörungen und KHK erstere als Risikofaktor für kardiale Ereignisse (Katerndahl 2008; Watkins et al. 2010), dem schließen sich (Roest et al. 2010a) mit ihrer Metaanalyse über zwanzig Studien zum Thema an und legen nahe, dass Angst ein unabhängiger Risikofaktor für die Inzidenz einer koronaren Herzerkrankung sowie für die kardiale Mortalität sei (Roest et al. 2010b). Auch bei Desch(Deschênes et al. 2020)nes et al. (2020) gingen hohe

Angstniveaus mit dem Auftreten einer KHK einher (Deschênes et al. 2020). In der bereits erwähnten schwedischen Follow-up Studie wurde früh auftretende Angst mit einem später erhöhten Risiko für KHK assoziiert, wohingegen die Depression sich hier nicht als Risikofaktor bezüglich einer KHK zeigte (Janszky et al. 2010).
Auch im Hinblick auf Angststörungen als Risikofaktor gibt es im wissenschaftlichen Diskurs Studien, die keinen signifikanten Zusammenhang zwischen Angst und KHK finden. So konnten Herrman et al. keine gesteigerte Mortalität bei KHK-Patienten mit Angst feststellen, es zeigte sich sogar eine verbesserte Überlebensrate bei Vorliegen von Angst (Herrmann et al. 2000).
Einmal mehr wird hier deutlich, wie auch von vielen Autoren gefordert, dass mehr Forschung in diesem Gebiet sinnvoll/erforderlich ist (Herrmann et al. 2000; Berkman et al. 2003; Grace et al. 2004; Roest et al. 2010a; Geiser et al. 2012b).

1.2.5 Mögliche Wege der Einflussnahme von Angst und Depression auf das kardiovaskuläre System

Dass Angst und Depression sowohl das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen steigern als auch gehäuft bei diesen auftreten und ihren Verlauf beeinflussen, wurde bereits geschildert. Nun stellt sich die Frage, über welche Pathomechanismen sich dieser Einfluss auswirken könnte. Es werden in der Literatur verschiedene Ansätze diskutiert, die sowohl biologische als auch verhaltensbezogene Faktoren als ursächlich hervorheben. Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit Veränderungen im fibrinolytischen System, welches im Verlauf näher geschildert wird. Da aber davon auszugehen ist, dass verschiedene Mechanismen am Zusammenspiel kardiovaskulärer Erkrankungen mit Depression und Angst beteiligt sind, soll ein Einblick in andere mögliche Wirkmechanismen gegeben werden.
Auf biologischer Ebene wird bei Depression eine Dysregulation inflammatorischer Zytokine, wie Interleukin-1, Interleukin-6 und Tumor-Nekrose-Faktor-Alpha diskutiert (Barth et al. 2004). Erhöhte Werte für Interleukin-6 und das C-Reaktive-Protein können das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen bei Gesunden erhöhen (Engström et al. 2004; Ridker 2007). Howren et al. (2009) verbinden andererseits einen Anstieg dieser

Parameter mit dem Auftreten einer Depression und auch bei KHK – Patienten mit depressiven Symptomen wurde eine Erhöhung des C – Reaktiven – Proteins und Interleukin – 6 vermerkt (Howren et al. 2009).

Des Weiteren wird eine Aktivierung des autonomen Nervensystems angenommen. Bei Depressiven wurden erhöhte Spiegel an zirkulierenden Katecholaminen gefunden (Carney et al. 2005). Eine damit verbundene Hyperaktivität des Sympathikus kann zu verschlechtertem kardiovaskulären Outcome führen (Curtis und O'Keefe 2002). Zudem wurden bei KHK – Patienten mit Depression erhöhte Norepinephrinwerte gemessen, was die These des Zusammenwirkens unterstützt (Otte et al. 2005). Ein zusätzlicher Marker für eine Fehlfunktion des autonomen Nervensystems ist das Auftreten einer verminderten Herzratenvariabilität. Diese wurde bei Patienten mit stabiler KHK und depressiven Symptomen nachgewiesen (de Jonge et al. 2007) und steigert das Mortalitätsrisiko (Kop et al. 2010). Bei dem Auftreten phobischer Angst liegt laut Kawachi et al. (1996) ebenfalls eine verminderte Herzratenvariabilität vor. Watkins et al. (2010) konnten zwar phobische Angst als Risikofaktor für gesteigerte kardiale Mortalität feststellen, fanden allerdings keinen Bezug zur Herzratenvariabilität (Kawachi et al. 1996; Watkins et al. 2010). Niedriger sozialer Status und anhaltende emotionale Belastung konnten ebenfalls mit verminderter Herzratenvariabilität assoziiert werden, wodurch das kardiovaskuläre Risiko steigt (Hemingway 2005). Risiko steigernd wirkt auch eine Erhöhung des Cortisolspiegels, sodass eine Aktivierung der Hypothalamus – Hypophysen – Achse als Pathomechanismus diskutiert wird (Brown et al. 2004). Depression ist sowohl bei ansonsten Gesunden als auch bei KHK – Patienten mit einem Anstieg des Steroidhormons Cortisol verknüpft (Otte et al. 2005; Vreeburg et al. 2009) und auch bei Patienten mit generalisierter Angststörung und Depression war ein Cortisolanstieg zu verzeichnen (Otte et al. 2005). Des Weiteren kann über die hypothalamisch – adrenomedulläre Achse durch künstliche Erzeugung psychischen Stresses die Arrhythmieschwelle gesenkt werden, wodurch das kardiovaskuläre Risiko steigt (Shah et al. 2004).

Ein anderes Feld der möglichen biologischen Wirkmechanismen bezieht sich auf das Gefäßendothel. Hier werden eine endotheliale Dysfunktion, reduzierte Vasodilatation

und verstärkte NO – Ausschüttung als Bindeglied zwischen KHK und Depression angesehen (Sher et al. 2010). Außerdem gibt es Ansätze, die eine durch Hämokonzentration entstehende gesteigerte Plasmaviskosität bei chronischen Angstzuständen und emotionalem Stress beschreiben, möglicherweise verursacht durch vermehrte Katecholaminausschüttung und erhöhten Blutdruck (Allen und Patterson 1995). Erhöhte Plasmaviskosität ist ein unabhängiger Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen (Allen und Patterson 1995), sie wurde mit dem Auftreten von Ischämien, Myokardinfarkt und Apoplex in Verbindung gebracht (Jan et al. 1975; Dintenfass und Lake 1977). In mehreren Studien wird eine erhöhte Thrombozytenaktivität in Form verstärkter Aggregation als ursächlich angenommen (Laghrissi-Thode et al. 1997; Musselman et al. 1998; Serebruany et al. 2003; Bruce und Musselman 2005). Bei Depressiven liegt eine erhöhte Plättchenaktivität vor, sowohl im Falle einer komorbiden Herzerkrankung als auch ohne eine solche. Die Anfälligkeit für kardiovaskuläre Ereignisse wird dadurch erhöht (Musselman und Nemeroff 2000) und kann auch für einen schlechten Verlauf verantwortlich sein (Serebruany et al. 2003). Des Weiteren tritt eine verstärkte Plättchenaggregation als Antwort auf psychischen Stress auf, was ebenfalls als Risiko steigernd betrachtet wird (Markovitz und Matthews 1991). Außerdem wird auch im Rahmen genetischer Ursachen über den Zusammenhang von Angst, Depression und KHK geforscht (Lee und Lip 2003; McCaffery et al. 2006). Eine eigenständige, wie auch als Bindeglied zwischen chronischer Erkrankung und psychischer Belastung agierende Rolle spielt erwartungsgemäß das Gesundheitsverhalten (Whooley 2008; Win et al. 2011). Depressive und ängstliche KHK-Patienten weisen eine Anhäufung ungesunden Verhaltens wie Inaktivität, schlechte Compliance, Nikotinabusus und ungesunde Ernährung auf. Ein ungesunder Lebensstil war zudem positiv mit dem Grad der Angst und Depression verknüpft (Bonnet et al. 2005) und die Bereitschaft bei Depression und Herzinfarkt den Lebensstil zu ändern, sinkt ab (Ziegelstein 2007), sodass die bidirektionale Auswirkung (Lippi et al. 2010) dieser Faktoren deutlich wird.

1.2.6 Hämostase und Fibrinolyse

Bisher sind die plasmatischen Gerinnungsfunktionen in Bezug auf einen möglichen Zusammenhang mit Angst und Depression weniger untersucht als die thrombozytäre Gerinnung. Diese Studie fragt deshalb nach einem möglichen Zusammenhang von Angst und Depression mit einem Gesamtindikator der Aktivierung der plasmatischen Gerinnung (D-Dimer) sowie zwei Fibrinolyseparametern (t-PA und PAI-1) bei Patienten mit KHK. Hierfür sollen kurz die Mechanismen der thrombozytären und plasmatischen Blutstillung skizziert werden:

1.2.6.1 Thrombozytäre Blutstillung

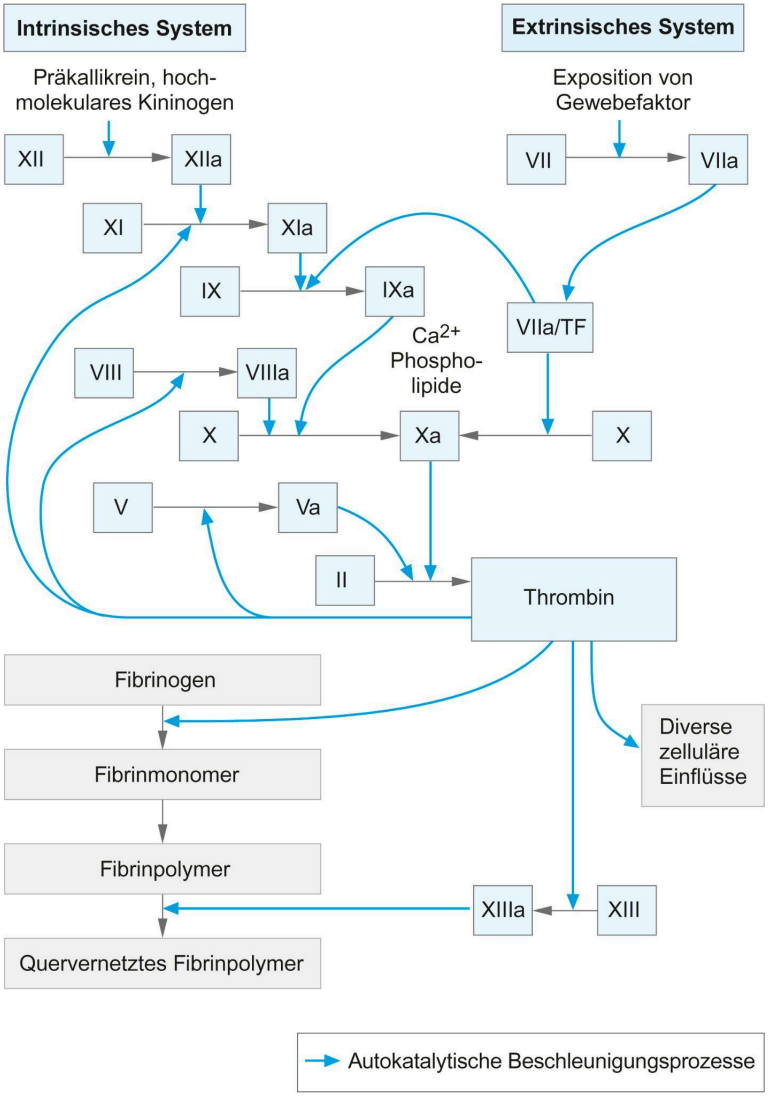
Die thrombozytäre Blutstillung oder auch primäre Hämostase umfasst thrombozytäre und vaskuläre Mechanismen. Bei Verletzungen kleiner Gefäße oder verändertem Blutfluss kommt es zu der Hämostase förderlichen Veränderungen der Thrombozyten. Die Thrombozyten können via des primären von Willebrand-Rezeptors (Glykoprotein-Ib-IXa Komplex) befindlich am vWF (einem oligomeren Glykoprotein, vorkommend in Thrombozyten, Plasma und Endothelzellen) an die freigelegten Endothelzellen der Gefäßmembran binden und verändern ihre Form von initial scheibenförmig zu einer Kugel. Die darauf folgende Aggregation weiterer Thrombozyten findet Adenosindiphosphat (ADP) vermittelt statt, welches aus den geschädigten Zellen freigesetzt wird. Thrombin, Adrenalin, Serotonin und Thromboxan A2 (Vasokonstriktor aus Thrombozyten freigesetzt) verstärken dessen Wirkung. Eine Konformationsänderung bestimmter Glykoproteine (v.a.GPIIb/IIIa) auf der Thrombozytenmembran findet statt, wodurch nun vWF und Fibrinogen binden können, um weitere Blutplättchen zu einem Thrombozytenaggregat zu verbinden.

Dieser Vorgang wird durch die Sezernierung von Fibrinogen, Faktor V, Faktor VII, Fibronektin und Wachstumsfaktoren aus alpha- und beta-Granula unterstützt. Die alpha-Granula liefern außerdem den Plättchen aktivierenden Faktor (PAF), Thromboxan A2, Serotonin, Calcium und ADP, was wiederum die Vasokonstriktion und Thrombozytenaktivierung verstärkt.

Calcium kann dann an Phospholipide der Thrombozytenmembran binden und ermöglicht so eine Adhäsion von Gerinnungsfaktoren.
Nun fehlt es zur Stabilisierung noch einer Quervernetzung, welche durch Fibronektin, Fibrinogen und Fibrin mittels Bindung an GPIIa/IIIb Rezeptoren gewährleistet wird. (Pötzsch und Madlener 2010; Preissner 2010; Deutzmann et al. 2012)

1.2.6.2 Plasmatische Gerinnung

Aufgabe der plasmatischen Gerinnung oder sekundären Hämostase, einem Vorgang, der zeitgleich mit der thrombozytären Blutstillung startet, ist nun ein vollständiger Verschluss der Läsion, der durch die primäre Hämostase allein nicht geleistet wird, durch die Umwandlung von Fibrinogen zu Fibrin. Im Allgemeinen sind Gerinnungsfaktoren Serin-Proteasen, die in inaktiver Form im Plasma vorkommen.
Das heutige Modell zur sekundären Hämostase ist unterteilt in eine Initialphase, eine Amplifikationsphase und eine Verstärkungsphase.
Die Initialphase beginnt gleichzeitig mit den Prozessen der primären Hämostase, durch die Freisetzung von Gewebethromboplastin (tissue-factor=TF) aus den geschädigten Endothelzellen. Tissue Faktor (TF) expremierende Zellen, die normalerweise im extravasalen Raum vorkommen, können durch Gefäßverletzung in Kontakt zu aktivem Faktor VII (FVIIa) treten, es entsteht der TF/FVIIa Komplex. Durch diese Bindung kann FVIIa Faktor IX (FIX) und Faktor X (FX) aktivieren, woraufhin FXa einen Komplex mit FVa bildet und diesen in einen aktivierten Zustand versetzt. Der nun entstandene Prothrombinasekomplex ist auf den TF tragenden Zellen lokalisiert und bildet geringe Mengen an Thrombin, welches durch seine prokoagulatorische Wirkung die plasmatischen Kofaktoren V und VIII sowie Faktor XInaktiviert. Hier beginnt die Amplifikationsphase. FIXa bildet einen Komplex mit FVIIIa. Dieser bildet FXa, welcher an FVa an den Thrombozyten bindet. Das gebildete Thrombin wandelt das Protein Fibrinogen (Synthese in der Leber) zu Fibrin um, welches Quervernetzungen zwischen den Thrombozyten ausbildet und so die Läsion als Fibrinpfropf verschließt (Monroe und Hoffman 2001, 2006; Monroe et al. 2002; Pötzsch und Madlener 2010).



Legende:

Faktor XIII: Fibrinstabilisierender Faktor

Faktor XII: Hagemann Faktor

Faktor XI: Plasma Thromboplastin, Rosenthalfaktor

Faktor X: Stuart Power Faktor

Faktor IX: Christmas Faktor, Antihämophiles Globulin B

Faktor V: Proaccelerin

Faktor II: Prothrombin

Abb. 1 Schematisch vereinfachte Darstellung der primären und sekundären Hämostase, modifiziert nach Riess 2018 (Riess 2018)

1.2.6.3 Fibrinolyse

Die Fibrinolyse ist nun der Vorgang, bei dem Fibrin oder ein für den Heilungsprozess nicht mehr benötigter Thrombus abgebaut wird. Das fibrinolytische System beinhaltet das inaktive Proenzym Plasminogen, gebildet in der Leber, welches in seine aktive Form, das Plasmin, umgewandelt wird. Plasmin, eine Serumprotease mit hoher Affinität zu Fibrin, kann dann die Fibrinnetze zu löslichen Fibrinabbauprodukten, unter anderem dem Fibrin D-Dimer, umsetzen (Lijnen 2001). (Schmidt et al. 2004; Pötzsch und Madlener 2010)

Die Aktivierung von Plasminogen zu Plasmin wird durch den Gewebe - Plasminogenaktivator (t-PA, tissue-type Plasminogenaktivator), freigesetzt aus thrombusnahen Endothelzellen, und Urokinase – Plasminogenaktivator (u-PA), frei im Plasma vorhanden, moduliert. Eine Aktivierung ist auch durch körperfremde Fibrinolytika wie Streptokinase, hergestellt durch hämolysierende Streptokokken, möglich (Schmidt et al. 2004, S. 542).

Das entstandene Plasmin wiederum wandelt t-PA in eine noch aktivere Form um, wodurch die Plasminbildung verstärkt wird. u-PA trägt indirekt über Bindung an einen spezifischen u-PA Rezeptor zur Plasminbildung bei (Gebbink et al. 2009).

Beide Aktivatoren der Fibrinolyse können über bestimmte Serinproteaseinhibitoren in ihrer Funktion gehemmt werden. Der Plasminogen – Aktivator -Inhibitor - 1(PAI -1) ist ein schneller effektiver Inhibitor, zur Gruppe der Serpine zählend (Lijnen 2001). Er wird bei einem Gefäß- oder Endotheltrauma aus den Thrombozyten freigesetzt und kann so die durch Komplexbildung mit t-PA die Proteaseaktiviät regulieren und eine Fibrinolyse suffizient stoppen (Dempfle und -E. Dempfle 2007). Einen anderen Weg zur Beendigung der Fibrinolyse stellt alpha2-Antiplasmin (Plasmininhibitor) dar, welches durch Bildung des Plasmin-alpha2-Antiplasmin-Komplexes (PAP) die Plasminwirkung unterbindet (Lijnen 2001).

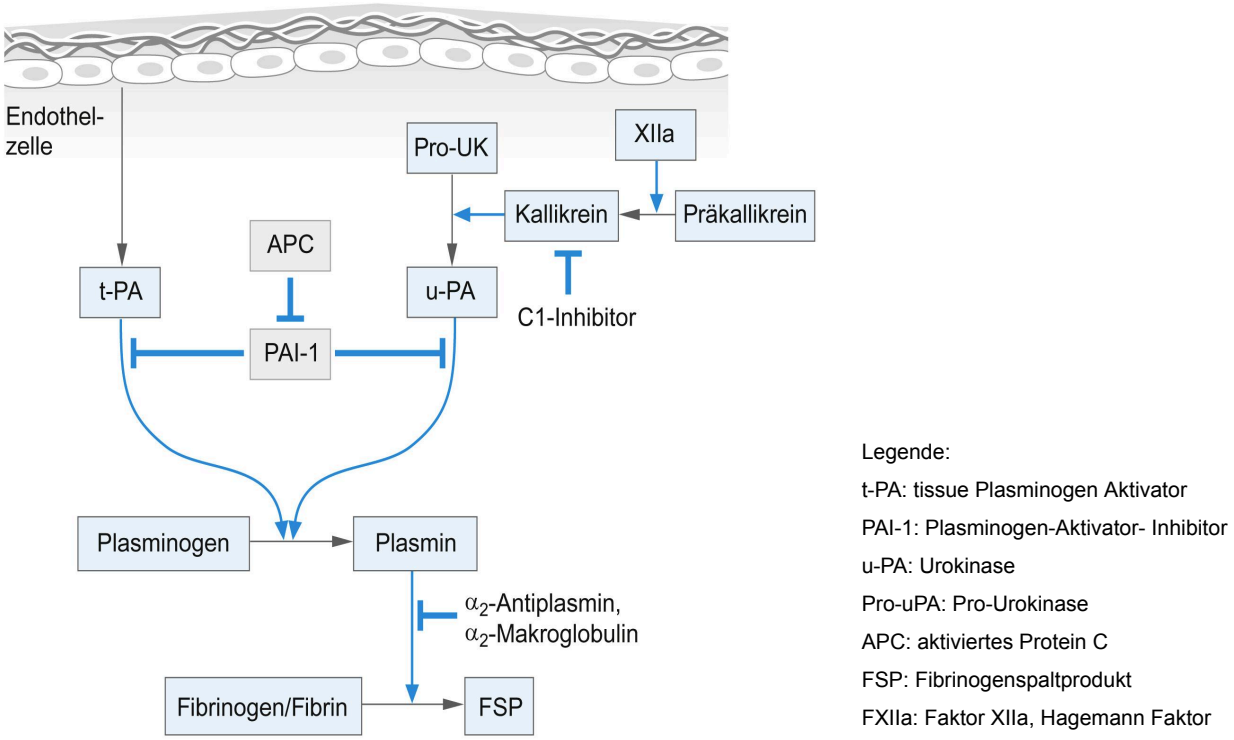


Abb. 2 Schematisch vereinfachte Darstellung der Fibrinolyse nach Riess und Hiller 2018 (Riess und Hiller 2018)

1.2.7 Hämostase und Fibrinolyse als Marker für kardiovaskuläre Erkrankungen

Neben den klassischen Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen untersuchen viele Studien verschiedene Variablen aus Bereichen der Gerinnung und Fibrinolyse auf ihre Tauglichkeit als Risikofaktoren oder Prädiktoren für kardiovaskuläre Ereignisse. Die Entstehung eines hyperkoagulabilen Zustandes durch den Anstieg prokoagulatorisch wirkender Parameter und/oder den Abfall inhibitorischer Faktoren scheinen hierfür geeignete Kandidaten zu sein. Genaue molekulare Mechanismen sind jedoch bisher nicht geklärt (Hamsten und Eriksson 1995; Willeit et al. 2013).

Aus dem Bereich der Gerinnung werden erhöhte Plasmaspiegel von Faktor VII und Faktor VIII (Thompson et al. 1995a; Meade et al. 1996; Thögersen et al. 1998), und

Fibrinogen (Kannel et al. 1987; Kaptoge et al. 2013; Ndrepepa et al. 2014) als Risiko steigernd für kardiovaskuläre Erkrankungen eingestuft.
Die koagulatorische und fibrinolytische Aktivität kann im Blut über verschiedene Faktoren erfasst werden. Im Rahmen dieser Arbeit wird der Schwerpunkt auf die Fibrinolyse gelegt und deshalb t-PA, PAI-1 und D-Dimere eingegangen.

1.2.7.1 Tissue Plasminogen Aktivator und Plasminogen Aktivator Inhibitor-1

T-PA aktiviert Plasminogen zu Plasmin. Erhöhte t-PA-Aktvitäten können deswegen zu einer Hyperfibrinolyse führen, während erniedrigte t-PA-Aktivitäten zu einer verminderten hyperfibrinolytischen Aktivität führen (Gram und Jespersen 1987).
PAI-1 steuert die fibrinolytische Aktivität durch Hemmung der Proteaseaktivität von t-PA. Es kommt durch Komplexbildung von PAI-1 und t-PA zu einer Regulation der freien, aktiven Menge an t-PA. Erhöhte Plasmaspiegel an PAI-1 führen dadurch zu einer verminderten Fibrinolyse (Urano et al. 2019).
Viele Studien widmeten sich der Frage, ob durch Schwankungen der PAI-1 oder t-PA Konzentration das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse ansteigt:
PAI-1 konnte als unabhängiger Risikofaktor für kardiovaskuläre Ereignisse herausgestellt werden (Hamsten et al. 1987). In einer späteren Studie dieser Autoren wurden PAI-1 in erhöhter Konzentration sowie t-PA in erniedrigter Konzentration bei Patienten mit Myokardinfarkt vor dem 45. Lebensjahr nachgewiesen (Hamsten und Eriksson 1995). Desweiteren werden PAI-1 Aktivität und t-PA Antigen mit instabiler Angina pectoris und dem angiographischen Ausmaß der koronaren Herzkrankheit assoziiert (Gram und Jespersen 1987; Geppert et al. 1995). Bei Stenosen >70 % lagen signifikant erhöhte PAI-1-Spiegel vor (Fernandes et al. 2015). Auch konnten erhöhte PAI-1 Plasmaspiegel bei Männern wie auch bei Frauen als Prädiktor eines kardialen Ereignisses mit dem Auftreten eines ersten Myokardinfarktes in Verbindung gebracht werden (Thögersen et al. 1998; Abolhasani et al. 2019).
Neben einem prädiktiven Wert konnte auch ein Einfluss auf den Verlauf kardiovaskulärer Erkrankungen detektiert werden. So wurden erhöhte Werte für t-PA und PAI-1 bei rezidivierenden Myokardinfarkten gesichert (Wiman et al. 2000).

Ridker et al. (1993) fanden ebenfalls eine Assoziation von kardiovaskulären Erkrankungen mit erhöhten t – PA Antigen-Werten, jedoch konnte der Zusammenhang nach Bereinigung der Atherosklerose beeinflussenden Risikofaktoren nicht aufrechterhalten werden. Es wurde postuliert, dass erhöhte t-PA Spiegel eher als Folgeerscheinung denn als Ursache einer kardiovaskulären Erkrankung zu sehen seien (Ridker et al. 1993). Folsom et al. (2004) konnten keinen signifikanten Zusammenhang zwischen fibrinolytischen Faktoren und Schwere einer KHK herausstellen (Folsom et al. 2004).

1.2.7.2 D-Dimer

Der dritte in dieser Arbeit zu betrachtende Parameter ist das D-Dimer, welches die verstärkte Thrombinproduktion und Fibrinolyseaktivität widerspiegelt und im klinischen Alltag bereits als Marker für eine Thrombusformation bei z.B. tiefer Beinvenenthrombose oder Lungenembolie zum Tragen kommt (Verhovsek et al. 2008).

Lowe et al. (2014) belegen eine Assoziation von erhöhten t – PA- und auch D – Dimer Werten mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko, beide Parameter spiegeln eine verstärkte Koagulationsneigung bzw. verminderte Fibrinolyse wider, und D – Dimere können als Marker für eine aktivierte Gerinnung nützlich sein (Lowe und Rumley 2014). Bei Akgul und Uyarel (2013) wird das Fibrinspaltprodukt ebenfalls als hilfreicher prognostischer Biomarker für verschiedene klinische Situationen benannt. Sie haben in ihrer Studie das D – Dimer – Level von Patientengruppen mit Myokardinfarkt genutzt, um den prognostischen Wert des Parameters hinsichtlich deren Mortalität im Krankenhaus sowie deren sechs – Monats - Mortalität abzuschätzen. Es zeigte sich in der Gruppe mit erhöhten D – Dimer – Levels eine signifikant höhere Inzidenz der Mortalität im Krankenhaus und auch eine höhere Gesamtmortalität im Verlauf nach sechs Monaten (Akgul und Uyarel 2013). Moss et al. (1999) bestätigten ebenfalls, dass erhöhte D – Dimere 2 Monate nach akutem Myokardinfarkt mit einem gesteigerten Risiko für erneute kardiovaskuläre Vorfälle einhergehen und hier ein prädiktiver Wert des Parameters vorliegt (Moss et al. 1999). Neben der Bedeutung der D – Dimere bei

bereits kardiovaskulär vorerkrankten Patienten konnten Danesh et al. auch einen prädiktiven Wert des Parameters für noch gesunde Menschen kardiovaskulär zu erkranken belegen (Moss et al. 1999; Danesh et al. 2001).
Vorsichtiger betrachten Willeit et al. (2013) den möglichen Zusammenhang von hämostatischen Faktoren und koronarer Herzkrankheit. Sie kommen in ihrer prospektiven Studie und Metaanalyse zu dem Schluss, dass die Konzentrationen von t – PA Antigen, D – Dimeren und dem vWF eine weniger starke Assoziation mit dem erstmaligen Auftreten eines koronaren Events haben, als bisher berichtet (Willeit et al. 2013).

1.2.8 Zusammenhang psychischer Variablen mit der plasmatischen Gerinnung/Fibrinolyse?

Der Zusammenhang psychischer Variablen mit Gerinnung und Fibrinolyse ist Gegenstand vieler Studien. Mehrfach untersucht wurden bisher der Einfluss von Depressionen (Lahlou-Laforet et al. 2006), der Einfluss von Angststörungen (Kubzansky et al. 2006) und die Auswirkungen von akutem und chronischem Stress (Hevey et al. 2000). Während der Einfluss psychischer Belastung, insbesondere Depression, auf die thrombozytäre Gerinnung häufiger untersucht wurde, wurde der Zusammenhang von Angst und Depression mit der Fibrinolyse bisher eher wenig erforscht.

1.2.8.1 Zusammenhang von Depression mit fibrinolytischen Parametern

Auf die Wechselwirkungen zwischen Depression und kardiovaskulären Erkrankungen wurde bereits eingegangen. Es stellt sich die Frage, ob auch ein direkter Zusammenhang einer Depression mit der Fibrinolyse nachweisbar ist. Eine Erhöhung des Plasminogen-Aktivator-Inhibitor-1(PAI-1) wird in Studien als ein möglicher Faktor in der Pathogenese der Depression betrachtet (Geiser et al. 2017; Girard et al. 2019). Lahlou – Laforet et al. (2006) machten es sich in einer Studie mit 213 Patienten zur Aufgabe, die Rolle der Fibrinolyse zu beleuchten. Bei 123 Patienten ohne KHK und 108

Patienten mit gesicherter KHK wurden über die „Center of Epidemiologic Studies Depression Scale“ und den „Maastricht Questionnaire of vital Exhaustion“ depressive Stimmung und Erschöpfung gemessen (Radloff 1991; Shahid et al. 2012). Bei depressiven Patienten war unabhängig vom Vorliegen einer koronaren Herzerkrankung ein Anstieg der PAI – 1 Aktivität zu vermerken, bei erschöpften Patienten war neben der PAI – 1 Aktivität auch Fibrinogen erhöht, was auf eine beeinträchtigte Fibrinolyse bei Depression hindeutet (Lahlou-Laforet et al. 2006).

Depressive Symptome gingen neben erhöhten PAI-1 Spiegeln außerdem mit einem erhöhten D-Dimer einher (Malan et al. 2017). Das D-Dimer soll sogar als Marker für eine chronische oder akute psychosoziale Belastung in Frage kommen (von Känel und Dimsdale 2003; Malan et al. 2017). Andere Studien konnten keine Assoziation zwischen D-Dimer und Depressionen belegen, so wurde bei Schroeder et al (2007) weder eine Korrelation von Depression mit Parametern der Fibrinolyse noch anderer Faktoren der Gerinnung gefunden (Schroeder et al. 2007).

1.2.8.2 Zusammenhang von Angst mit fibrinolytischen Parametern

Dass die Prävalenz für eine Panikstörung bei an KHK Erkrankten erhöht ist, weist auf einen Zusammenhang von Angststörungen mit Herzerkrankungen hin, dessen Kausalrichtung ist jedoch ungeklärt (Fleet et al. 2000). Dass Angststörungen prospektiv gehäuft mit kardialen Folgen einhergehen, wurde von Janszky et al. (2010) in einer Follow-up-Studie mit 18-20-jährigen schwedischen Männern gezeigt (Urano et al. 1990; Janszky et al. 2010). Eine mögliche Verbindung dieser beiden Erkrankungen (neben anderen) könnte auf koagulatorischer und/oder fibrinolytischer Ebene zu finden sein.

Der Zusammenhang von Fibrinolyse und Angst wurde bisher in wenigen Studien untersucht. Von Känel et al. (2004b) gelang es in einer Studie mit 691 Berufstätigen einen Zusammenhang zwischen dem Auftreten von panischen Gefühlen mit einem Anstieg der D-Dimere zu korrelieren (von Känel et al. 2004). Auch Geiser et al. (2008) haben mit einer Fall-Kontroll-Studie mit 29 an Panikstörung, Agoraphobie oder sozialer Phobie leidenden Patienten im Alter zwischen 18 und 65 Jahren versucht einen Zusammenhang auf Gerinnungsebene zu finden. Es gelang der Nachweis einer

signifikanten Aktivierung des hämostatischen Systems bei angstgestörten Patienten. Vor allem ein deutlicher Anstieg des PAI-1 Levels deutet auf eine Inhibierung des fibrinolytischen Systems hin, was einen hyperkoagulabilen Zustand forcieren kann, der wiederum das kardiovaskuläre Risiko erhöhen könnte (Geiser et al. 2008). Außerdem war es in einer Pilotstudie dieser Autoren möglich, 1-3 Jahre nach einer stationären Psychotherapie in einer Unterstichprobe von Angstpatienten ein normalisiertes PAI-1 Level nachzuweisen (Geiser et al. 2008, 2012a).

1.2.8.3 Zusammenhang von akutem und chronischem Stress mit dem fibrinolytischen System

Neben Angst und Depression kann auch akuter und chronischer psychischer Stress Einfluss auf Gerinnung und Fibrinolyse nehmen.

Der folgende Text ist unterteilt in die Auswirkungen von akutem Stress, definiert als eine plötzlich beginnende, zeitlich begrenzte, durch emotionale und /oder kognitive Faktoren ausgelöste Situation und chronischen Stress, der durch eine lang anhaltende psychische Belastung charakterisiert ist.

In akuten Stresssituationen, ausgelöst durch Prüfungsstress oder Blutentnahmen, konnten bereits vor langer Zeit verkürzte Blutungszeiten festgestellt werden (Dreyfuss 1956; Ogston et al. 1962). Bei Stresssituationen durch die Bearbeitung von Rechenaufgaben oder Reden vor Publikum konnten erhöhte D-Dimer-Werte nachgewiesen werden (Preckel et al. 2004; von Känel et al. 2004). Bei einer anderen Studie wurden Herzpatienten akutem Stress ausgesetzt und es zeigte sich eine signifikante Abnahme der t-PA Aktivität, was auf eine verminderte Fibrinolyse hinweist (Hevey et al. 2000).

Bei gesunden Patienten führte akuter Stress gleichermaßen zu einer Aktivierung der Koagulation und Fibrinolyse, bei jedoch kardiovaskulär vorerkrankten Patienten konnten prokoagulatorische Reaktionen die fibrinolytischen überwiegen und einen hyperkoagulabilen Zustand fördern, sodass das kardiovaskuläre Risiko steigt. Vor allem in den zwei Stunden nach akutem Stress sind Patienten mit bereits bestehender Atherosklerose anfällig für kardiovaskuläre Ereignisse (von Känel et al. 2001).

Ebenfalls prokoagulatorische Auswirkungen von akutem Stress (ausgelöst durch eine Konzentrationsaufgabe und Wort-Farb-Zuordnung) fanden Steptoe et al. (2003) bei Patienten mit niedrigem sozioökonomischem Status (eingeteilt nach Art der beruflichen Tätigkeit). Hier waren Gerinnungsparameter (vWF und Faktor VIII) unter Stress erhöht, es wurde jedoch keine Auswirkung auf die Fibrinolyse gefunden (Steptoe et al. 2003).
Der niedrige sozioökonomische Status (gemessen an Bildungsstand, Einkommen und Berufsausübung) zählt zu den Faktoren, die chronischen Stress auslösen, wie auch das Vorliegen chronischer Erkrankungen, z.B. Depression und Angststörungen, beruflicher Stress oder das Pflegen von z.B. demenzkranken Angehörigen. Gleichzeitig haben die genannten Faktoren negative Auswirkungen auf das kardiovaskuläre Risiko (Kaplan und Keil 1993; Theorell und Karasek 1996; Rosengren et al. 2004; Yusuf et al. 2004; Austin et al. 2013; von Känel 2015; Kollia et al. 2016). Der pathogenetische Mechanismus, der diesen Zusammenhängen zugrunde liegen könnte, wurde zu Teilen in einer verminderten Fibrinolyse und resultierender Hyperkoagulabilität zugeschrieben (Preckel und von Känel 2004).
Es zeigten sich in verschiedenen Studien erhöhte D-Dimer-Level bei Probanden, die durch unterschiedliche Faktoren chronischem Stress erlitten, beispielsweise durch die Pflege demenzkranker Angehöriger (Theorell und Karasek 1996; Känel et al. 2003) oder bei erschöpften Lehrern (Känel et al. 2009). Außerdem zeigten sich eine erniedrigte t-PA Aktivität, was für eine verminderte Fibrinolyse spricht. Erhöhte PAI-1 Level zeigten sich nicht (Theorell und Karasek 1996; Känel et al. 2003). In einer weiteren Studie, die 69 gesunde Männer unter chronischem Stress (definiert als Müdigkeit, Reizbarkeit, Energiemangel, Demoralisierung) auf Parameter der Fibrinolyse testete, zeigte sich zunächst ein signifikanter Anstieg von PAI-1, der jedoch nach Kontrolle für Adipositas, Triglyceridspiegel und Insulinspiegel an Signifikanz verlor. Trotzdem lässt sich schließen, dass chronischer Stress das fibrinolytische System beeinflusst und oben genannte Variablen diese Assoziation vermitteln können (Räikkönen et al. 1996).
Um die Auswirkungen von chronischem Stress auf die Blutgerinnung weiter zu beleuchten, lässt sich ein Review von der Arbeitsgruppe um von Känel heranziehen, in welchem 68 Artikel zum Thema überprüft wurden.

Diese kam zu dem Ergebnis, dass chronischer Stress mit einem hyperkoagulabilen Zustand in Zusammenhang steht, der durch einen Anstieg prokoagulatorischer Parameter wie Fibrinogen und Faktor VII sowie durch eine im Durchschnitt um 47 % verminderte fibrinolytische Kapazität charakterisiert ist (von Känel et al. 2001).

1.2.8.4 Intervenierende Faktoren

Es sind einige Faktoren bekannt, die den Zusammenhang zwischen Angst, Depressionen und Gerinnung vermitteln und/oder beeinflussen können.

a) Gesundheitsverhalten

Kaffeekonsum

Ein moderater Kaffeekonsum wird durch Freisetzung von Antioxidantien als kardioprotektiv eingestuft (Womack et al. 2003; El-Sayed et al. 2004). Bei starker Kaffeekonsum hingegen konnte ein erhöhtes Risiko für Myokardinfarkte herausgestellt werden (Happonen et al. 2004). Bezüglich direkter Auswirkungen auf die Hämostase oder Fibrinolyse sind nur wenige Studien zu finden, in einer älteren Studie von Woijta et al (1988) konnten erniedrigte PAI-1 Werte und erhöhte Werte für t-PA gemessen werden, was auf eine gesteigerte Fibrinolyse durch Kaffee hinweist (Wojta et al. 1988; Happonen et al. 2004).

Nikotinkonsum

Delago et al. (2015) untersuchten 3316 Patienten auf den Zusammenhang von Rauchen und Hämostase und Fibrinolyse. Es zeigten sich bei männlichen Rauchern erhöhte Aktivitäten von PAI-1 und erniedrigte Werte für t-PA im Vergleich zu männlichen Nichtrauchern (Danesh et al. 2001; Delgado et al. 2015). Auch Lee und Lip (2003) konnten bei regelmäßigem Nikotinkonsum in Form von Rauchen eine erhöhte Koagulabilität und erniedrigte Fibrinolyse feststellen (Lee und Lip 2003). Eine Verbindung von Nikotinkonsum mit dem D-Dimer Spiegel gelang Danesh et al. (2001) nicht (Danesh et al. 2001), bei Wannamethee et al. (2005) hingegen konnten erhöhte D-Dimer-Werte mit Nikotinkonsum assoziiert werden (Wannamethee et al. 2005).

Alkoholkonsum

Studienergebnisse, die belegten, dass geringe Mengen Alkohol eine kardioprotektive Wirkung haben, sorgten vor einigen Jahren für Aufsehen. Bei einem Konsum von <30g pro Tag, also etwa 2 Gläsern Wein, konnten verminderte Gerinnungswerte und verminderte PAI-1 Werte gemessen werden (Pasten und Grenett 2006; Lippi et al. 2010; Janssen et al. 2014).

Mukamal et al. (2001) erstellten eine Querschnittsstudie mit über 3200 Patienten und bewerteten deren Alkoholkonsum. Bei einem mäßig bis hohem Alkoholkonsum von 7-21 Getränken pro Woche oder mehr, zeigte sich im Vergleich zu einem geringen Konsum eine Beeinträchtigung der Fibrinolyse durch erhöhte werte für PAI-1 und t-PA (Mukamal et al. 2001).

Im Hinblick auf den in Frage stehenden Zusammenhang von Alkoholkonsum und D-Dimer Werten lassen sich nicht viele Studien finden. Kürzlich kamen Marumo et al (2020) zu dem Schluss, dass ein moderater Alkoholkonsum bei Diabetikern zu verringerten D-Dimer-Spiegeln führt und somit einer Hyperkoagulabilität entgegen wirkt (Marumo et al. 2020). Danesh et al. (2001) hingegen fanden keinen Einfluss von Alkoholkonsum auf D-Dimer Spiegel (Danesh et al. 2001; Marumo et al. 2020).

Übergewicht/BMI

Adipozyten sind zur Bildung von PAI-1 fähig, was mit einer verminderten Fibrinolyse assoziiert wird (Mertens und Van Gaal 2002). So erklärt sich auch, dass hohe BMI-Werte positiv mit t-PA und PAI-1 korrelierten (Geppert et al. 1995; Yarnell et al. 2000) und sogar nach einer Gewichtsreduktion von 50 kg eine Reduktion von PAI-1 festgestellt wurde (Lee und Lip 2003). Bei der Untersuchung von Patienten mit einem BMI >40 konnte zudem eine Assoziation zu erhöhten D-Dimeren festgestellt werden (Michalska et al. 2013).

b) Unveränderliche Gegebenheiten

Geschlecht

In den meisten Studien wurde das Geschlecht als Kontrollvariable mit einbezogen (z.B. (Geiser et al. 2008). In der Literatur werden keine geschlechtsspezifischen Normwerte für die hier untersuchten Parameter t-PA, PAI-1 und D-Dimer angegeben.

Es gibt Studien, die zyklusabhängige Schwankungen der Gerinnungsmarker bei Frauen annehmen (Kadir et al. 1999; Trigg et al. 2011). In anderen Studien wiederum erscheinen diese Schwankungen vernachlässigbar, so waren bei Hill et al. (2014) die Werte von prä-und postmenopausale Frauen mit denen von Männern vergleichbar, sodass eine Einbeziehung in die Studie ohne Einbeziehung des Geschlechts oder Stand des Menstruationszyklus möglich war (Hill et al. 2014). Insgesamt erscheinen die Ergebnisse uneinheitlich und schwankend.

Alter

Die bisherige Datenlage weist darauf hin, dass das Alter als Einflussvariable bezüglich eines möglichen Zusammenhangs von Psyche und Hämostase und Fibrinolyse zu werten und einzubeziehen ist.

Von Känel et al (2003) wiesen einen prokoagulabielen Zustand mit steigendem Alter nach (Kudriashova et al. 2002; von Känel et al. 2003). Es zeigten sich erhöhte t-PA und PAI-1 Spiegel (Sundell et al. 1989; Danesh et al. 2001; Tita-Nwa et al. 2010). Selbiges gilt für das D-Dimer (Sundell et al. 1989; Danesh et al. 2001). Zu beachten ist, dass mit dem Alter auch bspw. Gesundheitsverhalten und Vorerkrankungen zusammenhängen (s.o.) (Bucciarelli und Mannucci 2009).

c) Medikamente

Thrombozytenaggregationshemmer

ASS, die Thenopyridine Clopidogrel und Prasugrel sowie Ticagrelor gehören zur Standardmedikation bei koronarer Herzkrankheit und Z.n. Stent-Implantation. Sie

hemmen die Thrombozytenfunktion. ASS wirkt durch die Acetylierung der Cyclooxygenase-1 (COX-1) in den Thrombozyten, wodurch die Bildung von Thromboxan A2 gehemmt wird und damit eine Vasokonstriktion und Thrombozytenaggregation verhindert (Campbell et al. 2007; Cohen et al. 2015). Clopidogrel und Prasugrel entfalten ihre aggregationshemmende Wirkung über eine selektive und irreversible Hemmung von P2Y-12-Rezeptoren auf den Thrombozyten, wodurch ADP(Adensosindiphosphat) nicht binden kann und die Thrombozytenaktivierung ausbleibt (Gurbel et al. 2009; Stewart und Langtry 2010). Die Auswirkungen auf die plasmatische Gerinnung scheinen nach aktueller Studienlage eher vernachlässigbar (Perneby et al. 2007; Zafar et al. 2010).

Selektive Serotonin Wiederaufnahme Hemmer (SSRI)

SSRIs modulieren die periphere Serotoninkonzentration und Serotonin kann Plättchen aktivierend wirken (Skop und Brown 1996). Andererseits mildern sie die Plättchenaktivität durch den Verbrauch von Serotonin und können so einer Hyperkoagulabilität entgegenwirken (Sauer et al. 2001). Vor allem nach mehrfacher Einnahme wurden eine verminderte Serotonin vermittelte Thrombozytenaktivierung gemessen (Sauer et al. 2001; Schlienger und Meier 2003). In einer Studie mit an Angststörung leidenden Patienten konnte ein Zusammenhang der Einnahme der serotonerger Antidepressiva mit einer Tendenz zu verminderter Koagulabilität in der Patientengruppe beobachtet werden (Geiser et al. 2011). In Studien, die Patienten unter Escitalopramtherapie untersuchte, zeigte sich eine dosisabhängige Abnahme der Thrombozytenaggregation, was antithrombotische Vorteile unter SSRI Einnahme erklären kann (Lopez-Vilchez et al. 2017). In der Literatur wird eine zweiphasige Auswirkung der Antidepressiva auf die Gerinnung diskutiert, bei der eine frühe prothrombotische Tendenz beobachtet wurde und nach längerfristiger Einnahme eine erhöhte Blutungsneigung (Kurne et al. 2004). In einem Review von Nezafati et al. (2016), welches Befunde zum Einsatz von SSRIs und dem Zusammenhang mit einem Risiko für kardiale Ereignisse überprüfte, konnte sowohl eine negative, wie auch positive Auswirkung festgestellt werden, sodass eine genaue Einbeziehung des

kardiovaskulären Risikoprofils bei einer eventuellen SSRI-Therapie stattfinden sollte (Geppert et al. 1995; Nezafati et al. 2016).

1.3 Zwischenfazit

Die bisher geschilderte Literatur zum Thema zeigt, dass es bereits diverse Studien und Annahmen mit teils widersprüchlichen Ergebnissen zum Zusammenspiel von psychischer Belastung und Herzerkrankung, auch unter Einbeziehung der Gerinnung und/oder Fibrinolyse als möglichem vermittelndem Faktor, gibt. Eine besondere Bedeutung könnte dieser Zusammenhang für Patienten haben, welche bereits an einer kardiovaskulären Erkrankung leiden. Insbesondere nach einem kardialen Ereignis sind hohe Prävalenzen von Angst und Depression bekannt (s.o. Kapitel 1.2.5). Ebenso ist bekannt, dass Angst und Depression die Prognose einer bestehenden KHK verschlechtern (s.o. Kapitel 1.2.5). Es stellt sich die Frage, ob bei diesen Patienten ein Einfluss von Angst und Depression auf die Gerinnungsfaktoren besteht, der zu diesem Zusammenhang beitragen könnte. Eine Untersuchung müsste einen ausreichenden zeitlichen Abstand zu einem kardialen Ereignis haben, um einen bleibenden Einfluss von Angst und Depression auf die Gerinnungsaktivität von dem direkten Einfluss des Ereignisses auf die Gerinnungsaktivität zu unterscheiden. Laut referiertem Stand der Literatur besteht hier noch ein Forschungsbedarf, insbesondere im Bereich der plasmatischen Gerinnung und speziell der Fibrinolyse. Dies führte zur Entwicklung eines Projekts zur Erfassung des Zusammenhangs von Angst und Depression mit Faktoren der plasmatischen Gerinnung bei Patienten drei Monate nach einem Myokardinfarkt oder bei instabiler Angina pectoris drei Monate nach einer Koronarangiographie. Die vorliegende Arbeit ist Teil dieses Projekts und betrachtet diesen Zusammenhang für drei Faktoren, welche als Indikatoren von Aspekten der fibrinolytischen Aktivität gelten, t-PA, PAI-1 und für das Gesamtsystem das D-Dimer.

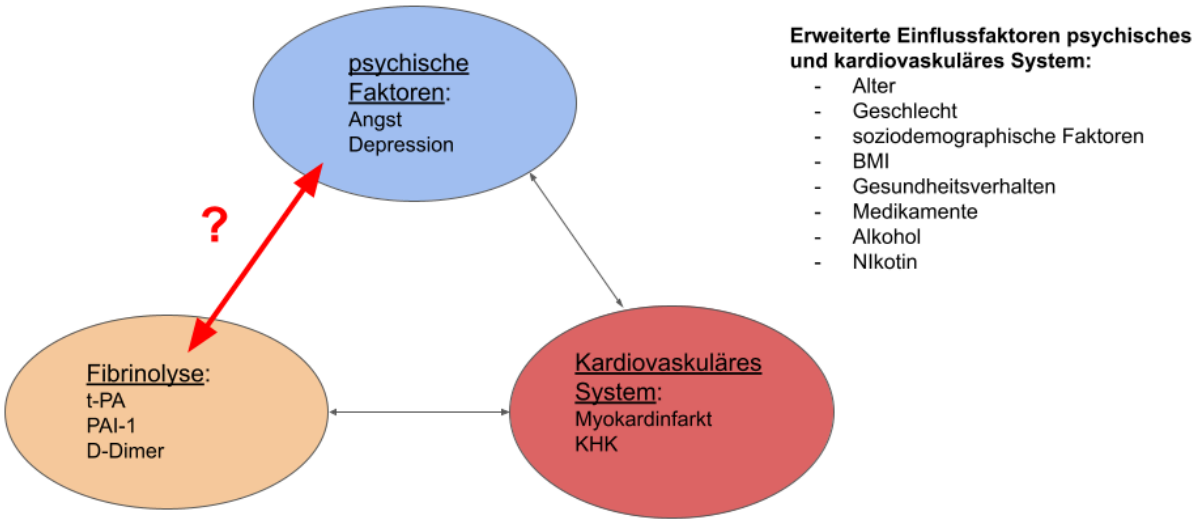
1.4 Fragestellung

Diese Arbeit befasst sich mit folgenden Fragestellungen:

1.Gibt es einen Zusammenhang von Angst und Depression mit den fibrinolytischen Parametern t-PA, PAI-1 und D-Dimer bei KHK Patienten 3 Monate nach Myokardinfarkt oder nach einer Koronarangiographie aufgrund instabiler Angina pectoris?

2. Falls das der Fall sein sollte: Gibt es einen Unterschied in der Stärke der Assoziation zwischen Angst und Depression mit genannten Parametern?

3. Zeigen sich Korrelationen zwischen den erfassten möglichen weiteren Einflussvariablen (z.B. Alter, Geschlecht, BMI u.a.) und Angst, Depression oder Fibrinolyse und beeinflussen diese eine nach Fragestellung 1. gefundenen Zusammenhang?



Legende: t-PA: Tissue Plasminogen Aktivator, PAI-1: Plasminogen-Aktivator-Inhibitor 1, KHK: Koronare Herzkrankheit

Abb. 3 Illustration zur Fragestellung im Kontext: korrelativer Zusammenhang zwischen Angst/Depression und drei Gerinnungsfaktoren bei Patienten mit KHK.

2. Material und Methoden

2.1 Studiendesign

Das Konzept dieser Studie wurde der zuständigen Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Rheinischen – Friedrich – Wilhelms – Universität Bonn vorgelegt und von ihr akzeptiert. Die Klinik und Poliklinik für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie der Universität Bonn führte die Studie, gefördert von der Deutschen Herzstiftung, in Zusammenarbeit mit der Medizinischen Klinik II - Kardiologie, Angiologie und Pneumologie - der Universitätsklinik Bonn durch. In der Gesamtstudie soll der Einfluss von Angst und Depression auf Hämostase und Fibrinolyse bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit untersucht werden. Die Studie besteht aus mehreren Teilprojekten. In dieser Arbeit soll auf die Zusammenhänge von Angst und Depression mit zwei Parametern der Fibrinolyse sowie dem D-Dimer eingegangen werden. Andere Projekte befassten sich mit weiteren Gerinnungsparametern und dem möglichen Einfluss von Persönlichkeitsfaktoren.

Einschlusskriterien: Eingeschlossen wurden Patienten im Alter zwischen 35 und 95 Jahren, die sich zwischen Februar 2012 und April 2014 auf den kardiologischen Stationen des Universitätsklinikums Bonn befanden, um aufgrund einer KHK mit instabiler Angina pectoris oder eines Herzinfarktes einen Herzkatheter/PCI (perkutane coronare Intervention) zu bekommen. Da bei diesen Patienten regelhaft eine Medikation mit ASS und Clopidogrel / Prasugrel / Tricagrelor vorliegt, wurde diese als Einschlusskriterium mit aufgenommen. Diese Medikation zeigte in früheren Studien keinen moderierenden Einfluss auf den Zusammenhang zwischen psychischer Belastung und plasmatischen Gerinnungsfaktoren, weshalb angenommen werden darf, dass sie die plasmatische Gerinnung nicht relevant beeinflusst (Känel et al. 2004; Zafar et al. 2010; Geiser et al. 2017).
Ausschlusskriterien: Als Ausschlusskriterien galten eine Medikation mit oralen Antikoagulanzien (Heparin, Heparin-Analoga, Phenprocoumon, Dabigatran,

Rivaroxaban, Apixaban), aktuelle Diagnose einer psychischen Störung außer Depression oder Angststörung, eine aktuelle Infektion, Krebserkrankungen, ein Body - Mass – Index (BMI) von <18 kg/m^2 oder >40 kg/m^2, eine aktuelle Schwangerschaft sowie ein kurz zurückliegender Abort oder eine Geburt, körperliche Traumata oder Operationen in den letzte sechs Monaten vor dem momentanen Krankenhausaufenthalt und die mangelnde Beherrschung der deutschen Sprache.

Die Patienten wurden zum Zeitpunkt ihres Klinikaufenthaltes, währenddessen die Koronarangiographie stattfand, angesprochen und darum gebeten, an der Studie teilzunehmen. Nach umfassender Aufklärung über Art und Ziel der Studie gaben die Patienten eine schriftliche Einverständniserklärung ab (Erstkontakt = Zeitpunkt T0). Außerdem wurde ihnen zur Messung von Angst und Depression zum ersten Mal der HADS – Fragebogen (Hospital Anxiety and Depression Scale) (Snaith und Zigmont 1995; Herrmann 1997; Herrmann-Lingen und Buss 2007) vorgelegt sowie ein weiterer Bogen zu soziodemografischen Daten und intervenierenden Variablen (Geschlecht, Alter, Familienstand, Kinder, Schulbildung, Beginn der Herzerkrankung und vorherige Erfahrung mit psychologischer oder psychiatrischer Behandlung). Weitere Diagnosen, Risikofaktoren für Herzerkrankungen (Nikotinabusus, familiäre Vorbelastung, Hypertonus, Hyperlipidämie, Hypercholesterinämie, Diabetes mellitus und Adipositas), durchgeführte Untersuchungen und ein Ausdruck des letzten Labors konnten über die elektronische Krankenakte eingesehen werden. Die Daten wurden pseudonymisiert in die Datenbank aufgenommen. Es wurde ein Termin zur Blutentnahme in zwei bis vier Monaten vereinbart (Zweitkontakt = Zeitpunkt T1). Die Patienten wurden gebeten, 24 Stunden vor dem Treffen keinen Kaffee oder Alkohol zu konsumieren, um mögliche Einflüsse auf die Gerinnung und Fibrinolyse zu minimieren. Zum Zeitpunkt T1 erfolgte eine Blutentnahme über die Kubitalvene (zur Methodik s.u.) und es wurde ein zweites Mal der HADS – Fragebogen ausgefüllt. Ein weiterer Fragebogen, das Temperament-Charakter-Inventar (TCI), wurde ebenfalls ausgefüllt, dessen Auswertung gehört jedoch nicht zur vorliegenden Arbeit. Das Blut wurde innerhalb von 2 Stunden zentrifugiert und portioniert, es wurde eingefroren und im Computer registriert.

In dieser Arbeit werden die fibrinolytischen Parameter t-PA, PAI-1 und für das Gesamtsystem das D-Dimer untersucht.

2.2 Stichprobe

Es wurden insgesamt 746 Patienten mit KHK/instabiler Angina pectoris oder Herzinfarkt angesprochen. 340 dieser Patienten nahmen am Zeitpunkt T0 und T1 teil. Die anderen Patienten erschienen aus diversen Gründen nicht zum zweiten Zeitpunkt, häufig waren sie multimorbide und der Weg in die Klinik beschwerlich, teilweise kamen Reha -Aufenthalte dazwischen oder Ausschlusskriterien, wie der Beginn einer oralen Antikoagulation. Letztendlich wurden 309 Patienten mit vollständigen Datensätzen in die Berechnungen eingeschlossen.
Die Patientenrekrutierung und Datenerhebung wurde unter insgesamt 4 Doktorandinnen aufgeteilt.

2.3 Datenerhebungsinstrumente

2.3.1 Soziodemographischer Fragebogen

In diesem Fragebogen werden soziodemografische Daten erfasst (siehe beiliegend im Anhang). Dazu zählen: Geschlecht, Alter, Familienstand, Anzahl der Kinder, Schulbildung, aktuelle Arbeitssituation, psychische Vorerkrankungen und die Einnahme von Psychopharmaka.

2.3.2 HADS – D

In der vorliegenden Studie wird zur Erfassung von Angst und Depression die Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), ursprünglich 1983 von Zigmond und Snaith entwickelt, in ihrer deutschen Version 1995 von Herrmann-Lingen et al. (1995)

bearbeitet, genutzt (Herrmann-Lingen et al. 1995a). Der Fragebogen wurde speziell für die Zielgruppe von Patienten mit somatischen Erkrankungen entwickelt. Er hat sich als valides und zuverlässiges Erhebungsinstrument bei nicht psychiatrischen Patienten erwiesen (Herrmann 1997) und findet sowohl in der Kardiologie wie auch Neurologie und Onkologie Anwendung (Petermann 2011). Ein Review von 747 Studien, bei welchen die HADS eingesetzt wurde, kam zu dem Ergebnis, dass der Fragebogen sowohl für Patienten mit primär psychischer sowie für die Allgemeinbevölkerung ein valides Instrument bezüglich Sensitivität und Spezifität darstellt (Bjelland et al. 2002).

Es werden relevante depressive oder ängstliche Symptome detektiert. Nicht berücksichtigt werden darin somatische Aspekte der Angst und Depression wie Müdigkeit oder Appetitmangel, welche nicht von Symptomen einer somatischen Grunderkrankung zu unterscheiden sind.

Insgesamt werden 14 Items, jeweils 7 pro Subskala, in alternierender Reihenfolge abgefragt. 7 davon beziehen sich auf eine depressive Symptomatik, definiert nach DSM – IV – R und ICD - 10: Frage 1 bis 3 und Frage 6 der Depressionsskala behandeln das Symptom der Freudlosigkeit, Frage 6 die Antriebslosigkeit und Frage 5 und 7 den Interessenverlust. 6 Items fragen die psychische Manifestation von Angst ab, wobei hauptsächlich eine generalisierte, frei flottierende Angst nach Definition der DSM – IV– R und ICD - 10 erfasst wird. Die erste Frage der Angstskala bezieht sich auf Nervosität, die zweite und dritte Frage auf allgemeine Befürchtungen und Sorgen und Fragen 4 bis 6 thematisieren Aspekte motorischer Spannung. Das 7. Item erfragt die Tendenz zur Panikattacke. Die Patienten haben den Fragebogen selbstständig in einer Zeit von 5 bis 10 Minuten ausgefüllt. Pro Frage gibt es vierstufige (0 - 3), itemspezifische Antwortmöglichkeiten. Die Schlüsselrichtung in der Auswertung wechselt und pro Subskala können 0 bis 21 Punkte erreicht werden. Ein fehlendes Item kann ohne Verfälschung des Summenwertes toleriert werden. Die Auswertung der Fragebögen ist in 3 Wertebereiche unterteilt: Sub-Skalenwerte von <7 gelten als unauffällig, Werte von 8 bis 10 als grenzwertig und Werte > 11 als auffällig. Als Cut-off wurden Werte ≥14 Punkte gewertet, bei denen von einem pathologischen Ergebnis ausgegangen wird.

Diese Einstufung kann als Maß der psychischen Belastung herangezogen werden (Herrmann-Lingen et al. 1995).

2.3.3 Elektronische Krankenakte

Aus der elektronischen Krankenakte wurden nach Erstkontakt und Entlassung die Diagnosen, Prozeduren, Medikation bei Entlassung, kardiovaskuläre Risikofaktoren (Hypertonus, Hypercholesterin- und Hyperlipidämie, Nikotinabusus, Diabetes mellitus, familiäre Disposition und Adipositas), ein Ausdruck des letzten Labors, Größe und Gewicht sowie die Art der kardialen Erkrankung (STEMI / NSTEMI / 1 -,2, - 3 – Gefäßerkrankung) erfasst.

2.3.4 Blutentnahme- und Verarbeitung

Die Blutentnahme erfolgte zwischen 8.00 Uhr und 22.00 Uhr, am sitzenden Patienten mittels Punktion zumeist der Kubitalvene, nach kurzer Stauung, mit einem Butterfly – Perfusionsbesteck (21G, 0,8mm, 19mm). Für die unten genannten Laboruntersuchungen wurden insgesamt fünf Monovetten (20 ml) Blut abgenommen, zuerst 3 ml EDTA-Blut, gefolgt von 2,9 ml Stabilyte-Blut, 3 ml EDTA-Blut, welche sofort gekühlt wurden, und 10 ml Citrat-Blut. Die Blutproben wurden teils auf Eis gekühlt (1 EDTA und Stabilyte), teils bei Raumtemperatur (22 +/- 2° C) ins Labor transportiert und innerhalb von zwei Stunden für 10 Minuten bei 20° und 2500 g zentrifugiert. Anschließend wurde das Plasma via Pipette abgehoben und unmittelbar analysiert (D-Dimer), oder bei 40° eingefroren. Die Blutuntersuchungen wurden im Institut für Experimentelle Hämatologie und Transfusionsmedizin der Universitätsklinik Bonn durchgeführt. Den hier beschriebenen Abläufen liegen die zum Untersuchungszeitpunkt aktuellen Standard Operating Procedures (SOPs) zugrunde.

2.3.5 Laboruntersuchungen

Im Rahmen des Gesamtprojekts wurde ein umfassendes Programm an Parametern der koagulatorischen und fibrinolytischen Aktivität gemessen. Thema der vorliegenden

Dissertationsarbeit sind die Parameter der fibrinolytischen Aktivität, gemessen wurden t-PA, PAI-1 sowie D-Dimere. Die Auswahl dieser Parameter beruht auf Vorstudien von Geiser (Geiser et al. 2008, 2011, 2012a), sowie auf der aktuellen Literaturrecherche. Die hier aufgeführten Laboruntersuchungen beruhen auf den zum Messzeitpunkt aktuellen Standard Operating Procedures (SOP`s) des Institutes für klinische Hämatologie und Transfusionsmedizin und den jeweiligen Produktinformationen der Gerätehersteller.

2.3.5.1 D – Dimere (Fibrinspaltprodukte, DD)

Die D-Dimer Messung erfolgt über ein Latex Immunoassay (LEIA), indem die D-Dimer enthaltenden Proben mit einem mit an Latexpartikel adsorbierten, monoklonalen Anti-D-Dimer-Antikörpern zusammengebracht werden, sodass diese aggregieren und hochmolekulare Immunkomplexe entstehen. Diese Aggregation führt zu einer Trübung, welche photometrisch erfasst wird. Die Trübungs-Änderung ist der Antigenkonzentration direkt proportional. Via Kalibrationskurve wird die Konzentration der Probe bestimmt.

2.3.5.2 Tissue – Plasminogen - Aktivator – Antigen (t – PA Ag)

Die t – PA – Antigen-Konzentration wird per hochsensitivem kompletten Sandwich - ELISA (Technozym t – PA – Ag EDTA Elisa von Technoclone) gemessen. Als Reagenz wird in diesem Fall Citrat – Plasma genutzt, das Verfahren ist aber auch für den Gebrauch von EDTA geeignet.

Kontrollplasmen und Proben werden in Testvertiefungen (ELISA – Teststreifen mit je 8 Testvertiefungen), die mit anti t – PA monoklonalem Antikörper beschichtet sind gegeben. Probenverdünnungspuffer mit dem Stabilisator Protein wird hinzugegeben. Als nächstes werden die Testvertiefungen entleert und die Konjugatgebrauchslösung (monoklonaler anti – t – PA – POX) in diese hinein gegeben. Nun erfolgt ein Waschschritt, nach welchem die Substratreaktion stattfindet. t-PA Antigen bindet an die Antikörper. Zum Ende wird eine Stopplösung (Schwefelsäure 0,45 mol/l) appliziert und es folgt die Messung per ELISA – Reader bei 450 nm.

Abb. 4 - Sandwich-Elisa (Cell Signaling Technology)

2.3.5.3 Plasminogen – Aktivator - Inhibitor – Typ 1 – Antigen (PAI – 1)

Es wird ein Enzym linked Immunosorbent Assay (ELISA) verwendet. Zuerst wird ein Peroxidase gekoppelter monoklonaler Anti-PAI-1 Antikörper auf die Mikrotiterstreifen gegeben. Diese sind mit einem weiteren Anti-PAI-1 Antikörper beschichtet. Dann wird die verdünnte Patientenprobe (Citratplasma) hinzugegeben. Das PAI-1-AG bindet mit einem Epitop an den monoklonalen Antikörper mit einem weiteren an den Peroxidase gekoppelten Antikörper. Es folgen eine einstündige Inkubationszeit und 3 Waschschritte. Dann wird durch Hinzugabe von Tetramethylbenzidin die Bildung eines blauen Farbstoffes hervorgerufen. Die Reaktion wird mittels Schwefelsäure gestoppt und es entsteht eine Gelbfärbung. Die Farbintensität wird gemessen und ist proportional zur Konzentration von PAI-1 Ag in der vorliegenden Probe.

2.3.6 Verwendete Statistiksoftware und Rechenmethoden

Zur Analyse der Daten wurde das Programm IBM SPSS Statistics Version 28 verwendet. Als Signifikanzniveau wurde eine Schwelle von $p < 0{,}05$ bei beidseitiger Testung angenommen. Für die Hauptfragestellung wurde das Verfahren der multiplen regression verwendet, für weitere Fragestellungen wurden einfache Korrelationsanalysen und Mittelwertvergleiche genutzt.

3. Ergebnisse

3.1 Deskriptive Analyse der Stichprobe

Von den N= 306 Patienten sind 82 % männlich und 18 % weiblich, das mittlere Alter liegt bei 63,9 Jahren (SD 11,3 Jahre), der Mittelwert für den Body-Mass-Index liegt bei 31,4 kg/m^2 (SD 8,8). Die Herzkatheteruntersuchung wurde bei 147 der 306 Patienten (48 %) aufgrund eines akuten Myokardinfarktes durchgeführt. Bei 159 (52 %) Patienten erfolgte diese aus anderen Gründen (pectanginöse Beschwerden). 150 Patienten (48 %) hatten weder einen akuten, noch einen zurückliegenden Herzinfarkt und bei 13 Patienten (4,2 %) lag ein solcher in der Vorgeschichte.
Der Großteil unserer Patienten war mit knapp über 60 Jahren kurz vor dem Rentenalter (Mittelwert 63,9 Jahre), lebte in einer Partnerschaft und hatte Kinder. Die Schulabschlüsse waren gleichmäßig verteilt. Für weitere soziodemographische Angaben zum Patientenkollektiv siehe Tabelle 1.

Tab. 1: Soziodemographische Daten der Gesamtstichprobe, Teilnehmende Patienten N=306		
Geschlecht	M W	251 (82,0 %) 55 (18,0 %)
Alter	Durchschnittsalter < 50 Jahre 50 - ≤ 60 61 - ≤ 70 71 - ≤ 80 > 80	63,9 42 (13,7 %) 73 (23,8 %) 86 (28,1 %) 94 (30,7 %) 11 (3,6 %)
Schulabschluss	Kein Abschluss/Sonderschule Hauptschule Realschule Abitur Hochschul-/FH-Abschluss Anderer Keine Angabe	4 (1,3 %) 74 (24,2 %) 77 (25,2 %) 23 (7,5 %) 102 (33,3 %) 24 (7,8 %) 2 (1,0 %)
Familienstand	Ledig/ keine feste Partnerschaft Ehe/ feste Partnerschaft Keine Angabe	73 (23,9 %) 232 (75,8 %) 1 (0,96 %)
Kinder	Ja Nein Keine Angabe	241 (78,8 %) 55 (17,7 %) 10 (3,3 %)
Tätigkeit	berufstätig Hausfrau / Hausmann Rentner / Pensionär arbeitslos krankgeschrieben keine Angabe	101 (33 %) 7 (2,3 %) 182 (59,5 %) 5 (1,6 %) 9 (2,9 %) 2 (1,3 %)

Der mittlere BMI im Patientenkollektiv lag bei 31,4 kg/m^2 (SD: 4,3, Min: 18, Max: 52); leider konnten nur bei N=156 (50,6 %) Daten zum BMI erhoben werden. Auch eine Angabe zum Rauchverhalten machten nur 47,7 %. Von diesen waren 9 % Raucher,

38,6 % Nichtraucher (52,6 % keine Angabe). Von den Rauchern wurden im Mittel 17,0 Zigaretten pro Woche konsumiert (SD:36,0).

Bezüglich der Komorbiditäten zeigte sich, dass im Mittel 6 Diagnosen (SD: 6,1) pro Patient vorlagen. Die Verteilung der Diagnosen zeigt Tabelle 2.

Tab. 2: Überblick über die Verteilung der Komorbiditäten im Patientenkollektiv N=306; Nikotinkonsum N=146

Kardiovaskuläre Risikofaktoren	Hypertonie (I10-I15) Diabetes mellitus (E10-E14) Adipositas (E66) Nikotinkonsum (F17.2) (N=146)	129 (42,2 %) 48 (15,7 %) 19 (6,2 %) 27 (9 %)
Psychische Erkrankungen	Angststörungen (F40-F41) Affektive Störungen (F30-F39)	6 (2,0 %) 10 (3,3 %)
Kardiale Vorerkrankungen	Herzklappenerkrankungen (I34-I39) Vorhandensein von kardialen oder vaskulären Implantaten Angina pectoris (I20)	48 (15,7 %) 49 (16 %) 52 (17 %)
Sonstige	Stoffwechselstörungen (E70-E90) Aplastische und sonstige Anämien (D602–D604) Lebererkrankungen (K70-K77) Niereninsuffizienz (N17-N19) Erkrankungen des Atmungssystems (J00-J99)	120 (39,2 %) 25 (8,2 %) 13 (4,2 %) 34 (11 %) 33 (10,8 %)

3.2 Testung der hämostatischen Parameter auf Plausibilität und Normalverteilung

Es wurden alle erhobenen Werte auf Plausibilität und Normalverteilung überprüft. Die Verteilung der Werte für D-Dimer, t-PA Ag, und PAI-1 Ag wird in Abbildung 5 bis 7 wiedergegeben. Es zeigt sich, dass nach Prüfung mittels Kolmogorov-Smirnov Test für keinen der untersuchten Parameter eine Normalverteilung vorliegt, sodass für univariate Vergleiche nicht parametrische Testungen durchgeführt wurden: Korrelationen wurden mittels Korrelationstest nach Spearman gerechnet, für Mittelwertvergleiche wurde der Mann-Whitney-U Test angewendet, für abhängige Stichproben wurde nach Wilcoxon

gerechnet. Es folgten multiple lineare Regressionsanalysen. Diese gelten als ausreichend robust gegenüber der Abweichung von der Normalverteilung.

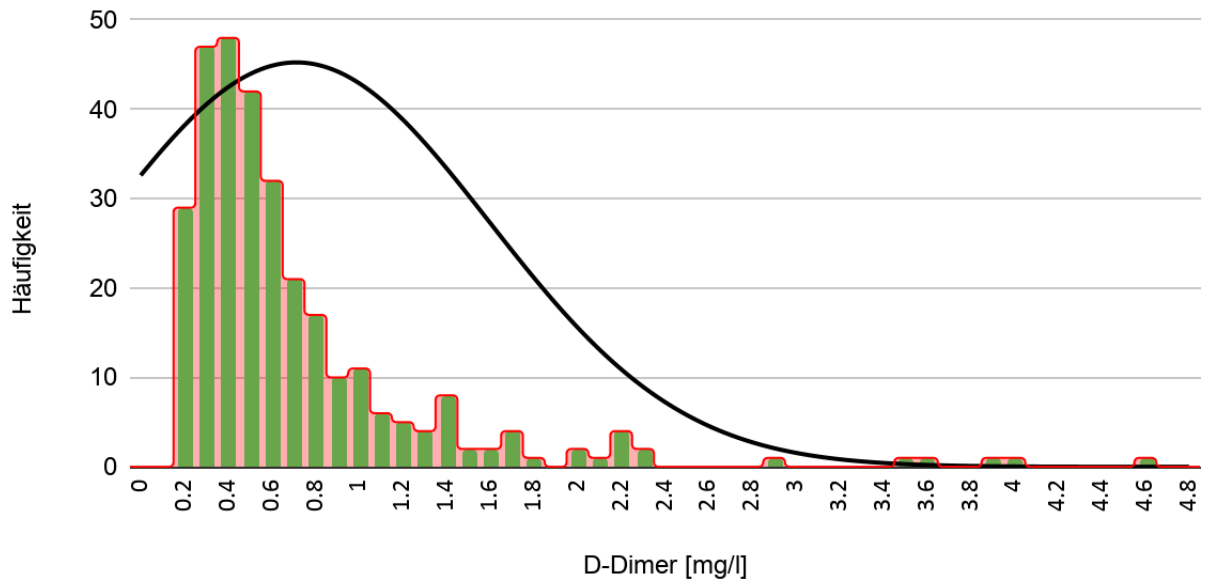


Abb. 5 Histogramm mit der Verteilung D-Dimer; N=306

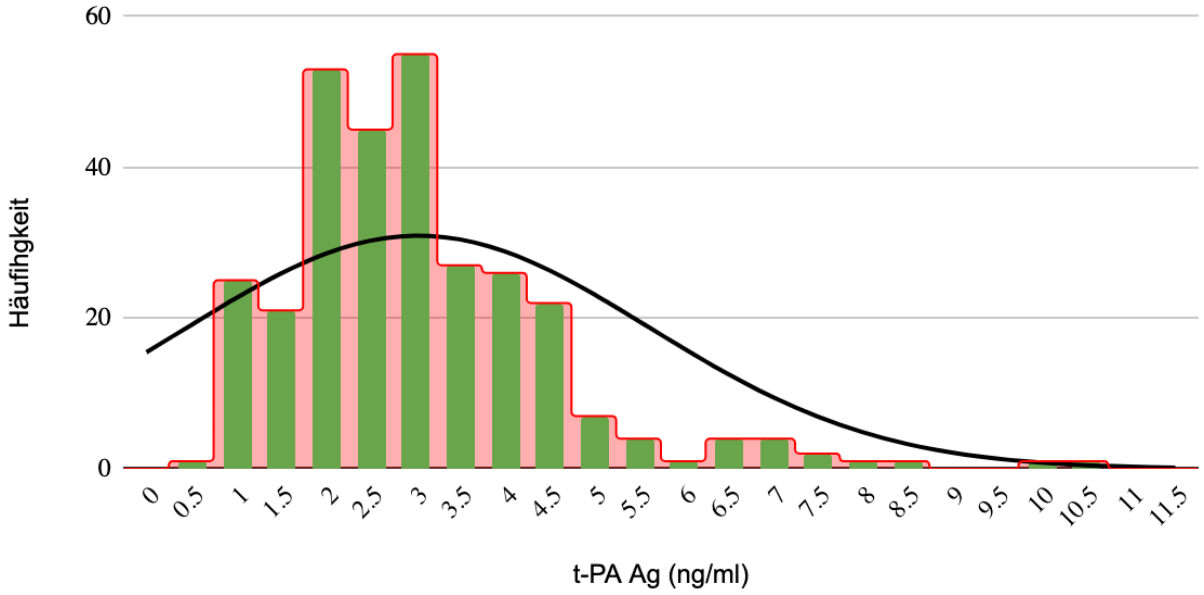


Abb. 6 Histogramm mit der Verteilung t-PA Ag (ng/m)l; N=306

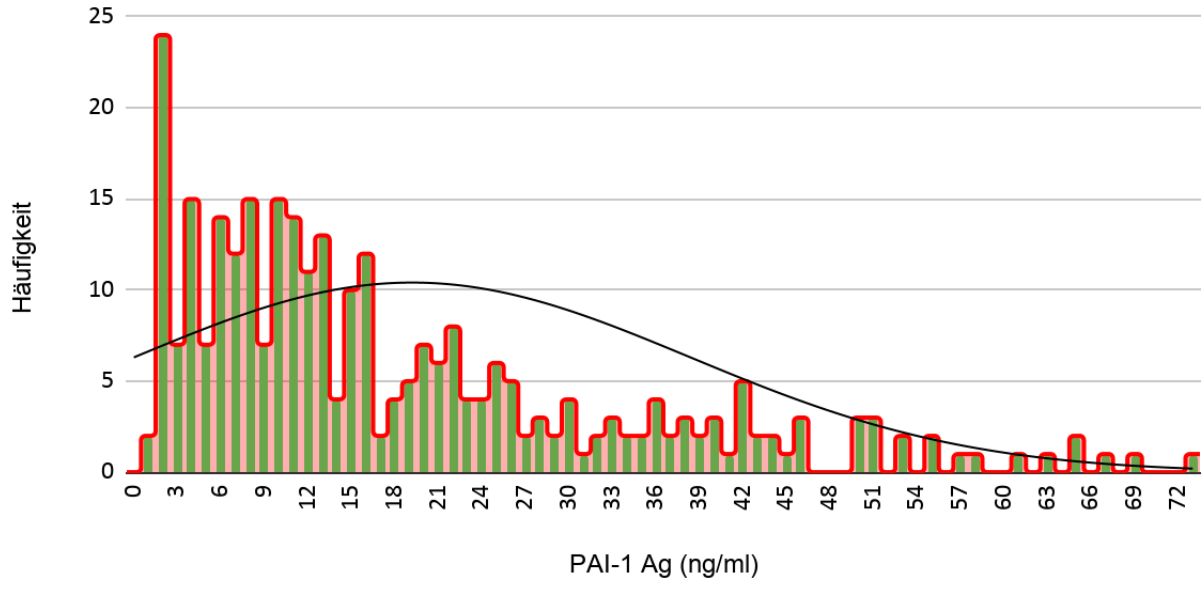


Abb. 7 Histogramm mit der Verteilung PAI-1 Ag (ng/ml); N=306

3.3 Deskriptive Analyse der hämostatischen Parameter

Tab. 3: Deskriptive Analyse der hämostatischen Parameter, N=306					
	Mittelwert	**SD**	**Minimum**	**Maximum**	**Referenzbereich**
D-Dimer (mg/l)	0,7	0,87	0,17	10	0,17-4,34 mg/l
t-PA Ag (ng/ml)	3,07	2,56	0,36	24,1	1,2-5,9 ng/ml
PAI-1 Ag (ng/ml)	19,28	19,21	1	154	7-43 ng/ml

3.4 Auswertung der Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)

Die Auswertung der HADS zum Zeitpunkt T0 ergab für das Patientenkollektiv von N=306 eine Gesamtmittelwert von 11,45 Punkten (SD: 7,10), für die Skala Angst einen Mittelwert von 6,61 (SD:3,95) und für die Skala Depression einen Mittelwert von 4,91 (SD:3,74). Der übliche Cut-Off für den HADS-Gesamtwert als Indikator für eine klinisch relevante psychische Belastung liegt bei ≥ 14, dieser wird von 33,7 % der Patienten erreicht. Zum Zeitpunkt T1 (3 Monate nach Herzinfarkt/Koronarangiographie) ist der erreichte Mittelwert in der Gesamtstichprobe (N=306) mit 10,52 (SD 7,3) im Vergleich zu T0 leicht gesunken, für die Angstskala wird ein Mittelwert von 5,71 (SD: 4,11) erreicht, ebenfalls ein Abfall um 0,9 Punkte. Für die Depressionsskala liegt ein Mittelwert von 4,81 (SD: 3,89) vor, mit 0,1 Punkten Unterschied zum Zeitpunkt T0, lediglich eine sehr geringe Veränderung.

Tab. 4: HADS Summenwert für Angst, Depression und Gesamtwerte zum Zeitpunkt T0, N=306				
T0	**Mittelwert**	**SD**	**Min**	**Max**
Angstskala	6,57	3,96	0	19
Depressionsskala	4,89	3,71	0	20
HADS Gesamtwert	11,45	7,1	0	35
T0: wenige Tage nach Herzkatheteruntersuchung				

Tab. 5: HADS Summenwert für Angst, Depression und Gesamtwerte zum Zeitpunkt T1, N=306				
T1	**Mittelwert**	**SD**	**Min**	**Max**
Angstskala	5,71	4,11	0	18
Depressionsskala	4,81	3,89	0	18
HADS Gesamtwert	10,52	7,3	0	35
T1: ca. 3 Monate nach Herzkatheteruntersuchung				

In der Testung nach Wilcoxon zeigte sich eine signifikante Abnahme der Gesamtwerte der HADS von T0 zu T1, sowie der Angstwerte, jedoch keine signifikante Änderung der Depressionswerte (HADS Gesamt Summenwerte: Z=-2,868; asymptotische Signifikanz p=0,004; HADS Angst Summenwerte: Z=4,484; asymptotische Signifikanz p<0,001; HADS Summenwerte für Depression: Z=-0,666; asymptotische Signifikanz p=0,505; bei Signifikanzniveau p≤ 0,05).

Insgesamt zeigten sich die Angstwerte zu beiden Zeitpunkten höher als die Depressionswerte.

Der Anteil an Patienten mit einer manifesten psychischen Belastung stimmt mit Werten um die 30 % zu beiden Erhebungszeitpunkten mit den in der Literatur für Patienten mit

einer kardiovaskulären Erkrankung geschilderten Angaben überein (Pająk et al. 2013; Wu et al. 2021).

3.4.1 Altersabhängige Unterschiede in der HADS

Aus Voruntersuchungen ist der Einfluss des Alters auf Angst und Depression bekannt (Luppa et al. 2012; Kok und Reynolds 2017; Balsamo et al. 2018; Van As et al. 2021) und s.o. Kap.1.2.9. So gilt es für die vorliegende Stichprobe zu prüfen, ob dieser Einfluss auch hier vorliegt, um eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse zu entdecken. Korreliert man die Ergebnisse der HADS für Angst zum Zeitpunkt T0 und T1 mit dem Alter (Korrelation nach Spearman), zeigt sich an beiden Zeitpunkten ein signifikanter negativer Zusammenhang. Mit steigendem Alter scheint also die Angst abzunehmen. Im Mann-Whitney-U Test für nicht parametrisches Testen ist ebenfalls ein signifikanter Unterschied im Angstwert zwischen älteren und jüngeren Teilnehmern bei einem Trennwert von <70/ ≥70 Jahren zum Zeitpunkt T0 und T1 zu sehen (s. Tab 6-8). Ein Zusammenhang zwischen Alter und HADS-Summenwerten für die Depression zeigt sich nicht.

Tab. 6: Korrelationen nach Spearman der HADS Angst und Depressions Summenwerte zum Zeitpunkt T0 und T1 mit dem Alter, N=306

	Alter
Angst T1	r=-0,242** p<0,001
Depression T1	r=-0,003 p=0,95900

Tab. 7: Rangsummen-Berechnung für Unterschiede in der HADS-Angstskala bei jüngeren und älteren Patienten zum Zeitpunkt T1, Trennwert <70/≥70 Jahre, N= 306				
HADS-Angst Summenwerte T1	**Einteilung**	**N**	**Mittlerer Rang**	**Rangsumme**
	< 70 Jahre	184	172,27	32214,5
	≥ 70 Jahre	122	131,46	16301,5
	Gesamt	306		

Tab. 8: Signifikanztestung für die Unterschiede in der HADS-Angstskala bei jüngeren und älteren Patienten zum Zeitpunkt T1, Trennwert <70/≥70 Jahre, N=306	
T1	**Kumulative Stich Ereignisse Testvariable**
Mann-Whitney-U	8551,5
Z	-3,933
Asymptotische Signifikanz	p<0,001

3.4.2 Geschlechtsabhängige Unterschiede in der HADS

Bezüglich geschlechtsspezifischer Unterschiede in der HADS zeigte sich keine auffällige Korrelation. Die Mittelwerte für Angst und Depression waren zum Zeitpunkt T0 und T1 bei Frauen etwas höher als bei Männern. Im Mann-Whitney-U-Test konnte kein signifikanter Unterschied in den Geschlechtergruppen gesehen werden.

Tab. 9: Geschlechtsabhängige Unterschiede in der HADS zu Zeitpunkt T0 und T1, N=306		
	Frauen (N=55)	**Männer (N=251)**
Angst T1	MW 5,91 (SD4,25)	MW 5,66 (SD4,08)
Depression T1	MW 5,36 (SD4,26)	MW 4,74 (SD3,81)

3.4.3 Analyse der Zusammenhänge von Angst und Depression zum Zeitpunkt T0 mit soziodemographischen Parametern und Komorbidität

Bezüglich der erhobenen soziodemographischen Variablen zeigen sich für den Familienstand, die Anzahl der Kinder und Anzahl an Nebendiagnosen keine signifikanten Zusammenhänge mit Angst oder Depression.
Was auffällt, ist eine Korrelation des Bildungsstandes mit Angst (mit $p<0,01$): je geringer der Schulabschluss, desto größer die Angst. Depression korreliert ebenfalls mit dem Schulabschluss (auf 0,05 Niveau signifikant), je geringer dieser, desto höher die Werte für Depression. Außerdem korreliert die Tätigkeit mit der Depression: Arbeitslose und Krankgeschriebene haben höhere Depressionswerte ($p<0,05$).
Das Vorliegen oder Nicht - Vorliegen von Zusammenhängen zwischen Angst und Depression mit soziodemographischen und individuellen Daten zeigt Tabelle 10.

Tab. 10: Spearman Korrelation der HADS-Summenwerte für Angst und Depression zu T0 mit soziodemographischen und individuellen Parametern (N=306)

	HADS Angst	**HADS Depression**
Bildungsstand	**r= -0,195** p=0,001**	**r= -0,147*p= 0,010**
Tätigkeit	r= -0,120 p=0,074	**r= 0,116* p= 0,041**
Familienstand	r= -0,039 p=0,491	r= 0,029 p= 0,612
Anzahl Diagnosen	r= 0,004 p=0,947	r= 0,045 p= 0,492

*p-Wert signifikant bei <0,05(zweiseitig); **p-Wert signifikant bei <0,01 (zweiseitig)

3.5 Analysen der Zusammenhänge zwischen Angst, Depression und fibrinolytischen Parametern

Um einen möglichen Zusammenhang von Angst und Depression mit den fibrinolytischen Parametern D-Dimer, t-PA und PAI-1 zu prüfen, wurden multiple lineare Regressionsanalysen (Methode Einschluss) für jeden der drei Hämostaseparameter als abhängige Variable durchgeführt. Hierfür wurde ein zweischrittiges multivariates Vorgehen gewählt: Zunächst erfolgte eine multiple lineare Regressionsanalyse zur Prüfung des Einflusses von den bekannten Einflussfaktoren Alter, Geschlecht , BMI und Nikotinkonsum, für jeden der drei Parameter. In einem zweiten Schritt wurden dann die zu prüfenden Faktoren Angst und Depression als Prädiktoren mit eingeschlossen. Falls diese einen relevanten prädiktiven Wert für die fibrinolytischen Parameter haben, sollte die durch die Regressionsanalyse erklärte Varianz ansteigen. Dieser Anstieg kann dann auf Signifikanz geprüft werden.

3.5.1 MLR: Einfluss von Alter, Geschlecht, BMI und Nikotinkonsum

Die Ergebnisse der ersten linearen Regressionsanalysen (Methode: Einschluss) mit Einbeziehung von Alter, Geschlecht BMI und Nikotinkonsum als unabhängige Variablen und den einzelnen Hämostaseparametern als abhängige Variable zeigen Tabelle 11 und 12. Hier zeigte sich, dass das Alter - literaturkonform - einen signifikanten Prädiktor für das D-Dimer darstellt. In geringerem Maße korreliert auch der Nikotinkonsum positiv mit dem D-Dimer. Ein signifikanter Einfluss von Geschlecht oder BMI auf das D-Dimer ließ sich nicht nachweisen. Ebenso zeigten sich keine Zusammenhänge zwischen genannten Einflussvariablen und t-PA oder PAI-1. Für Nikotin zeigte sich eine positive Korrelation mit dem D-Dimer, wie in der Literatur vorbeschrieben (Di Castelnuovo et al. 2013). Hier ist zu ergänzen, dass diese Rechnungen mit einer verringerten Stichprobe gerechnet wurden (N=140), da nicht alle Teilnehmer eine Angabe zum Nikotinkonsum gemacht haben, sodass die Aussagekraft eingeschränkt ist. Wegen der Bedeutung des Nikotinkonsums wurde dieser jedoch zunächst mit einbezogen. Siehe hierzu die Wiederholung der Berechnungen ohne den Faktor Nikotinkonsum im nächsten Kapitel.

Tab. 11: Multiple lineare Regression (Methode Einschluss): Regressionsanalyse für D-Dimer, t-PA und PAI-1 als abhängige Variable und Alter, Geschlecht, BMI und Nikotinkonsum als unabhängige Variablen; N=140	
Fibrinolytische Parameter	**Lineare Regression mit Alter,Geschlecht, BMI und Nikotinkonsum als unabhängige Variablen**
D-Dimer (mg/l)	**R2=0,174** **F=7,137** **p=<0,001**
t-PA Ag (ng/ml)	R2=0,035 F=1,245 p=0,265
PAI-1 Ag (ng/ml)	R2=0,035 F=1,216 p=0,307
R =erklärende Varianz, p= Signifikanzniveau, signifikant < 0,05	

Tab. 12: β-Koeffizienten der Prädiktoren in der Regressionsanalyse für D-Dimer, t-PA und PAI-1 als abhängige Variable und Alter, Geschlecht, BMI und Nikotinkonsum als unabhängige Variablen; N=140			
Fibrinolytische Parameter (abhängige Variable)	**unabhängige Variablen mit β-Koeffizienten**		
D-Dimer (mg/l)	Alter: Geschlecht: BMI: Nikotinkonsum:	**β**=0,398 **β**=-0,035 **β**=-0,103 **β**=0,211	**p<0,001** p=0,656 p=0,189 **p=0,011**
t-PA Ag(ng/ml)	Alter: Geschlecht: BMI: Nikotinkonsum:	**β**=-0,008 **β**=0,077 **β**=0,165 **β**=0,027	p=0,931 p=0,364 p=0,053 p=0,760
PAI-1 Ag(ng/ml)	Alter: Geschlecht: BMI: Nikotinkonsum:	**β**=-0,089 **β**=0,137 **β**= 0,081 **β**= -0,011	p=0,317 p=0,106 p=0,338 p=0,900
β= standardisierter **β**-Koeffizient; p= Signifikanzniveau für den **β**-Koeffizienten			

3.5.2 MLR: Hinzunahme von Angst und Depression als unabhängige Variablen

In einem nächsten Schritt wurden zusätzlich zu Alter, Geschlecht, BMI und Nikotinkonsum die HADS-Angst- und Depressions-Scores zum Zeitpunkt T1 als unabhängige Variablen in die Analyse mit aufgenommen, um zu prüfen, inwieweit durch die Hinzunahme dieser Variablen eine Verbesserung der Prädiktion erreicht werden kann. Dies wäre dann der Fall, wenn das Bestimmtheitsmaß R^2 durch die Hinzunahme der Parameter ansteigt, und diese gleichzeitig einen signifikanten β-Koeffizienten aufweisen.

Die durch das Gesamtmodell aufgeklärte Varianz R^2 war für D-Dimer weiterhin signifikant ($p<0,001$) und stieg leicht von 0,174 auf 0,181 (s. Tabelle 13 und 14). Für t-PA und PAI-1 ergab sich auch weiterhin keine signifikante Prädiktion durch das Gesamtmodell.

Die geringfügige Verbesserung der Varianzaufklärung für das D-Dimer war jedoch nicht durch einen signifikanten Beitrag zur Prädiktion durch Angst oder Depression bedingt. Vielmehr lagen deren β-Koeffizienten in weder vom Ausmaß noch der statistischen Signifikanz bedeutsamen Bereichen von -0,110 (Angst) und -0,029 (Depression).

Insofern kann keine signifikante Vorhersagekraft von Angst und Depression für einen der drei fibrinolytischen Parameter nachgewiesen werden. Es lässt sich somit in der vorliegenden Stichprobe kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen Angst und Depression mit D-Dimer, t-PA oder PAI-1 3 Monate nach einem Herzinfarkt oder PCI finden. Die Prädiktionskraft beider psychischer Faktoren liegt in der Analyse nahe Null, demnach ist auch kein Unterschied zwischen Angst und Depression in Bezug auf einen Zusammenhang mit den Gerinnungsvariablen festzustellen.

Nach wie vor zeigen aber Alter und Nikotinkonsum einen Zusammenhang mit dem D-Dimer.

Tab. 13: Multiple lineare Regression (Methode Einschluss): Regressionsanalyse für D-Dimer, t-PA und PAI-1 als abhängige Variable und Alter, Geschlecht, BMI, Nikotinkonsum, HADS- Summenwerte für Angst und Depression zum Zeitpunkt T1 als unabhängige Variablen; N=140	
Fibrinolytische Parameter (abhängige Variable)	**Lineare Regression mit Alter,Geschlecht, BMI und Nikotinkonsum, HADS-Angst-und Depressionssummenwerte als unabhängige Variablen**
D-Dimer (mg/l)	R2=0,181 F=4,936 **p=<0,001**
t-PA Ag (ng/ml)	R2=0,053 F=1,039 p=0,403
PAI-1 Ag (ng/ml)	R2=0,035 F=0,801 p=0,571
R =erklärende Varianz, p= Signifikanzniveau, signifikant < 0,05	

Tab. 14: β-Koeffizienten der Prädiktoren der 2. Regressionsanalyse für D-Dimer, t-PA und PAI-1 als abhängige Variable und Alter, Geschlecht, BMI, Nikotinkonsum, HADS-Summenwerte für Angst und Depression zum Zeitpunkt T1 als unabhängige Variablen; N=140

Fibrinolytische Parameter (abhängige Variable)	**Unabhängige variablen mit β-Koeffizienten**		
D-Dimer (mg/l)	Alter:	**β**=0,373	**p=<0,001**
	Geschlecht:	**β**=-0,030	p=0,699
	BMI:	**β**= -0,079	p=0,336
	Nikotinkonsum:	**β**=0,206	**p=0,014**
	HADS-Angst-Summenwert:	**β**=-0,110	p=0,333
	HADS-Depression-Summenwert:	**β**=0,029	p=0,791
t-PA Ag (ng/ml)	Alter:	**β**=0,031	p=0,744
	Geschlecht:	**β**=0,073	p=0,390
	BMI:	**β**=0,157	p= 0,078
	Nikotinkonsum:	**β**=0,042	p=0,638
	HADS-AngstSummenwert:	**β**=0,123	p= 0,320
	HADS-DepressionSummenwert:	**β**=-0,126	p=0,288
PAI-1 Ag (ng/ml)	Alter:	**β**=-0,092	p= 0,341
	Geschlecht:	**β**=0,137	p= 0,109
	BMI:	**β**=0,081	p= 0,365
	Nikotinkonsum:	**β**=-0,012	p= 0,890
	HADS-Angst Summenwert:	**β**=-0,007	p=0,955
	HADS-DepressionSummenwert:	**β**= 0,012	p=0,912

3.5.3 MLR: Vergrößerung der Stichprobe durch Ausschluss von Nikotin

Da nur 47,7 % (9 % der Teilnehmer gaben an zu rauchen) der befragten Patienten eine Angabe zum Nikotinkonsum gemacht haben und dies in der obigen Berechnung zu einer Reduktion der Stichprobengröße führte, führten wir die Regressionsanalyse noch einmal ohne Nikotin als einflussnehmenden Parameter durch. Hier zeigten sich grundsätzlich die gleichen Ergebnisse. Insbesondere ergab sich erneut weder ein relevanter ß-Koeffizient für Angst und Depression als eigenständige Prädiktoren, noch

eine relevante Steigerung der Gesamt-Vorhersagegüte der drei Gerinnungsparameter durch die Hinzunahme von Angst und Depression in die Regressionsgleichung. In der vorherigen kleineren Stichprobe unter Einbezug des Nikotinkonsums war bereits ein Trend zu einem Zusammenhang von t-PA mit dem BMI und von PAI-1 mit dem Geschlecht beobachtbar gewesen, diese Zusammenhänge wurden nun statistisch signifikant. Für den BMI und t-PA ist dieser Zusammenhang bekannt; ein Einfluss des Geschlechts auf PAI-1 wird in der Literatur nicht einheitlich berichtet (s. Kapitel 1.2.9.4 und 4.4.1). Allerdings ist in der vorliegenden Analyse die erklärte Varianz durch diese beiden Assoziationen eher gering.

Tab. 15: Multiple lineare Regression (Methode Einschluss): Regressionsanalyse für D-Dimer, t-PA und PAI-1 als abhängige Variable und Alter, Geschlecht und BMI als unabhängige Variablen; N=207

Fibrinolytische Parameter	**Lineare Regression mit Alter,Geschlecht und BMI als unabhängige Variablen**
D-Dimer (mg/l)	**R2=0,143** **F=11,31** **p=<0,001**
t-PA Ag (ng/ml)	R2=0,036 F=2,56 p=0,056
PAI-1 Ag (ng/ml)	R2=0,043 F=3,0 p=0,030
R =erklärende Varianz, p= Signifikanzniveau, signifikant < 0,05	

Tab. 16: β-Koeffizienten der Prädiktoren der 3. Regressionsanalyse für D-Dimer, t-PA und PAI-1 als abhängige Variable und Alter, Geschlecht und BMI als unabhängige Variablen; N=207			
Fibrinolytische Parameter (abhängige Variable)	**unabhängige Variablen mit β-Koeffizienten**		
D-Dimer (mg/l)	Alter: Geschlecht: BMI:	**β**=0,363 **β**=-0,008 **β**=0,098	**p<0,001** p=0,904 p=0,133
t-PA Ag(ng/ml)	Alter: Geschlecht: BMI:	**β**=0,040 **β**=0,030 **β**=0,185	p=0,559 p=0,665 p=0,008
PAI-1 Ag(ng/ml)	Alter: Geschlecht: BMI:	**β**=-0,087 **β**=0,169 **β**= -0,082	p=0,208 p=0,015 p=0,236
β= standardisierter **β**-Koeffizient; p= Signifikanzniveau für den **β**-Koeffizienten			

Tab. 17: Multiple lineare Regression (Methode Einschluss): Regressionsanalyse für D-Dimer, t-PA und PAI-1 als abhängige Variable und Alter, Geschlecht, BMI, Angst und Depression als unabhängige Variablen;N=207	
Fibrinolytische Parameter	**Lineare Regression mit Alter,Geschlecht, BMI, Angst und Depression als unabhängige Variablen**
D-Dimer (mg/l)	**R2=0,147** **F=6,947** **p=<0,001**
t-PA Ag (ng/ml)	R2=0,039 F=1,643 p=0,150
PAI-1 Ag (ng/ml)	R2=0,046 F=1,930 p=0,091
R =erklärende Varianz, p= Signifikanzniveau, signifikant < 0,05	

Tab. 18: β-Koeffizienten der Prädiktoren der 4. Regressionsanalyse
Regressionsanalyse für D-Dimer, t-PA und PAI-1 als abhängige Variable und Alter, Geschlecht, BMI, Angst und Depression als unabhängige Variablen; N=207

Fibrinolytische Parameter (abhängige Variable)	**unabhängige Variablen mit β-Koeffizienten**		
D-Dimer (mg/l)	Alter: Geschlecht: BMI: Angst Depression:	**β**=0,341 **β**=0,005 **β**=-0,087 **β**=-0,089 **β**=0,038	**p<0,001** p=0,940 p=0,194 p=0,357 p=0,680
t-PA Ag(ng/ml)	Alter: Geschlecht: BMI: Angst: Depression:	**β**=0,028 **β**=0,029 **β**=0,182 **β**=-0,046 **β**=0,074	p=0,710 p=0,679 **p=0,011** p=0,651 p=0,452
PAI-1 Ag(ng/ml)	Alter: Geschlecht: BMI: Angst: Depression:	**β**=-0,093 **β**= 0,167 **β**= 0,075 **β**= -0,019 **β**=0,064	p=0,211 **p=0,017** p=0,288 p=0,854 p=0,517
β= standardisierter **β**-Koeffizient; p= Signifikanzniveau für den **β**-Koeffizienten			

4. Diskussion

4.1 Initiale Fragestellung

In dieser Arbeit galt es die Grundhypothese zu überprüfen, dass bei Angst und Depression, ermittelt durch die Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) (Herrmann-Lingen et al. 1995b), bei Patienten 3 Monate nach einem Herzinfarkt bzw. einer Koronarangiographie erhöhte Werte von D-Dimer und erniedrigte Werte von t-PA und PAI-1 als Ausdruck einer beeinträchtigten Fibrinolyse vorliegen. Es wurde aufgrund der vorliegenden Literatur angenommen, dass Angst einen größeren Einfluss habe als Depression. Außerdem wurden verschiedene Faktoren, denen eine mögliche Einflussnahme auf Werte der Fibrinolyse und das D-Dimer in der aktuellen Literatur zugesprochen wird (Alter, Geschlecht, Nikotinkonsum, BMI), in die Untersuchung aufgenommen, um einen solchen Einfluss zu identifizieren.

4.2 Grundhypothese

Die Grundhypothese “Angst und Depression 3 Monate nach Herzinfarkt oder PCI bei instabiler Angina pectoris haben einen Effekt auf D-Dimer, t-PA und PAI-1 in prokoagulatorischer Richtung” muss in unserer Studie abgelehnt werden. Es konnte kein signifikanter Einfluss von Angst und Depression auf D-Dimer, t-PA oder PAI-1 herausgestellt werden. Es stellt sich die Frage, welche Gründe es dafür geben könnte, dass in früheren Untersuchungen teilweise ein Zusammenhang gefunden wurde (von Känel et al. 2001; Geiser et al. 2008; Malan et al. 2017), in der vorliegenden Stichprobe aber nicht.

Zwar wird chronische Angst, Depression und Stress, welche bei Patienten mit einer koronaren Herzkrankheit nach Studienlage gehäuft vorliegen (Egede 2007), mit einer verminderten Fibrinolyse in Zusammenhang gebracht (Kop et al. 2002). In vielen Vorstudien wurden aber Patienten ohne eine somatische Grunderkrankung mit einer klinisch manifesten Angststörung oder Depression untersucht, deren Mittelwerte für Angst und/oder Depression höher liegen als bei somatisch erkrankten Patienten

(Rudisch und Nemeroff 2003). Zudem wurde in vielen Studien eine akute Stresssituation simuliert, beispielsweise durch Reden vor Publikum oder Rechenaufgaben (Preckel et al. 2004; von Känel et al. 2004), oder es wurden akute panische Gefühle aufgerufen (von Känel et al. 2004). Es könnte also sein, dass messbare Effekte auf die fibrinolytischen Funktionen erst bei stärkeren Angst- und Depressionswerten oder nur unter vermehrtem Stress auftreten.

Es wäre auch möglich, dass 3 Monate nach kardiovaskulärem Ereignis bzw. invasiver somatischer Diagnostik und Therapie der Effekt dieser somatischen Faktoren noch zu stark ist, um kleinere Variationen messen zu können, die auf die psychische Belastung zurückgehen. Auch könnte es sein, dass der Einfluss von Angst und Depression in höherem Alter weniger stark ist; unsere Stichprobe wies ein relativ hohes Durchschnittsalter auf.

Zum jetzigen Zeitpunkt kann nur festgestellt werden, dass die Studienlage zum Einfluss psychischer Faktoren auf fibrinolytische Parameter und das D-Dimer bei Patienten mit einer kardiovaskulären Erkrankung uneinheitlich ist, und dass ein solcher Einfluss in der vorliegenden Stichprobe nicht gefunden wurde. Da aber gerade für diese Patientengruppe ein Einfluss auf den Gerinnungsstatus eine Rolle für den weiteren Verlauf der kardiovaskulären Erkrankung spielen könnte, erscheint weitere Forschung erforderlich.

4.3 Fragestellung 2: Unterschied in der Stärke des Zusammenhangs zwischen Angst und Depression

Da weder für Angst noch für Depression ein Zusammenhang gefunden wurde, konnten wir auch keinen Unterschied zwischen diesen beiden Faktoren in Bezug auf die Gerinnungsparameter feststellen.

4.4. Fragestellung 3: Zusammenhang von D-Dimer, t-PA und PAI-1 mit weiteren Einflussfaktoren

4.4.1 Geschlecht, Fibrinolyse und D-Dimer

Es zeigte sich für unser Patientenkollektiv nur für einen Parameter (PAI-1) und nur ohne Berücksichtigung des Nikotinkonsums ein geringfügiger Einfluss des Geschlechts auf die untersuchten Parameter. Dies entspricht Vorstudien, in welchen beispielsweise Unterschiede in PAI-1 und t-PA bei prämenopausalen Frauen und Männern gefunden wurden, jedoch keine signifikanten Unterschiede zwischen postmenopausalen Frauen und Männern, welche in unserer Studie einbezogen wurden (Asselbergs et al. 2007). Auch Hill et al. (2014) deklarierten zyklusabhängige Schwankungen unter Frauen, sowie Schwankungen der PAI-1 Werte zwischen Frauen und Männern als vernachlässigbar (Hill et al. 2014).

Für das D-Dimer konnten subtile geschlechtsspezifische Unterschiede herausgestellt werden, welche jedoch ebenfalls keinen geschlechtsabhängigen Unterschied bezogen auf das kardiovaskuläre Risiko hatten (Suthahar et al. 2020).

Es werden bislang keine geschlechtsspezifischen Normwerte für D-Dimer, PAI-1 oder t-PA angegeben.

4.4.2 Alter, Fibrinolyse und D-Dimer

In unserer Studie wurde ein signifikanter Anstieg des D-Dimers mit zunehmendem Alter festgestellt. Dies entspricht den aktuellen Kenntnissen. Es wird im Allgemeinen von einem prokoagulabilen Zustand im Alter ausgegangen. Dieser bezieht sich auf das D-Dimer, t-PA und PAI-1 (Kudriashova et al. 2002; von Känel et al. 2003; Geiser et al. 2017). Außerdem werden mittlerweile altersbereinigte Cut-off Werte für das D-Dimer zur besseren Diagnostik im Bereich von Lungenarterienembolien und tiefen Beinvenen-Thrombosen genutzt (Johnson et al. 2019).

4.4.3 BMI, Fibrinolyse und D-Dimer

In der ersten Regressionsanalyse mit kleiner Stichprobe unter Hinzunahme von Nikotin zeigt sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen hämostatischen Parametern, D-Dimer und BMI. In der folgenden Rechnung mit größerer Stichprobe, ohne den Faktor Nikotin zeigte sich zwar ein signifikanter Zusammenhang zwischen BMI und t-PA, dieser war jedoch vom Ausmaß her gering. Er passt zu Vorbefunden in der Literatur (Geppert et al. 1995; Yarnell et al. 2000).

4.4.4 Nikotinkonsum, Fibrinolyse und D-Dimer

Bei uns zeigte sich kein Zusammenhang des Rauchverhaltens mit t-PA oder PAI-1, wohl aber war ein positiver Zusammenhang des D-Dimers mit dem Nikotinkonsum ersichtlich, dieser ist bereits in anderen Studien vorbeschrieben (Wannamethee et al. 2005).

4.5. Weitere Ergebnisse

Zusammenhang von krankheits- und demographischen Merkmalen mit Angst und Depression:

4.5.1 Anzahl der Diagnosen und Angst/Depression

Nach Stand der Literatur treten psychische Erkrankungen bei Menschen mit vielen Diagnosen und Multimorbidität gehäuft auf (Hovaldt et al. 2015; Gerogianni et al. 2018). Dies konnte in unserer Stichprobe nicht bestätigt werden. Es waren keine Zusammenhänge der HADS Summenwerte für Angst und Depression mit der Anzahl der Diagnosen zu erkennen.

4.5.2 Bildungsstand, Tätigkeit und Angst/Depression

Der Schulabschluss/Bildungsstand korreliert in unserer Stichprobe mit den Werten für Angst und Depression. Je geringer der Abschluss, desto höher die Summenwerte für Angst und Depression in der HADS. Patienten mit Abitur oder Fachhochschulabschluss neigen demnach weniger zu Depressivität und Angst. Dieses Ergebnis entspricht dem

Großteil der bestehenden Literatur: Niedriges Bildungsniveau geht mit mehr Angst und Depression einher (Berkman et al. 2003; Aggelopoulou et al. 2017; Gerogianni et al. 2018; Zuelke et al. 2018). Häufig ist dieses auch mit einer schlechten finanziellen Situation und einem niedrigen sozioökonomischen Status gleichgesetzt. Dieser korreliert nach Jacobi et al. (2004) mit einem schlechteren kardiovaskulären Outcome und einem Anstieg psychischer Erkrankungen (Jacobi et al. 2004; Aggelopoulou et al. 2017).
Auch die Berufstätigkeit zeigt in unserer Stichprobe einen Zusammenhang mit der Depressivität. Nicht arbeitende Studienteilnehmer (Arbeitslose, Krankgeschriebene, Rentner) erzielten höhere Depressions-Scores als die berufstätigen Teilnehmer, was bereits in einigen Studien beschrieben wurde. Arbeitslosigkeit stellt einen Risikofaktor für psychische Erkrankungen, vor allem die Depression, dar (Aggelopoulou et al. 2017; Zuelke et al. 2018), teilweise konnte bei Arbeitslosen ein bis zu dreimal höheres Risiko an einer Depression zu erkranken, herausgestellt werden (McGee und Thompson 2015). Eine Korrelation mit den Summenwerten für Angst ergab sich nicht.

4.5.3 Familienstand und Angst/Depression

In einigen Studien wurde von vermehrtem Auftreten von psychischen Erkrankungen bei alleinstehenden Personen berichtet (Jacobi et al. 2004). Dies konnte in unserer Stichprobe nicht nachgewiesen werden.

4.5.4 Alter und Angst/Depression

Das Alter zeigte in dieser Studie eine negative Korrelation mit Angst. Dass die Angst im Alter abnimmt, erscheint in Bezug auf einige Faktoren für unser Patientenkollektiv plausibel. Die älteren Patienten sind Krankenhausaufenthalte eher gewohnt und auch die Diagnose der KHK ist oft bereits Jahre zuvor gestellt, sodass mögliche Folgen dieser nicht mehr sehr überraschend auftreten. Vielleicht haben im Vorfeld sogar bereits Koronarangiographien stattgefunden. Außerdem kann man sich vorstellen, dass ältere Patienten durch eben genannte Faktoren weniger akut aus dem alltäglichen Leben und der Familie gerissen werden. Junge Patienten hingegen sind in der Regel berufstätig

und werden durch ein kardiales Ereignis einschneidend in ihrem sozialen, beruflichen und familiären Leben beeinflusst. Eine chronische Erkrankung wie die KHK hat zudem auch für die Zukunft weitreichende Folgen und erfordert Umstellungen und Einschränkungen, die im Alter ggf. leichter fallen. Die Studienlage zu geringeren Ängsten in der älteren Bevölkerung ist spärlich. Eine Studie von Meng und D'Arcy (2012) konnte höhere Prävalenzen von Angst bei jüngeren Menschen herausstellen (Meng und D'Arcy 2012) und Muhammad et al. (2014) berichten von einer besseren Lebensqualität bei KHK-Patienten über dem 65. Lebensjahr (Muhammad et al. 2014). Andere Studien kommen hingegen zu dem Ergebnis, dass die Komorbidität, also die größere Anzahl an Diagnosen und Erkrankungen, auch mit mehr Angst einhergeht (Préville et al. 2010) und Angst im Alter somit sogar gehäuft auftritt. Außerdem gibt es den Ansatz, dass Komorbiditäten und damit einhergehende Medikamenteneinnahme die Symptome der Angststörungen verschleiern (Lauderdale und Sheikh 2003; Préville et al. 2010). Insgesamt bedarf es im Gebiet "Ängste im Alter" noch weiterer Forschung (Geppert et al. 1995; Cairney et al. 2008). Ein Großteil der Studien sieht Angst eher unabhängig vom Alter und beschreibt beispielsweise rezidivierende pectanginöse Beschwerden als Ursache einer schlechten Lebensqualität bei KHK-Patienten (De Luca et al. 2018). Psychosoziale Faktoren, wie Bildungsstand, Einkommen und die Arbeitssituation beeinflussen ebenfalls Ängstlichkeit und Lebensqualität unabhängig vom Alter (Aggelopoulou et al. 2017).

4.6 Limitationen der Studie

4.6.1 Stichprobe

Die Stichprobe wurde durch verschiedene Faktoren deutlich eingeschränkt:

Es wurde versucht Patienten, die aufgrund eines Herzinfarktes oder einer symptomatischen KHK mit konsekutiver PCI in stationärer Behandlung waren, als Studienteilnehmer zu gewinnen. Es gelang zwar 746 Patienten anzusprechen, von denen aber letztlich weniger als 50 % am 2. Termin, an dem die Blutentnahme stattfand, teilnahmen. Dies ist zum Einen sicherlich auf die Multimorbidität der großteils älteren

Teilnehmer zurückzuführen sowie auf das Fehlen von Transportmöglichkeiten und organisatorischer Unterstützung z.B. bei im Pflege- oder Altenheim lebenden Patienten. Zum Anderen wäre denkbar, dass die Patienten mit deutlich depressiver oder ängstlicher Symptomatik aufgrund dieser den erneuten Krankenhaus Termin nicht wahrnehmen wollten/konnten - dies könnte zu einer Selektion hin zu weniger symptomatischen Patienten geführt haben und die Generalisierbarkeit der Ergebnisse einschränken.

Außerdem kam erschwerend hinzu, dass die Angaben, ob ein Nikotinkonsum vorliegt nur von etwa der Hälfte der Stichprobe beantwortet wurden, sodass es hier zu einer weiteren Reduktion der Stichprobe kam, womit die Aussagekraft der ersten Regressionsanalyse weiter reduziert wurde. Aus diesem Grund wurde Nikotin in einer zweiten Berechnung als einflussnehmender Parameter herausgenommen, womit die Stichprobe bei einem N>200 liegt und damit eine aussagekräftige Regressionsanalyse möglich ist (Urban et al. 2016). Hinsichtlich der Hauptaussagen ergeben sich hierdurch keine Unterschiede, was die Ergebnisse bestätigt.

4.6.2 Methodik

Eine weitere Limitation der Studie ergibt sich aus der Tatsache, dass 4 Doktorandinnen an der Rekrutierung der Stichprobe und somit auch für die Blutentnahme und Weiterverarbeitung der Blutröhrchen verantwortlich waren. Hierbei sind Unterschiede in der Vorgehensweise nicht auszuschließen. Es kann z.B. zu unterschiedlich langen Stauungszeiten oder Transportbedingungen gekommen sein, was sich auf die Messergebnisse auswirken könnte. Auch erfolgten die Blutentnahmen zu unterschiedlichen Uhrzeiten, sodass mögliche diurnale Schwankungen der Hämostase nicht mit einbezogen wurden.

Insgesamt unterliegen die fibrinolytischen Parameter einigen möglichen Einflussfaktoren (z.B. Alter, Geschlecht, Nebendiagnosen, Rauchverhalten, BMI). Es wurde versucht diese möglichst genau zu erfassen und in die Messungen und Berechnungen mit einzubeziehen. Es ist jedoch damit zu rechnen, dass diese nicht immer vollständig erfasst werden konnten. Es können Einflüsse unentdeckt geblieben sein.

5. Zusammenfassung

In unserer Studie konnte die initial angenommen Hypothese, dass sich Angst und Depression bei Patienten mit einer koronaren Herzerkrankung 3 Monate nach Herzinfarkt/PCI, auf die fibrinolytische Aktivität auswirken, nicht bestätigt werden.

Es wurden insgesamt 306 Patienten mit diagnostizierter koronarer Herzerkrankung in unsere Studie einbezogen. Beim initialen Kontakt bekam jeder dieser Patienten eine Herzkatheteruntersuchung und füllte die HADS aus. Nach 3 Monaten wurden dann PAI-1, t-PA und D-Dimer bestimmt und Fragebögen zu soziodemographischen Daten und kardiovaskulären Risikofaktoren ausgefüllt, außerdem wurde erneut die HADS vorgelegt.

Es konnte keine signifikante Vorhersagekraft von Angst und Depression für einen der drei fibrinolytische Parameter nachgewiesen werden. Was sich zeigte, war eine Literatur konforme positive Korrelation des Alters mit dem D-Dimer, sowie des Nikotinkonsums mit dem D-Dimer.

Entgegen einiger Vorstudien korrelierte Angst negativ mit dem Alter. Unter den aufgenommenen soziodemografischen Daten zeigte sich eine Korrelation des Bildungsstandes mit Angst und Depression, je niedriger dieser, desto höher waren die Angst- und Depressionswerte, auch dies ist bereits beschrieben. Korrelationen mit PAI-1 oder t-PA blieben aus. Diese Ergebnisse machen deutlich, dass es weiterer Forschung bedarf, um die bisher widersprüchlichen Ergebnisse zu verstehen und den Zusammenhang von Psyche und kardiovaskulärem Risiko, bedingt durch Faktoren der Fibrinolyse, klarzustellen. Hierbei ist nach unseren Ergebnissen das Alter stets als Kontrollvariable zu beachten.

6. Abbildungsverzeichnis

Abb. 1 - Schematisch vereinfachte Darstellung der primären und sekundären Hämostase, modifiziert nach Riess 2018 S. 29

Abb. 2 - Schematisch vereinfachte Darstellung der Fibrinolyse nach Riess und Hiller 2018 (Riess and Hiller 2018) S. 31

Abb. 3 - Illustration zur Fragestellung im Kontext: korrelativer Zusammenhang zwischen Angst/Depression und drei Gerinnungsfaktoren bei Patienten mit KHK S. 43

Abb. 4 - Sandwich-Elisa S. 50

Abb. 5 - Histogramm mit Verteilung D-Dimer S. 54

Abb. 6 - Histogramm mit der Verteilung t-PA Aktivität S. 54

Abb. 7 - Histogramm mit der Verteilung t-PA Ag S. 55

7. Tabellenverzeichnis

Tab. 1	-	Soziodemographische Daten der Gesamtstichprobe, N=311	S. 51
Tab. 2	-	Überblick über die Verteilung der Komorbiditäten im Patientenkollektiv N=311	S. 53
Tab. 3	-	Deskriptive Analyse der hämostatischen Parameter	S. 55
Tab. 4	-	HADS-Summenwert für Angst, Depression und Gesamtwerte zum Zeitpunkt T0, N=306	S. 57
Tab. 5	-	HADS-Summenwert für Angst, Depression und Gesamtwerte zum Zeitpunkt T1, N=306	S. 57
Tab. 6	-	Korrelation nach Spearman von HADS-Summenwerten für Angst und Depression zum Zeitpunkt T0 und T1 mit dem Alter , N=311	S. 58
Tab. 7	-	Rangsummenberechnung für Unterschiede in der HADS Angstskala bei jüngeren und älteren Patienten zum Zeitpunkt T1, Trennwert <70, ≥70, N=311	S. 59
Tab. 8	-	Signifikanz Bestimmung für Unterschiede in der HADS Angstskala bei jüngeren und älteren Patienten zum Zeitpunkt T1, Trennwert <70, ≥70, N=311	S. 59
Tab. 9	-	Geschlechtsabhängige Unterschiede in der HADS zum Zeitpunkt T0 und T1	S. 59
Tab. 10	-	Spearman Korrelation der HADS Angst und Depressions Summenwerte zum Zeitpunkt T0 mit soziodemographischen und individuellen Parametern	S. 60
Tab. 11	-	Multiple lineare Regression (Methode Einschluss): Regressionsanalyse für D-Dimer, t-PA und PAI-1 als abhängige Variable und Alter, Geschlecht, BMI, und Nikotinkonsum als unabhängige Variable	S. 62
Tab. 12	-	**β**-Koeffizienten der Prädiktoren	S. 63

Tab. 13 - Multiple lineare Regression (Methode Einschluss): Regressionsanalyse für D-Dimer, t-PA und PAI-1 als abhängige Variable und Alter, Geschlecht, BMI, Nikotinkonsum, HADS-Summenwerte für Angst und Depression zum Zeitpunkt T1 als unabhängige Variablen S. 65

Tab. 14 - β-Koeffizienten der Prädiktoren der 2. Regressionsanalyse S. 66

Tab. 15 - Multiple lineare Regression (Methode Einschluss): Regressionsanalyse für D-Dimer, t-PA und PAI-1 als abhängige Variable und Alter, Geschlecht und BMI als unabhängige Variablen S. 67

Tab. 16 - β-Koeffizienten der Prädiktoren der 3. Regressionsanalyse S. 68

Tab. 17 - Multiple lineare Regression (Methode Einschluss): Regressionsanalyse für D-Dimer, t-PA und PAI-1 als abhängige Variable und Alter, Geschlecht, BMI, Angst und Depression als unabhängige Variablen S. 68

Tab. 18 - β-Koeffizienten der Prädiktoren der 4. Regressionsanalyse S. 69

8. Literaturverzeichnis

Abolhasani S, Shahbazloo SV, Saadati HM, Mahmoodi N, Khanbabaei N. Evaluation of Serum Levels of Inflammation, Fibrinolysis and Oxidative Stress Markers in Coronary Artery Disease Prediction: A Cross-Sectional Study. Arq Bras Cardiol. 29. August 2019;113(4):667–74.

Aggelopoulou Z, Fotos NV, Chatziefstratiou AA, Giakoumidakis K, Elefsiniotis I, Brokalaki H. The level of anxiety, depression and quality of life among patients with heart failure in Greece. Appl Nurs Res. April 2017;34:52–6.

Akgul O, Uyarel H. D-dimer: A novel predictive marker for cardiovascular disease [Internet]. Bd. 168, International Journal of Cardiology. 2013. S. 4930–1.

Albus C, Waller C, Fritzsche K, Gunold H, Haass M, Hamann B, et al. Significance of psychosocial factors in cardiology: update 2018 : Position paper of the German Cardiac Society: Position paper of the German Cardiac Society. Clin Res Cardiol. November 2019;108(11):1175–96.

Allen MT, Patterson SM. Hemoconcentration and stress: a review of physiological mechanisms and relevance for cardiovascular disease risk. Biol Psychol. August 1995;41(1):1–27.

Allonier C, Chevalier A, Zins M, Catelinois O, Consoli SM, Goldberg M, et al. Anxiety or depressive disorders and risk of ischaemic heart disease among French power company employees. Int J Epidemiol. August 2004;33(4):779–86.

Alonso J, Angermeyer MC, Bernert S, Bruffaerts R, Brugha TS, Bryson H, et al. Prevalence of mental disorders in Europe: results from the European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMeD) project. Acta Psychiatr Scand Suppl. 2004;(420):21–7.

Asselbergs FW, Williams SM, Hebert PR, Coffey CS, Hillege HL, Navis G, et al. Gender-specific correlations of plasminogen activator inhibitor-1 and tissue plasminogen

activator levels with cardiovascular disease-related traits. J Thromb Haemost. Februar 2007;5(2):313–20.

Austin AW, Wissmann T, von Kanel R. Stress and hemostasis: an update. Semin Thromb Hemost. November 2013;39(8):902–12.

Balsamo M, Cataldi F, Carlucci L, Fairfield B. Assessment of anxiety in older adults: a review of self-report measures. Clin Interv Aging. 6. April 2018;13:573–93.

Bandelow B, Lichte T, Rudolf S, Wiltink J, Beutel M. S3-Leitlinie Angststörungen. Springer-Verlag; 2014.

Barquera S, Pedroza-Tobías A, Medina C, Hernández-Barrera L, Bibbins-Domingo K, Lozano R, et al. Global Overview of the Epidemiology of Atherosclerotic Cardiovascular Disease [Internet]. Bd. 46, Archives of Medical Research. 2015. S. 328–38.

Barth J, Schneider S, von Känel R. Lack of Social Support in the Etiology and the Prognosis of Coronary Heart Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis [Internet]. Bd. 72, Psychosomatic Medicine. 2010. S. 229–38.

Barth J, Schumacher M, Herrmann-Lingen C. Depression as a Risk Factor for Mortality in Patients With Coronary Heart Disease: A Meta-analysis [Internet]. Bd. 66, Psychosomatic Medicine. 2004. S. 802–13.

Beesdo K, Jacobi F, Hoyer J, Low NCP, Höfler M, Wittchen HU. Pain associated with specific anxiety and depressive disorders in a nationally representative population sample [Internet]. Bd. 45, Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology. 2010. S. 89–104.

Benninghoven D, Kaduk A, Wiegand U, Specht T, Kunzendorf S, Jantschek G. Influence of anxiety on the course of heart disease after acute myocardial infarction - risk factor or protective function? Psychother Psychosom. 2006;75(1):56–61.

Berkman LF, Blumenthal J, Burg M, Carney RM, Catellier D, Cowan MJ, et al. 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. J Am Med Assoc. 2003;289(23):3106–16.

Bijl RV, Ravelli A, van Zessen G. Prevalence of psychiatric disorder in the general population: results of the Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study (NEMESIS) [Internet]. Bd. 33, Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology. 1998. S. 587–95.

Bittner A, Goodwin RD, Wittchen HU, Beesdo K, Höfler M, Lieb R. What Characteristics of Primary Anxiety Disorders Predict Subsequent Major Depressive Disorder? [Internet]. Bd. 65, The Journal of Clinical Psychiatry. 2004. S. 618–26.

Bjelland I, Dahl AA, Haug TT, Neckelmann D. The validity of the Hospital Anxiety and Depression Scale. An updated literature review. J Psychosom Res. Februar 2002;52(2):69–77.

Bonnet M, Tancer M, Uhde T, Yeragani VK. Effects of caffeine on heart rate and QT variability during sleep. Depress Anxiety. 2005;22(3):150–5.

Brown ES, Varghese FP, McEwen BS. Association of depression with medical illness: does cortisol play a role? Biol Psychiatry. 1. Januar 2004;55(1):1–9.

Bruce EC, Musselman DL. Depression, Alterations in Platelet Function, and Ischemic Heart Disease [Internet]. Bd. 67, Psychosomatic Medicine. 2005. S. S34–6.

Bucciarelli P, Mannucci PM. The hemostatic system through aging and menopause [Internet]. Bd. 12, Climacteric. 2009. S. 47–51.

Bunevicius A, Staniute M, Brozaitiene J, Pop VJM, Neverauskas J, Bunevicius R. Screening for anxiety disorders in patients with coronary artery disease. Health Qual Life Outcomes. 11. März 2013;11:37.

Burg MM, Martens EJ, Collins D, Soufer R. Depression Predicts Elevated Endothelin-1 in Patients With Coronary Artery Disease [Internet]. Bd. 73, Psychosomatic Medicine. 2011. S. 2–6.

Cairney J, Corna LM, Veldhuizen S, Herrmann N, Streiner DL. Comorbid depression and anxiety in later life: patterns of association, subjective well-being, and impairment. Am J Geriatr Psychiatry. März 2008;16(3):201–8.

Campbell CL, Smyth S, Montalescot G, Steinhubl SR. Aspirin dose for the prevention of cardiovascular disease: a systematic review. JAMA. 9. Mai 2007;297(18):2018–24.

Carney RM, Freedland KE, Veith RC. Depression, the autonomic nervous system, and coronary heart disease. Psychosom Med. Mai 2005;67 Suppl 1:S29–33.

Cell Signaling Technology. Sandwich-Elisa [Internet]. Cell Signaling Technology. Verfügbar unter: https://www.cellsignal.de/applications/elisa/types-of-elisa-tests

Cohen AT, Imfeld S, Markham J, Granziera S. The use of aspirin for primary and secondary prevention in venous thromboembolism and other cardiovascular disorders. Thromb Res. Februar 2015;135(2):217–25.

Curtis BM, O'Keefe JH Jr. Autonomic tone as a cardiovascular risk factor: the dangers of chronic fight or flight. Mayo Clin Proc. Januar 2002;77(1):45–54.

Danesh J, Whincup P, Walker M, Lennon L, Thomson A, Appleby P, et al. Fibrin D-Dimer and Coronary Heart Disease [Internet]. Bd. 103, Circulation. 2001. S. 2323–7.

Delgado GE, Siekmeier R, Krämer BK, März W, Kleber ME. Plasma Fibrinolysis Parameters in Smokers and Non-smokers of the Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health (LURIC) Study [Internet]. Advances in Experimental Medicine and Biology. 2015. S. 69–77.

De Luca L, Temporelli PL, Lucci D, Colivicchi F, Calabrò P, Riccio C, et al. Characteristics, treatment and quality of life of stable coronary artery disease patients with or without angina: Insights from the START study. PLoS One. 12. Juli 2018;13(7):e0199770.

Dempfle CE, -E. Dempfle C. Das TAFI-System [Internet]. Bd. 27, Hämostaseologie. 2007. S. 278–81.

Deschênes SS, Burns RJ, Schmitz N. Anxiety and Depression Symptom Comorbidity and the Risk of Heart Disease [Internet]. Psychosomatic Medicine. 2020. S. 1.

Deutzmann R, Netzker R, Rassow J. Duale Reihe Biochemie. Georg Thieme Verlag; 2012.

Di Castelnuovo A, de Curtis A, Costanzo S, Persichillo M, Olivieri M, Zito F, et al. Association of D-dimer levels with all-cause mortality in a healthy adult population: findings from the MOLI-SANI study. Haematologica. September 2013;98(9):1476–80.

Dilling H, Freyberger H. Taschenführer zur ICD-10-Klassifikation psychischer Störungen, 8. überarb. Aufl. bern: Hogrefe-Verlag; 2015: 119-155.

Dintenfass L, Lake B. Blood Viscosity Factors in Evaluation of Submaximal Work Output and Cardiac Activity in Men. Angiology. 1977;28(11):788–98.

Dissanayaka NNW, Sellbach A, Silburn PA, O'Sullivan JD, Marsh R, Mellick GD. Factors associated with depression in Parkinson's disease [Internet]. Bd. 132, Journal of Affective Disorders. 2011. S. 82–8.

Dreyfuss F. Coagulation time of the blood, level of blood eosinophils and thrombocytes under emotional stress [Internet]. Bd. 1, Journal of Psychosomatic Research. 1956. S. 252–7.

Egede LE. Major depression in individuals with chronic medical disorders: prevalence, correlates and association with health resource utilization, lost productivity and functional disability [Internet]. Bd. 29, General Hospital Psychiatry. 2007. S. 409–16.

El-Sayed MS, El-Sayed Ali Z, Ahmadizad S. Exercise and training effects on blood haemostasis in health and disease: an update. Sports Med. 2004;34(3):181–200.

Engström G, Hedblad B, Stavenow L, Tydén P, Lind P, Janzon L, et al. Fatality of Future Coronary Events Is Related to Inflammation-Sensitive Plasma Proteins [Internet]. Bd. 110, Circulation. 2004. S. 27–31.

Fernandes AB, Lima LM, Sousa MO, Toledo V de PC, Kazmi RS, Lwaleed BA, et al.

Impaired fibrinolysis in angiographically documented coronary artery disease. Adv Hematol. 23. Februar 2015;2015:214680.

Fibrinogen Studies Collaboration, Danesh J, Lewington S, Thompson SG, Lowe GDO, Collins R, et al. Plasma fibrinogen level and the risk of major cardiovascular diseases and nonvascular mortality: an individual participant meta-analysis. JAMA. 12. Oktober 2005;294(14):1799–809.

Fielding R. Depression and acute myocardial infarction: A review and reinterpretation [Internet]. Bd. 32, Social Science & Medicine. 1991. S. 1017–27.

Fleet R, Lavoie K, Beitman BD. Is panic disorder associated with coronary artery disease? A critical review of the literature [Internet]. Bd. 48, Journal of Psychosomatic Research. 2000. S. 347–56.

Fleet R, Lespérance F, Arsenault A, Grégoire J, Lavoie K, Laurin C, et al. Myocardial Perfusion Study of Panic Attacks in Patients With Coronary Artery Disease [Internet]. Bd. 96, The American Journal of Cardiology. 2005. S. 1064–8.

Florido R, Zhao D, Ndumele CE, Lutsey PL, McEvoy JW, Gwen Windham B, et al. Physical Activity, Parental History of Premature Coronary Heart Disease, and Incident Atherosclerotic Cardiovascular Disease in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study [Internet]. Bd. 5, Journal of the American Heart Association. 2016.

Folsom AR, Evans GW, Jeffery Carr J, Stillman AE, Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study Investigators. Association of Traditional and Nontraditional Cardiovascular Risk Factors with Coronary Artery Calcification [Internet]. Bd. 55, Angiology. 2004. S. 613–23.

Folsom AR, Wu KK, Rosamond WD, Richey Sharrett A, Chambless LE. Prospective Study of Hemostatic Factors and Incidence of Coronary Heart Disease [Internet]. Bd. 96, Circulation. 1997. S. 1102–8.

Frasure-Smith N, Lespérance F. Depression and Anxiety as Predictors of 2-Year Cardiac Events in Patients With Stable Coronary Artery Disease [Internet]. Bd. 65, Archives of

General Psychiatry. 2008. S. 62.

Gebbink MFBG, Bouma B, Maas C, Bouma BN. Physiological responses to protein aggregates: fibrinolysis, coagulation and inflammation (new roles for old factors). FEBS Lett. 20. August 2009;583(16):2691–9.

Geiser F, Conrad R, Imbierowicz K, Meier C, Liedtke R, Klingmüller D, et al. Coagulation activation and fibrinolysis impairment are reduced in patients with anxiety and depression when medicated with serotonergic antidepressants [Internet]. Bd. 65, Psychiatry and Clinical Neurosciences. 2011. S. 518–25.

Geiser F, Gessler K, Conrad R, Imbierowicz K, Albus C, Harbrecht U. Can Activation of Coagulation and Impairment of Fibrinolysis in Patients With Anxiety and Depression Be Reversed After Improvement of Psychiatric Symptoms? [Internet]. Bd. 200, The Journal of Nervous and Mental Disease. 2012a. S. 721–3.

Geiser F, Kleiman A, Albus C, Conrad R. [Anxiety disorders]. Internist . November 2012b;53(11):1289–90, 1292–5.

Geiser F, Meier C, Wegener I, Imbierowicz K, Conrad R, Liedtke R, et al. Association between Anxiety and Factors of Coagulation and Fibrinolysis [Internet]. Bd. 77, Psychotherapy and Psychosomatics. 2008. S. 377–83.

Geiser F, Urbach AS, Harbrecht U, Conrad R, Pötzsch B, Amann N, et al. Anxiety and depression in patients three months after myocardial infarction: Association with markers of coagulation and the relevance of age. J Psychosom Res. August 2017;99:162–8.

Gellert KS, Keil AP, Zeng D, Lesko CR, Aubert RE, Avery CL, et al. Reducing the Population Burden of Coronary Heart Disease by Modifying Adiposity: Estimates From the ARIC Study [Internet]. Bd. 9, Journal of the American Heart Association. 2020.

Geppert A, Graf S, Hornykewycz S, Lang I, Huber K, Beckmann R, et al. Tissue-type plasminogen activator and Type-1 plasminogen activator inhibitor in patients with coronary artery disease — Relations to clinical variables and cardiovascular risk factors

[Internet]. Bd. 9, Fibrinolysis. 1995. S. 109–13.

Gerogianni G, Lianos E, Kouzoupis A, Polikandrioti M, Grapsa E. The role of socio-demographic factors in depression and anxiety of patients on hemodialysis: an observational cross-sectional study. Int Urol Nephrol. Januar 2018;50(1):143–54.

Girard RA, Chauhan PS, Tucker TA, Allen T, Kaur J, Jeffers A, et al. Increased expression of plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) is associated with depression and depressive phenotype in C57Bl/6J mice. Exp Brain Res. Dezember 2019;237(12):3419–30.

Glassman AH. Sertraline Treatment of Major Depression in Patients With Acute MI or Unstable Angina [Internet]. Bd. 288, JAMA. 2002. S. 701.

Goesswald A, Schienkiewitz A, Nowossadeck E, Busch MA. Prevalence of myocardial infarction and coronary heart disease in adults aged 40–79 years in Germany. Results of the German health interview and examination survey for adults (DEGS1) [Internet]. Bd. 23, European Journal of Public Health. 2013.

de Graaf R, Ten Have M, van Gool C, van Dorsselaer S. [Prevalence of mental disorders, and trends from 1996 to 2009. Results from NEMESIS-2]. Tijdschr Psychiatr. 2012;54(1):27–38.

Grace SL, Abbey SE, Irvine J, Shnek ZM, Stewart DE. Prospective Examination of Anxiety Persistence and Its Relationship to Cardiac Symptoms and Recurrent Cardiac Events [Internet]. Bd. 73, Psychotherapy and Psychosomatics. 2004. S. 344–52.

Gram J, Jespersen J. A selective depression of tissue plasminogen activator (t-PA) activity in euglobulins characterises a risk group among survivors of acute myocardial infarction. Thromb Haemost. 7. April 1987;57(2):137–9.

Gudbjartsson DF, Thorgeirsson G, Sulem P, Helgadottir A, Gylfason A, Saemundsdottir J, et al. Lipoprotein(a) Concentration and Risks of Cardiovascular Disease and Diabetes. J Am Coll Cardiol. 17. Dezember 2019;74(24):2982–94.

Gurbel PA, Antonino MJ, Tantry US. Recent developments in clopidogrel pharmacology and their relation to clinical outcomes. Expert Opin Drug Metab Toxicol. August 2009;5(8):989–1004.

Hamsten A, Eriksson P. Fibrinolysis and atherosclerosis. Baillieres Clin Haematol. Juni 1995;8(2):345–63.

Hamsten A, de Faire U, Walldius G, Dahlén G, Szamosi A, Landou C, et al. Plasminogen activator inhibitor in plasma: risk factor for recurrent myocardial infarction. Lancet. 4. Juli 1987;2(8549):3–9.

Hanssen TA, Nordrehaug JE, Eide GE, Bjelland I, Rokne B. Anxiety and depression after acute myocardial infarction: an 18-month follow-up study with repeated measures and comparison with a reference population [Internet]. Bd. 16, European Journal of Cardiovascular Prevention & Rehabilitation. 2009. S. 651–9.

Happonen P, Voutilainen S, Salonen JT. Coffee Drinking Is Dose-Dependently Related to the Risk of Acute Coronary Events in Middle-Aged Men [Internet]. Bd. 134, The Journal of Nutrition. 2004. S. 2381–6. Verfügbar unter: http://dx.doi.org/10.1093/jn/134.9.2381

Hemingway H. Progress Against Heart Disease. Bd. 330. London: BMJ Publishing Group Ltd; 2005. S. 677.

Herold G. Innere Medizin. Köln: Herold: 237-240; 2017.

Herrmann C. International experiences with the Hospital Anxiety and Depression Scale-A review of validation data and clinical results [Internet]. Bd. 42, Journal of Psychosomatic Research. 1997. S. 17–41.

Herrmann C, Brand-Driehorst S, Buss U, Rüger U. Effects of anxiety and depression on 5-year mortality in 5057 patients referred for exercise testing [Internet]. Bd. 48, Journal of Psychosomatic Research. 2000. S. 455–62.

Herrmann-Lingen C, Buss U. Anxiety and Depression in Patients With Coronary Heart Disease. Contributions toward evidence-based psychocardiology: A systematic review of

the literature. 2007;125–57.

Herrmann-Lingen C, Buss U, Snaith R. Hospital Anxiety and Depression Scale Deutsche Version. 1. Aufl. Huber; 1995a.

Herrmann-Lingen C, Buss U, Snaith R. Hospital Anxiety and Depression Scale Deutsche Version. 1. Aufl. Huber; 1995b.

Hevey D, McGee HM, Fitzgerald D, Horgan JH. Acute psychological stress decreases plasma tissue plasminogen activator (tPA) and tissue plasminogen activator/plasminogen activator inhibitor-1 (tPA/PAI-1) complexes in cardiac patients [Internet]. Bd. 83, European Journal of Applied Physiology. 2000. S. 344–8.

Hill AM, Stewart PW, Fung MK, Kris-Etherton PM, Ginsberg HN, Tracy RP, et al. Monthly haemostatic factor variability in women and men. Eur J Clin Invest. 2014;44(3):309–18.

Holt RIG, Phillips DIW, Jameson KA, Cooper C, Dennison EM, Peveler RC. The relationship between depression, anxiety and cardiovascular disease: Findings from the Hertfordshire Cohort Study [Internet]. Bd. 150, Journal of Affective Disorders. 2013. S. 84–90.

Hovaldt HB, Andersen I, Sandager M, Sperling C, Frederiksen K, Bidstrup PE, et al. The role of social position in anxiety and depressive symptoms among Danish cancer survivors. Acta Oncol . 2015;54(5):693–703.

Howren MB, Lamkin DM, Suls J. Associations of depression with C-reactive protein, IL-1, and IL-6: a meta-analysis. Psychosom Med. 2009;71(2):171–86.

Hummel J, Weisbrod C, Bösch L, Himpler K, Böhm G, Diener S, et al. [Acute illness and depression in the elderly and the influence of cognitive impairment : AIDE-cog trial]. Z Gerontol Geriatr. Januar 2012;45(1):34–9.

IGES Institut. Psychreport [Internet]. DAK-Gesundheit. 2021 [zitiert 2022]. Verfügbar unter: https://www.dak.de/dak/bundesthemen/psychreport-2429400.html#/

Jacobi F, Wittchen HU, Holting C, Höfler M, Pfister H, Müller N, et al. Prevalence,

co-morbidity and correlates of mental disorders in the general population: results from the German Health Interview and Examination Survey (GHS). Psychol Med. Mai 2004;34(4):597–611.

James SL, Abate D, Abate KH, Abay SM, Abbafati C, Abbasi N, et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. Lancet. 10. November 2018;392(10159):1789–858.

Jan KM, Chien S, Bigger JT Jr. Observations on blood viscosity changes after acute myocardial infarction. Circulation. Juni 1975;51(6):1079–84.

Janssen I, Landay AL, Ruppert K, Powell LH. Moderate wine consumption is associated with lower hemostatic and inflammatory risk factors over 8 years: The study of women's health across the nation (SWAN) [Internet]. Bd. 2, Nutrition and Aging. 2014. S. 91–9.

Janszky I, Ahnve S, Lundberg I, Hemmingsson T. Early-onset depression, anxiety, and risk of subsequent coronary heart disease: 37-year follow-up of 49,321 young Swedish men. J Am Coll Cardiol. 29. Juni 2010;56(1):31–7.

Jiang W, Krishnan RRK, O??Connor CM. Depression and Heart Disease [Internet]. Bd. 16, CNS Drugs. 2002. S. 111–27.

Johnson ED, Schell JC, Rodgers GM. The D-dimer assay. Am J Hematol. Juli 2019;94(7):833–9.

de Jonge P, Mangano D, Whooley MA. Differential association of cognitive and somatic depressive symptoms with heart rate variability in patients with stable coronary heart disease: findings from the Heart and Soul Study. Psychosom Med. November 2007;69(8):735–9.

Joseph P, Leong D, McKee M, Anand SS, Schwalm JD, Teo K, et al. Reducing the Global Burden of Cardiovascular Disease, Part 1: The Epidemiology and Risk Factors. Circ Res. 1. September 2017;121(6):677–94.

Kadir R, Sabin C, Owens D, Lee C, Economides D. Variations in Coagulation Factors in Women: Effects of Age, Ethnicity, Menstrual Cycle and Combined Oral Contraceptive [Internet]. Bd. 82, Thrombosis and Haemostasis. 1999. S. 1456–61.

Kaestner F, Hettich M, Peters M, Sibrowski W, Hetzel G, Ponath G, et al. Different activation patterns of proinflammatory cytokines in melancholic and non-melancholic major depression are associated with HPA axis activity [Internet]. Bd. 87, Journal of Affective Disorders. 2005. S. 305–11.

von Känel R. Acute mental stress and hemostasis: When physiology becomes vascular harm. Thromb Res. Februar 2015;135 Suppl 1:S52–5.

von Känel R, Dimsdale JE. Fibrin D-dimer: a marker of psychosocial distress and its implications for research in stress-related coronary artery disease. Clin Cardiol. April 2003;26(4):164–8.

von Känel R, Dimsdale JE, Patterson TL, Grant I. Acute procoagulant stress response as a dynamic measure of allostatic load in Alzheimer caregivers. Ann Behav Med. August 2003;26(1):42–8.

Känel R von, von Känel R. Veränderungen der Blutgerinnung bei Stress und Depression – von der Evolution zur Genregulation [Internet]. Bd. 60, Therapeutische Umschau. 2003. S. 682–8.

Känel R von, von Känel R, Dimsdale JE, Patterson TL, Grant I. Association of Negative Life Event Stress With Coagulation Activity in Elderly Alzheimer Caregivers [Internet]. Bd. 65, Psychosomatic Medicine. 2003. S. 145–50.

Känel R von, von Känel R, Kudielka BM, Haeberli A, Stutz M, Fischer JE, et al. Prothrombotic changes with acute psychological stress: Combined effect of hemoconcentration and genuine coagulation activation [Internet]. Bd. 123, Thrombosis Research. 2009. S. 622–30.

Känel R von, von Känel R, Kudielka BM, Schulze R, Gander ML, Fischer JE. Hypercoagulability in Working Men and Women with High Levels of Panic-Like Anxiety

[Internet]. Bd. 73, Psychotherapy and Psychosomatics. 2004. S. 353–60.

von Känel R, Mills PJ, Fainman C, Dimsdale JE. Effects of psychological stress and psychiatric disorders on blood coagulation and fibrinolysis: a biobehavioral pathway to coronary artery disease? Psychosom Med. Juli 2001;63(4):531–44.

von Känel R, Preckel D, Zgraggen L, Mischler K, Kudielka BM, Haeberli A, et al. The effect of natural habituation on coagulation responses to acute mental stress and recovery in men. Thromb Haemost. Dezember 2004;92(6):1327–35.

Kannel WB, Wolf PA, Castelli WP, D'Agostino RB. Fibrinogen and risk of cardiovascular disease. The Framingham Study. JAMA. 4. September 1987;258(9):1183–6.

Kaplan GA, Keil JE. Socioeconomic factors and cardiovascular disease: a review of the literature. Circulation. Oktober 1993;88(4 Pt 1):1973–98.

Kaptoge S, Thompson SG, Danesh J, Emerging Risk Factors Collaboration. C-reactive protein, fibrinogen, and cardiovascular risk. N Engl J Med. 3. Januar 2013;368(1):85–6.

Kasper S, Volz HP. Psychiatrie und Psychotherapie kompakt, 3. überarb. Auflage. Stuttgart: Thieme; 2014: 136-162.

Katerndahl DA. The Association Between Panic Disorder and Coronary Artery Disease Among Primary Care Patients Presenting With Chest Pain [Internet]. Bd. 10, The Primary Care Companion to The Journal of Clinical Psychiatry. 2008. S. 276–85.

Kawachi I, Colditz GA, Ascherio A, Rimm EB, Giovannucci E, Stampfer MJ, et al. A prospective study of social networks in relation to total mortality and cardiovascular disease in men in the USA [Internet]. Bd. 50, Journal of Epidemiology & Community Health. 1996. S. 245–51.

Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Merikangas KR, Walters EE. Lifetime Prevalence and Age-of-Onset Distributions of DSM-IV Disorders in the National Comorbidity Survey Replication [Internet]. Bd. 62, Archives of General Psychiatry. 2005. S. 593.

Kitzlerová E, Anders M. The role of some new factors in the pathophysiology of depression and cardiovascular disease: overview of recent research. Neuro Endocrinol Lett. Dezember 2007;28(6):832–40.

Kivimäki M, Nyberg ST, David Batty G, Fransson EI, Heikkilä K, Alfredsson L, et al. Job strain as a risk factor for coronary heart disease: a collaborative meta-analysis of individual participant data [Internet]. Bd. 380, The Lancet. 2012. S. 1491–7.

Kivimäki M, Virtanen M, Elovainio M, Kouvonen A, Väänänen A, Vahtera J. Work stress in the etiology of coronary heart disease—a meta-analysis [Internet]. Bd. 32, Scandinavian Journal of Work, Environment & Health. 2006. S. 431–42.

Kohler HP, Grant PJ. Plasminogen-activator inhibitor type 1 and coronary artery disease. N Engl J Med. 15. Juni 2000;342(24):1792–801.

Kok RM, Reynolds CF 3rd. Management of Depression in Older Adults: A Review. JAMA. 23. Mai 2017;317(20):2114–22.

Kollia N, Panagiotakos DB, Georgousopoulou E, Chrysohoou C, Tousoulis D, Stefanadis C, et al. Exploring the association between low socioeconomic status and cardiovascular disease risk in healthy Greeks, in the years of financial crisis (2002-2012): The ATTICA study. Int J Cardiol. 15. November 2016;223:758–63.

Kop WJ. Chronic and Acute Psychological Risk Factors for Clinical Manifestations of Coronary Artery Disease [Internet]. Bd. 61, Psychosomatic Medicine. 1999. S. 476–87.

Kop WJ, van den Broek KC, DeFilippi CR, Christenson RH, Seliger SL, Gottdiener JS. Combined predictive value of depression and b-type natriuretic peptide for mortality in heart failure patients: The cardiovascular health study. J Am Coll Cardiol. März 2010;55(10):A28.E272.

Kop WJ, Gottdiener JS, Tangen CM, Fried LP, McBurnie MA, Walston J, et al. Inflammation and coagulation factors in persons > 65 years of age with symptoms of depression but without evidence of myocardial ischemia. Am J Cardiol. 15. Februar

2002;89(4):419–24.

Kubzansky LD, Cole SR, Kawachi I, Vokonas P, Sparrow D. Shared and unique contributions of anger, anxiety, and depression to coronary heart disease: A prospective study in the normative aging study [Internet]. Bd. 31, Annals of Behavioral Medicine. 2006. S. 21–9.

Kudriashova OI, Zateĭshchikov DA, Barinov VG, Privalov DV, Tsimbalova TE, Zateĭshchikova AA, et al. [Gender differences in the state of the system of hemostasis in patients with ischemic heart disease]. Kardiologiia. 2002;42(5):29–33.

Kullo IJ, Ballantyne CM. Conditional risk factors for atherosclerosis. Mayo Clin Proc. Februar 2005;80(2):219–30.

Kupper N, Denollet J. Type D Personality as a Risk Factor in Coronary Heart Disease: a Review of Current Evidence [Internet]. Bd. 20, Current Cardiology Reports. 2018.

Kurne A, Ertugrul A, Elif Anıl Yağcıoğlu A, Yazıcı KM. Venous thromboembolism and escitalopram [Internet]. Bd. 26, General Hospital Psychiatry. 2004. S. 481–3. Verfügbar unter: http://dx.doi.org/10.1016/j.genhosppsych.2004.06.003

Kurtul A, Elcik D. Procalcitonin is an independent predictor for coronary atherosclerotic burden in patients with stable coronary artery disease [Internet]. Bd. 236, International Journal of Cardiology. 2017. S. 61–4.

Laghrissi-Thode F, Wagner WR, Pollock BG, Johnson PC, Finkel MS. Elevated platelet factor 4 and beta-thromboglobulin plasma levels in depressed patients with ischemic heart disease. Biol Psychiatry. 15. August 1997;42(4):290–5.

Lahlou-Laforet K, Alhenc-Gelas M, Pornin M, Bydlowski S, Seigneur E, Benetos A, et al. Relation of depressive mood to plasminogen activator inhibitor, tissue plasminogen activator, and fibrinogen levels in patients with versus without coronary heart disease. Am J Cardiol. 1. Mai 2006;97(9):1287–91.

Lamers F, van Oppen P, Comijs HC, Smit JH, Spinhoven P, van Balkom AJLM, et al.

Comorbidity Patterns of Anxiety and Depressive Disorders in a Large Cohort Study [Internet]. Bd. 72, The Journal of Clinical Psychiatry. 2011. S. 341–8.

Larsen KK. Depression following myocardial infarction--an overseen complication with prognostic importance. Dan Med J. August 2013;60(8):B4689.

Lauderdale SA, Sheikh JI. Anxiety disorders in older adults. Clin Geriatr Med. November 2003;19(4):721–41.

Lee KW, Lip GYH. Effects of Lifestyle on Hemostasis, Fibrinolysis, and Platelet Reactivity [Internet]. Bd. 163, Archives of Internal Medicine. 2003. S. 2368.

Lee S, Colditz GA, Berkman LF, Kawachi I. Caregiving and risk of coronary heart disease in U.S. women [Internet]. Bd. 24, American Journal of Preventive Medicine. 2003. S. 113–9.

Leor J, Kloner RA, The Investigators. The Northridge earthquake as a trigger for acute myocardial infarction [Internet]. Bd. 77, The American Journal of Cardiology. 1996. S. 1230–2.

Lespérance F, Frasure-Smith N, Juneau M, Théroux P. Depression and 1-Year Prognosis in Unstable Angina [Internet]. Bd. 160, Archives of Internal Medicine. 2000. S. 1354.

Lett HS, Blumenthal JA, Babyak MA, Sherwood A, Strauman T, Robins C, et al. Depression as a Risk Factor for Coronary Artery Disease: Evidence, Mechanisms, and Treatment [Internet]. Bd. 66, Psychosomatic Medicine. 2004. S. 305–15.

Lichtman JH, Thomas Bigger J, Blumenthal JA, Frasure-Smith N, Kaufmann PG, Lespérance F, et al. Depression and Coronary Heart Disease: Recommendations for Screening, Referral, and Treatment [Internet]. Bd. 7, FOCUS. 2009. S. 406–13.

Lijnen HR. Elements of the fibrinolytic system. Ann N Y Acad Sci. 2001;936:226–36.

Lippi G, Franchini M, Favaloro EJ, Targher G. Moderate red wine consumption and cardiovascular disease risk: beyond the „French paradox“. Semin Thromb Hemost.

Februar 2010;36(1):59–70.

Lopez-Vilchez I, Jerez-Dolz D, Diaz-Ricart M, Navarro V, Zafar MU, Zamorano-Leon J, et al. Escitalopram Impairs Thrombin-Induced Platelet Response, Cytoskeletal Assembly and Activation of Associated Signalling Pathways. Thromb Haemost. Dezember 2017;117(12):2312–21.

Lowe G, Rumley A. The relevance of coagulation in cardiovascular disease: what do the biomarkers tell us? Thromb Haemost. November 2014;112(5):860–7.

Luppa M, Sikorski C, Luck T, Ehreke L, Konnopka A, Wiese B, et al. Age- and gender-specific prevalence of depression in latest-life--systematic review and meta-analysis. J Affect Disord. Februar 2012;136(3):212–21.

Malan L, Mashele N, Malan NT, Harvey BH, Potgieter JC, Van Rooyen JM. Depression Symptoms Facilitated Fibrinolytic Dysregulation and Future Coronary Artery Disease Risk in a Black Male Cohort: The Sympathetic Activity and Ambulatory Blood Pressure in Africans Study. J Cardiovasc Nurs. 2017;32(4):401–8.

Mal K, Awan I, Ram J, Shaukat F. Depression and Anxiety as a Risk Factor for Myocardial Infarction [Internet]. Cureus. 2019.

Manderbacka K. Are there socioeconomic differences in myocardial infarction event rates and fatality among patients with angina pectoris? [Internet]. Bd. 60, Journal of Epidemiology & Community Health. 2006. S. 442–7.

Markovitz JH, Matthews KA. Platelets and coronary heart disease: potential psychophysiologic mechanisms. Psychosom Med. 1991;53(6):643–68.

Marmot MG. Status Syndrome [Internet]. Bd. 295, JAMA. 2006. S. 1304.

Marumo M, Ekawa K, Ebara S, Wakabayashi I. Inverse association between habitual alcohol drinking and d-dimer in patients with type 2 diabetes mellitus. Alcohol. März 2020;83:99–103.

McCaffery JM, Frasure-Smith N, Dubé MP, Théroux P, Rouleau GA, Duan Q, et al.

Common Genetic Vulnerability to Depressive Symptoms and Coronary Artery Disease: A Review and Development of Candidate Genes Related to Inflammation and Serotonin. Psychosom Med. 2006;68(2):187.

McGee RE, Thompson NJ. Unemployment and depression among emerging adults in 12 states, Behavioral Risk Factor Surveillance System, 2010. Prev Chronic Dis. 19. März 2015;12:E38.

Meade T. Fibrinolytic activity, clotting factors, and long-term incidence of ischaemic heart disease in the Northwick Park Heart Study [Internet]. Bd. 342, The Lancet. 1993. S. 1076–9.

Meade TW, Cooper JA, Chakrabarti R, Miller GJ, Stirling Y, Howarth DJ. Fibrinolytic activity and clotting factors in ischaemic heart disease in women. BMJ. 22. Juni 1996;312(7046):1581.

Meijer A, Conradi HJ, Bos EH, Thombs BD, van Melle JP, de Jonge P. Prognostic association of depression following myocardial infarction with mortality and cardiovascular events: a meta-analysis of 25 years of research [Internet]. Bd. 33, General Hospital Psychiatry. 2011. S. 203–16.

van Melle JP, de Jonge P, Spijkerman TA, Tijssen JGP, Ormel J, van Veldhuisen DJ, et al. Prognostic Association of Depression Following Myocardial Infarction With Mortality and Cardiovascular Events: A Meta-analysis [Internet]. Bd. 66, Psychosomatic Medicine. 2004. S. 814–22.

Meng X, D'Arcy C. Common and unique risk factors and comorbidity for 12-month mood and anxiety disorders among Canadians. Can J Psychiatry. August 2012;57(8):479–87.

Mertens I, Van Gaal LF. Obesity, haemostasis and the fibrinolytic system. Obes Rev. Mai 2002;3(2):85–101.

Michalska M, Iwan-Ziętek I, Gniłka W, Dąbrowiecki S, Góralczyk B, Góralczyk K, et al. PAI-1 and α2-AP in patients with morbid obesity. Adv Clin Exp Med. November

2013;22(6):801–7.

Möller HJ, Laux G, Deister A. Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie. 6. Auflage. Stuttgart: Thieme (Duale Reihe); 2015: 93-94.

Möller HJ, Laux G, Deister A. Duale Reihe Psychiatrie und Psychotherapie. Georg Thieme Verlag; 2009.

Monroe D, Hoffman M. A Cell-based Model of Hemostasis [Internet]. Bd. 85, Thrombosis and Haemostasis. 2001. S. 958–65.

Monroe DM, Hoffman M. What Does It Take to Make the Perfect Clot? [Internet]. Bd. 26, Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. 2006. S. 41–8.

Monroe DM, Hoffman M, Roberts HR. Platelets and Thrombin Generation [Internet]. Bd. 22, Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. 2002. S. 1381–9.

Moser DK, Dracup K, Evangelista LS, Zambroski CH, Lennie TA, Chung ML, et al. Comparison of prevalence of symptoms of depression, anxiety, and hostility in elderly patients with heart failure, myocardial infarction, and a coronary artery bypass graft [Internet]. Bd. 39, Heart & Lung. 2010. S. 378–85.

Moss AJ, Goldstein RE, Marder VJ, Sparks CE, Oakes D, Greenberg H, et al. Thrombogenic Factors and Recurrent Coronary Events [Internet]. Bd. 99, Circulation. 1999. S. 2517–22.

Muhammad I, He HG, Koh K, Thompson DR, Kowitlawakul Y, Wang W. Health-related quality of life and its predictors among outpatients with coronary heart disease in Singapore. Appl Nurs Res. August 2014;27(3):175–80.

Mukamal KJ, Jadhav PP, D'Agostino RB, Massaro JM, Mittleman MA, Lipinska I, et al. Alcohol consumption and hemostatic factors: analysis of the Framingham Offspring cohort. Circulation. 18. September 2001;104(12):1367–73.

Murphy B, Le Grande M, Alvarenga M, Worcester M, Jackson A. Anxiety and Depression After a Cardiac Event: Prevalence and Predictors [Internet]. Bd. 10,

Frontiers in Psychology. 2020.

Musselman DL, Evans DL, Nemeroff CB. The Relationship of Depression to Cardiovascular Disease [Internet]. Bd. 55, Archives of General Psychiatry. 1998. S. 580.

Musselman DL, Nemeroff CB. Depression really does hurt your heart: stress, depression, and cardiovascular disease. Prog Brain Res. 2000;122:43–59.

Ndrepepa G, Braun S, Tada T, King L, Cassese S, Fusaro M, et al. Comparative prognostic value of C-reactive protein & fibrinogen in patients with coronary artery disease. Indian J Med Res. September 2014;140(3):392–400.

Nezafati MH, Eshraghi A, Vojdanparast M, Abtahi S, Nezafati P. Selective serotonin reuptake inhibitors and cardiovascular events: A systematic review. J Res Med Sci. 1. September 2016;21:66.

Nicholson A, Kuper H, Hemingway H. 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 [Internet]. Bd. 27, European Heart Journal. 2006. S. 2763–74.

Ogston D, Mcdonald GA, Fullerton HW. THE INFLUENCE OF ANXIETY IN TESTS OF BLOOD COAGULABILITY AND FIBRINOLYTIC ACTIVITY [Internet]. Bd. 280, The Lancet. 1962. S. 521–3.

Orth-Gomér K, Wamala SP, Horsten M, Schenck-Gustafsson K, Schneiderman N, Mittleman MA. Marital Stress Worsens Prognosis in Women With Coronary Heart Disease [Internet]. Bd. 284, JAMA. 2000. S. 3008.

Otte C, Hart S, Neylan TC, Marmar CR, Yaffe K, Mohr DC. A meta-analysis of cortisol response to challenge in human aging: importance of gender. Psychoneuroendocrinology. Januar 2005;30(1):80–91.

Pająk A, Jankowski P, Kotseva K, Heidrich J, de Smedt D, De Bacquer D. Depression, anxiety, and risk factor control in patients after hospitalization for coronary heart disease:

the EUROASPIRE III Study [Internet]. Bd. 20, European Journal of Preventive Cardiology. 2013. S. 331–40.

Pasten C, Grenett H. [Wine, fibrinolysis and health]. Rev Med Chil. August 2006;134(8):1040–8.

Paykel ES, Brugha T, Fryers T. Size and burden of depressive disorders in Europe [Internet]. Bd. 15, European Neuropsychopharmacology. 2005. S. 411–23. Verfügbar unter: http://dx.doi.org/10.1016/j.euroneuro.2005.04.008

Peng HY, Man CF, Xu J, Fan Y. Elevated homocysteine levels and risk of cardiovascular and all-cause mortality: a meta-analysis of prospective studies [Internet]. Bd. 16, Journal of Zhejiang University-SCIENCE B. 2015. S. 78–86.

Penninx BWJH. Depression and cardiovascular disease: Epidemiological evidence on their linking mechanisms [Internet]. Bd. 74, Neuroscience & Biobehavioral Reviews. 2017. S. 277–86.

Perneby C, Wallén H, Hofman-Bang C, Tornvall P, Ivert T, Li N, et al. Effect of clopidogrel treatment on stress-induced platelet activation and myocardial ischemia in aspirin-treated patients with stable coronary artery disease [Internet]. Bd. 98, Thrombosis and Haemostasis. 2007. S. 1316–22.

Petermann F. Hospital Anxiety and Depression Scale, Deutsche Version (HADS-D) [Internet]. Bd. 59, Zeitschrift für Psychiatrie, Psychologie und Psychotherapie. 2011. S. 251–3.

Pitsavos C, Panagiotakos DB, Papageorgiou C, Tsetsekou E, Soldatos C, Stefanadis C. Anxiety in relation to inflammation and coagulation markers, among healthy adults: The ATTICA Study [Internet]. Bd. 185, Atherosclerosis. 2006. S. 320–6. Verfügbar unter: http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2005.06.001

Pötzsch B, Madlener K. Hämostaseologie: Grundlagen, Diagnostik und Therapie. Springer-Verlag; 2010.

Preckel D, von Känel R. Regulation of Hemostasis by the Sympathetic Nervous System: Any Contribution to Coronary Artery Disease? [Internet]. Bd. 4, Heart Drug. 2004. S. 123–30.

Preckel D, Zgraggen L, Mischler K, Kudielka B, Haeberli A, Fischer J, et al. The effect of natural habituation on coagulation responses to acute mental stress and recovery in men [Internet]. Bd. 92, Thrombosis and Haemostasis. 2004. S. 1327–35.

Preissner KT. Regulation der plasmatischen Gerinnungskaskade [Internet]. Hämostaseologie. 2010. S. 123–7.

Préville M, Boyer R, Vasiliadis HM, Grenier S, Voyer P, Hudon C, et al. One-year incidence of psychiatric disorders in Quebec's older adult population. Can J Psychiatry. Juli 2010;55(7):449–57.

Radloff LS. The use of the Center for Epidemiologic Studies Depression Scale in adolescents and young adults. J Youth Adolesc. April 1991;20(2):149–66.

Räikkönen K, Lassila R, Keltikangas-Järvinen L, Hautanen A. Association of chronic stress with plasminogen activator inhibitor-1 in healthy middle-aged men. Arterioscler Thromb Vasc Biol. März 1996;16(3):363–7.

Ridker PM. Evaluating novel cardiovascular risk factors: can we better predict heart attacks? Ann Intern Med. 1. Juni 1999;130(11):933–7.

Ridker PM. C-Reactive Protein and the Prediction of Cardiovascular Events Among Those at Intermediate Risk [Internet]. Bd. 49, Journal of the American College of Cardiology. 2007. S. 2129–38.

Ridker PM, Vaughan DE, Manson J, Hennekens C, Stampfer M. Endogenous tissue-type plasminogen activator and risk of myocardial infarction [Internet]. Bd. 341, The Lancet. 1993. S. 1165–8.

Riess H. Blutgerinnung [Internet]. sciencedirect.com. Hämorrhagische Diathesen. In: Klinikleitfaden Hämatologie Onkologie, 1. Aufl. 2018; 2018 [zitiert 9. Dezember 2021].

Riess H, Hiller E. Hämorrhagische Diathesen [Internet]. Klinikleitfaden Hämatologie Onkologie. 2018. S. 551–78.

Roest AM, Martens EJ, Denollet J, de Jonge P. Prognostic Association of Anxiety Post Myocardial Infarction With Mortality and New Cardiac Events: A Meta-Analysis [Internet]. Bd. 72, Psychosomatic Medicine. 2010a. S. 563–9.

Roest AM, Martens EJ, de Jonge P, Denollet J. Anxiety and Risk of Incident Coronary Heart Disease [Internet]. Bd. 56, Journal of the American College of Cardiology. 2010b. S. 38–46.

Rose G, Marmot MG. Social class and coronary heart disease. Br Heart J. Januar 1981;45(1):13–9.

Rosengren A. Coronary disease in relation to social support and social class in Swedish men A 15 year follow-up in the study of men born in 1933 [Internet]. Bd. 25, European Heart Journal. 2004. S. 56–63.

Rosengren A, Hawken S, Ôunpuu S, Sliwa K, Zubaid M, Almahmeed WA, et al. Association of psychosocial risk factors with risk of acute myocardial infarction in 11 119 cases and 13 648 controls from 52 countries (the INTERHEART study): case-control study [Internet]. Bd. 364, The Lancet. 2004. S. 953–62.

Rudisch B, Nemeroff CB. Epidemiology of comorbid coronary artery disease and depression [Internet]. Bd. 54, Biological Psychiatry. 2003. S. 227–40. Verfügbar unter: http://dx.doi.org/10.1016/s0006-3223(03)00587-0

Rugulies R. Depression as a predictor for coronary heart disease [Internet]. Bd. 23, American Journal of Preventive Medicine. 2002. S. 51–61.

Rumley A, Lowe G. The relevance of coagulation in cardiovascular disease: what do the biomarkers tell us? [Internet]. Bd. 112, Thrombosis and Haemostasis. 2014. S. 860–7.

Saito I. Nontraditional Risk Factors for Coronary Heart Disease Incidence among Persons with Diabetes: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study

[Internet]. Bd. 133, Annals of Internal Medicine. 2000. S. 81.

Salomaa V, Niemelä M, Miettinen H, Ketonen M, Immonen-Räihä P, Koskinen S, et al. Relationship of Socioeconomic Status to the Incidence and Prehospital, 28-Day, and 1-Year Mortality Rates of Acute Coronary Events in the FINMONICA Myocardial Infarction Register Study [Internet]. Bd. 101, Circulation. 2000. S. 1913–8.

Sauer WH, Berlin JA, Kimmel SE. Selective Serotonin Reuptake Inhibitors and Myocardial Infarction [Internet]. Bd. 104, Circulation. 2001. S. 1894–8.

Schlienger RG, Meier CR. Effect of selective serotonin reuptake inhibitors on platelet activation: can they prevent acute myocardial infarction? Am J Cardiovasc Drugs. 2003;3(3):149–62.

Schmidt RF, Lang F, Thews G. Blut und immunabwehr. Physiologie des Menschen, Springer, Heidelberg. 2004;510–50.

Schroeder V, Borner U, Gutknecht S, Schmid JP, Saner H, Kohler HP. Relation of depression to various markers of coagulation and fibrinolysis in patients with and without coronary artery disease [Internet]. Bd. 14, European Journal of Cardiovascular Prevention & Rehabilitation. 2007. S. 782–7.

Serebruany VL, Glassman AH, Malinin AI, Sane DC, Finkel MS, Krishnan RR, et al. Enhanced platelet/endothelial activation in depressed patients with acute coronary syndromes [Internet]. Bd. 14, Blood Coagulation & Fibrinolysis. 2003. S. 563–7.

Shahid A, Wilkinson K, Marcu S, Shapiro CM. STOP, THAT and One Hundred Other Sleep Scales. New York: Springer Science & Business Media; 2012.

Shah SU, White A, White S, Littler WA. Heart and mind: (1) relationship between cardiovascular and psychiatric conditions. Postgrad Med J. Dezember 2004;80(950):683–9.

Sher Y, Lolak S, Maldonado JR. The Impact of Depression in Heart Disease [Internet]. Bd. 12, Current Psychiatry Reports. 2010. S. 255–64.

Skop BP, Brown TM. Potential Vascular and Bleeding Complications of Treatment With Selective Serotonin Reuptake Inhibitors [Internet]. Bd. 37, Psychosomatics. 1996. S. 12–6.

Smith NL, Huffman JE, Strachan DP, Huang J, Dehghan A, Trompet S, et al. Genetic Predictors of Fibrin D-Dimer Levels in Healthy Adults [Internet]. Bd. 123, Circulation. 2011. S. 1864–72.

Snaith R, Zigmont AS. HADS-D - Hospital anxiety and depression scale: deutsche Version ; ein Fragebogen zur Erfassung von Angst und Depressivität in der somatischen Medizin ; Testdokumentation und Handanweisung. 1995.

Somers JM, Goldner EM, Waraich P, Hsu L. Prevalence and Incidence Studies of Anxiety Disorders: A Systematic Review of the Literature [Internet]. Bd. 51, The Canadian Journal of Psychiatry. 2006. S. 100–13.

Sørensen C, Friis-Hasché E, Haghfelt T, Bech P. Postmyocardial infarction mortality in relation to depression: a systematic critical review. Psychother Psychosom. 2005;74(2):69–80.

Stegnar M, Vene N, Bozic M. Do Haemostasis Activation Markers that Predict Cardiovascular Disease Exist? [Internet]. Bd. 33, Pathophysiology of Haemostasis and Thrombosis. 2003. S. 302–8.

Stein DJ, Scott KM, de Jonge P, Kessler RC. Epidemiology of anxiety disorders: from surveys to nosology and back. Dialogues Clin Neurosci. Juni 2017;19(2):127–36.

Steptoe A, Kunz-Ebrecht S, Owen N, Feldman PJ, Rumley A, Lowe GDO, et al. Influence of Socioeconomic Status and Job Control on Plasma Fibrinogen Responses to Acute Mental Stress [Internet]. Bd. 65, Psychosomatic Medicine. 2003. S. 137–44.

Stewart LC, Langtry JAA. Clopidogrel: mechanisms of action and review of the evidence relating to use during skin surgery procedures. Clin Exp Dermatol. Juni 2010;35(4):341–5.

Strik JJMH, Jacqueline J M, Lousberg R, Cheriex EC, Honig A. One year cumulative incidence of depression following myocardial infarction and impact on cardiac outcome [Internet]. Bd. 56, Journal of Psychosomatic Research. 2004. S. 59–66.

Sundell IB, Birgitta Sundell I, Nilsson TK, Rånby M, Hallmans G, Hellsten G. Fibrinolytic variables are related to age, sex, blood pressure, and body build measurements: A cross-sectional study in Norsjö, Sweden [Internet]. Bd. 42, Journal of Clinical Epidemiology. 1989. S. 719–23.

Surtees PG, Wainwright NWJ, Luben RN, Wareham NJ, Bingham SA, Khaw KT. Depression and Ischemic Heart Disease Mortality: Evidence From the EPIC-Norfolk United Kingdom Prospective Cohort Study [Internet]. Bd. 165, American Journal of Psychiatry. 2008. S. 515–23.

Suthahar N, Lau ES, Blaha MJ, Paniagua SM, Larson MG, Psaty BM, et al. Sex-Specific Associations of Cardiovascular Risk Factors and Biomarkers With Incident Heart Failure. J Am Coll Cardiol. 22. September 2020;76(12):1455–65.

Task Force Members, Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. Eur Heart J. Oktober 2013;34(38):2949–3003.

Taylor R, Lin S, Linhart C, Morrell S. Overview of trends in cardiovascular and diabetes risk factors in Fiji. Ann Hum Biol. Mai 2018;45(3):188–201.

Theorell T, Karasek RA. Current issues relating to psychosocial job strain and cardiovascular disease research. J Occup Health Psychol. Januar 1996;1(1):9–26.

Thögersen AM, Jansson JH, Boman K, Nilsson TK, Weinehall L, Huhtasaari F, et al. High Plasminogen Activator Inhibitor and Tissue Plasminogen Activator Levels in Plasma Precede a First Acute Myocardial Infarction in Both Men and Women. Circulation. 1998;98(21):2241–7.

Thompson SG, Kienast J, Pyke SD, Haverkate F, van de Loo JC. Hemostatic factors

and the risk of myocardial infarction or sudden death in patients with angina pectoris. European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study Group. N Engl J Med. 9. März 1995a;332(10):635–41.

Thompson SG, Kienast J, Pyke SDM, Haverkate F, van de Loo JCW. Hemostatic Factors and the Risk of Myocardial Infarction or Sudden Death in Patients with Angina Pectoris [Internet]. Bd. 332, New England Journal of Medicine. 1995b. S. 635–41.

Thygesen K, Joseph S, Bax J, Morrow DA, White HD, Jaffe A, et al. ESC Pocketguidelines 2018 The Executive Group on behalf of the Fourth Joint ESC/ACC/AHA/WHF Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction. In ESC; 2018.

Tita-Nwa F, Bos A, Adjei A, Ershler WB, Longo DL, Ferrucci L. Correlates of D-dimer in older persons. Aging Clin Exp Res. Februar 2010;22(1):20–3.

Trigg D, Wood M, Kouides P, Kadir R. Hormonal Influences on Hemostasis in Women [Internet]. Bd. 37, Seminars in Thrombosis and Hemostasis. 2011. S. 077–86.

Tsang A, Von Korff M, Lee S, Alonso J, Karam E, Angermeyer MC, et al. Common Chronic Pain Conditions in Developed and Developing Countries: Gender and Age Differences and Comorbidity With Depression-Anxiety Disorders [Internet]. Bd. 9, The Journal of Pain. 2008. S. 883–91.

Urano T, Cho M, Takahashi S, Sumiyoshi K, Nakamura M, Mori T, et al. Changes of parameters in fibrinolytic system caused by mental stress [Internet]. Bd. 60, Thrombosis Research. 1990. S. 501–7

Urano T, Suzuki Y, Iwaki T, Sano H, Honkura N, Castellino FJ. Recognition of Plasminogen Activator Inhibitor Type 1 as the Primary Regulator of Fibrinolysis. Curr Drug Targets. 2019;20(16):1695–701.

Urban D, Mayerl J, Wahl A. Regressionsanalyse bei fehlenden Variablenwerten (missing values): Imputation oder Nicht-Imputation? : eine Anleitung für die Regressionspraxis mit

SPSS [Internet]. Bd. 44. Universität Stuttgart; 2016 [zitiert 9. Dezember 2021]. S. 57.

Van As BAL, Imbimbo E, Franceschi A, Menesini E, Nocentini A. The longitudinal association between loneliness and depressive symptoms in the elderly: a systematic review. Int Psychogeriatr. 14. April 2021;1–13.

Verhovsek M, Douketis JD, Yi Q, Shrivastava S, Campbell Tait R, Baglin T, et al. Systematic Review: d-Dimer to Predict Recurrent Disease after Stopping Anticoagulant Therapy for Unprovoked Venous Thromboembolism [Internet]. Bd. 149, Annals of Internal Medicine. 2008. S. 481.

Vogelzangs N, Seldenrijk A, Beekman ATF, van Hout HPJ, de Jonge P, Brenda W J. Cardiovascular disease in persons with depressive and anxiety disorders [Internet]. Bd. 125, Journal of Affective Disorders. 2010. S. 241–8.

Vreeburg SA, Hoogendijk WJG, van Pelt J, Derijk RH, Verhagen JCM, van Dyck R, et al. Major depressive disorder and hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity: results from a large cohort study. Arch Gen Psychiatry. Juni 2009;66(6):617–26.

Vural M, Acer M, Akbaş B. The scores of Hamilton depression, anxiety, and panic agoraphobia rating scales in patients with acute coronary syndrome. Anadolu Kardiyol Derg. Februar 2008;8(1):43–7.

Wannamethee SG, Lowe GDO, Shaper AG, Rumley A, Lennon L, Whincup PH. Associations between cigarette smoking, pipe/cigar smoking, and smoking cessation, and haemostatic and inflammatory markers for cardiovascular disease. Eur Heart J. September 2005;26(17):1765–73.

Watkins LL, Blumenthal JA, Babyak MA, Davidson JRT, McCants CB, O'Connor C, et al. Phobic Anxiety and Increased Risk of Mortality in Coronary Heart Disease [Internet]. Bd. 72, Psychosomatic Medicine. 2010. S. 664–71.

Whooley MA. Depressive Symptoms, Health Behaviors, and Risk of Cardiovascular Events in Patients With Coronary Heart Disease [Internet]. Bd. 300, JAMA. 2008. S.

2379.

Willeit P, Thompson A, Aspelund T, Rumley A, Eiriksdottir G, Lowe G, et al. Hemostatic Factors and Risk of Coronary Heart Disease in General Populations: New Prospective Study and Updated Meta-Analyses [Internet]. Bd. 8, PLoS ONE. 2013. S. e55175.

Williams JE, Nieto FJ, Sanford CP, Tyroler HA. Effects of an angry temperament on coronary heart disease risk : The Atherosclerosis Risk in Communities Study. Am J Epidemiol. 1. August 2001;154(3):230–5.

Wiman B, Andersson T, Hallqvist J, Reuterwall C, Ahlbom A, deFaire U. Plasma Levels of Tissue Plasminogen Activator/Plasminogen Activator Inhibitor-1 Complex and von Willebrand Factor Are Significant Risk Markers for Recurrent Myocardial Infarction in the Stockholm Heart Epidemiology Program (SHEEP) Study [Internet]. Bd. 20, Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. 2000. S. 2019–23.

Win S, Parakh K, Eze-Nliam CM, Gottdiener JS, Kop WJ, Ziegelstein RC. Depressive symptoms, physical inactivity and risk of cardiovascular mortality in older adults: the Cardiovascular Health Study [Internet]. Bd. 97, Heart. 2011. S. 500–5.

Wittchen HU, Jacobi F, Klose M, Ryl L. Depressive Erkrankungen. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Heft 51. 2010;7.

Wittchen HU, Jacobi F, Rehm J, Gustavsson A, Svensson M, Jönsson B, et al. The size and burden of mental disorders and other disorders of the brain in Europe 2010 [Internet]. Bd. 21, European Neuropsychopharmacology. 2011. S. 655–79.

Wojta J, Kirchheimer JC, Peska MG, Binder BR. Effect of Caffein Ingestion on Plasma Fibrinolytic Potential [Internet]. Bd. 59, Thrombosis and Haemostasis. 1988. S. 337–8.

Womack CJ, Nagelkirk PR, Coughlin AM. Exercise-induced changes in coagulation and fibrinolysis in healthy populations and patients with cardiovascular disease. Sports Med. 2003;33(11):795–807.

Woodward M, Rumley A, Welsh P, Macmahon S, Lowe G. A comparison of the

associations between seven hemostatic or inflammatory variables and coronary heart disease [Internet]. Bd. 5, Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2007. S. 1795–800.

Wu Y, Zhu B, Chen Z, Duan J, Luo A, Yang L, et al. New Insights Into the Comorbidity of Coronary Heart Disease and Depression. Curr Probl Cardiol. März 2021;46(3):100413.

Yarnell JW, Sweetnam PM, Rumley A, Lowe GD. Lifestyle and hemostatic risk factors for ischemic heart disease : the Caerphilly Study. Arterioscler Thromb Vasc Biol. Januar 2000;20(1):271–9.

Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. Lancet. 2004;364(9438):937–52.

Zafar MU, Urooj Zafar M, Paz-Yepes M, Shimbo D, Vilahur G, Burg MM, et al. Anxiety is a better predictor of platelet reactivity in coronary artery disease patients than depression [Internet]. Bd. 31, European Heart Journal. 2010. S. 1573–82.

Ziegelstein RC. Acute emotional stress and cardiac arrhythmias. JAMA. 18. Juli 2007;298(3):324–9.

Zuelke AE, Luck T, Schroeter ML, Witte AV, Hinz A, Engel C, et al. The association between unemployment and depression-Results from the population-based LIFE-adult-study. J Affect Disord. 1. August 2018;235:399–406.