

Aus der Klinik für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie
(Prof. Dr. med. C. Herrmann-Lingen)
der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

Assoziation zwischen Angstsymptomen und der Serum-Konzentration von Endothelin-1 bei diastolischer Dysfunktion

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades
für Zahnheilkunde
der Medizinischen Fakultät der
Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von
Maren Susan Roggenthien
aus
Düsseldorf

Göttingen 2018

Dekan: Prof. Dr. rer. nat. H. K. Kroemer

Referent: Prof. Dr. mult. T. Meyer

Ko-Referent/in: Prof. Dr. R. Hilgers

Datum der mündlichen Prüfung: 20.08.2018

Hiermit erkläre ich, die Dissertation mit dem Titel "Assoziation zwischen Angstsymptomen und der Serum-Konzentration von Endothelin-1 bei diastolischer Dysfunktion" eigenständig angefertigt und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

Göttingen, den

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	I
1 Einleitung.....	1
2 Material und Methoden.....	11
2.1 Beschreibung des Patientenkollektivs	11
2.2 Anamnestische Befragung.....	12
2.3 Klinische Untersuchungen	13
2.4 Allgemeine Labordiagnostik.....	13
2.5 Spezielle Labordiagnostik	14
2.5.1 Konzentrationsbestimmung von CT-proET-1	14
2.5.2 Messung des NT-proBNP-Serumspiegels.....	15
2.5.3 Detektion der BNP-Konzentration.....	16
2.5.4 Quantifizierung der MR-proANP-Serumkonzentration	16
2.5.5 Messung des NT-proANP-Serumspiegels.....	17
2.5.6 Konzentrationsbestimmung von hsCRP	18
2.6 Elektrokardiografische Untersuchungen	18
2.7 Echokardiografische Messungen.....	19
2.8 Sechs-Minuten-Gehtest.....	19
2.9 Psychometrische Messverfahren.....	20
2.10 Statistische Analysen	22
3 Ergebnisse	23
3.1 Charakterisierung des untersuchten Patientenkollektivs	23
3.1.1 Prävalenz der Risikofaktoren im Patientenkollektiv.....	24
3.1.2 Symptomatik der Herzinsuffizienz im Patientenkollektiv	25
3.1.3 Zusammenstellung kardiovaskulär wirksamer Medikamente.....	27
3.1.4 Ergebnisse der echokardiografischen Untersuchungen	28

3.2 Resultate der psychometrischen Messungen.....	29
3.3 Ergebnisse der speziellen Laboranalytik.....	31
3.3.1 Grafische Darstellung der Peptidkonzentrationen.....	32
3.3.2 Grafischer Vergleich der neuroendokrinen Parameter.....	36
3.3.3 Signifikante positive Korrelation von ET-1 mit natriuretischen Peptiden und CRP	39
3.4 Unabhängige und inverse Assoziation von ET-1 und Angst.....	43
3.4.1 Negative Assoziation von jüngerem Alter und Angst.....	43
3.4.2 Inverser Zusammenhang zwischen ET-1 und Angst	44
3.4.3 ET-1 als ein von der Depression unabhängiger Prädiktor der Angst	45
3.4.4 Kein Hinweis auf Effekte der Medikamente.....	46
3.4.5 Unabhängigkeit des ET-1 als Prädiktor der Angst.....	46
3.5 Geschlechtsspezifische Zusammenhänge zwischen ET-1 und Angst.....	48
4 Diskussion	50
5 Zusammenfassung	66
6 Literaturverzeichnis.....	68

Abkürzungsverzeichnis

ANP	Atriales natriuretisches Peptid
AS	Aminosäure
BDI	<i>Beck Depression Inventory</i>
BNP	<i>Brain natriuretic peptide</i>
COPD	<i>Chronic obstructive pulmonal disease</i>
CT-proET-1	C-terminales pro-Endothelin-1
ECE	<i>Endothelin-converting enzyme</i>
ET-1	Endothelin-1
ET-2	Endothelin-2
ET-3	Endothelin-3
FST	<i>Forced swimming test</i>
GABA	Gamma-Aminobuttersäure
HADS	<i>Hospital Anxiety and Depression Scale</i>
HART-Studie	<i>Heart-Failure Adherence and Retention-Studie</i>
HDL	<i>High-density-Lipoprotein</i>
HR	<i>Hazard ratio</i>
ICD	<i>International Classification of Diseases</i>
IL-1	Interleukin-1
IL-6	Interleukin-6
INR	<i>International Normalized Ratio</i>
KHK	Koronare Herzkrankheit
KNHI	Kompetenznetzwerk Herzinsuffizienz
LAES	Endsystolischer Durchmesser des linken Atriums
LDL	<i>Low-density-Lipoprotein</i>
LVEDD	Linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LVESD	Linksventrikulärer endsystolischer Durchmesser
mRNA	<i>Messenger-Ribonukleinsäure</i>
MR-proANP	Mid-regionales pro-atriales natriuretisches Peptid
NO	Stickstoffmonoxid
NT-proANP	N-terminales pro-atriales natriuretisches Peptid

NT-proBNP	N-terminales pro- <i>brain natriuretic peptide</i>
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
pAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
PHQ	<i>Patient Health Questionnaire</i>
PTBS	Posttraumatische Belastungsstörung
PZN	Pharmazentralnummer
SAMMI-Studie	<i>Sexual and Marital life in a Myocardial Infarction context-Studie</i>
TNF- α	Tumornekrosefaktor alpha
TST	<i>Tail suspension test</i>
WHO	<i>World Health Organization</i>
ZNS	Zentrales Nervensystem

1 Einleitung

Die Herzinsuffizienz war nach Angaben des Statistischen Bundesamtes im Jahr 2014 mit über 400000 Fällen der häufigste Grund für eine vollstationäre Behandlung in Deutschland. Patienten, welche an einer Herzinsuffizienz leiden, berichten regelmäßig über Symptome der Angst und haben mit einer Prävalenz zwischen 29 % (Jiang et al. 2004) und 45 % (Friedmann et al. 2006) häufiger eine Angststörung als gesunde Menschen derselben Altersgruppe (Moser et al. 2010). Auch zwischen anderen körperlichen Erkrankungen und Angststörungen zeigten sich in den bisherigen klinischen und epidemiologischen Studien klare Assoziationen, beispielsweise zwischen Angst und Lungen- und Atemwegserkrankungen, anderen kardiovaskulären Erkrankungen, Migräne sowie gastrointestinalen Erkrankungen (Härter et al. 2003). Selbst nach Berücksichtigung der Schwere der Erkrankung zeigte sich für jede dieser unterschiedlichen Assoziationen eine Einschränkung der sozialen Funktionsfähigkeit, erschwerte körperliche Symptomatik und stärkere körperliche Beeinträchtigung (Sareen et al. 2006; Katon et al. 2007). Andererseits fand sich in verschiedenen Studienkohorten mit Angsterkrankungen eine höhere Prävalenz somatischer Erkrankungen (Wells et al. 1988; Rogers et al. 1994). Eine Beeinflussung somatischer Erkrankungen durch zeitgleich auftretende psychische Störungen bzw. umgekehrt eine Beeinflussung psychischer Erkrankungen durch komorbid auftretende akute oder chronische körperliche Erkrankungen scheint demnach in beide Richtungen stattzufinden.

Im Bereich der Lungen- und Atemwegserkrankungen ist für die chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) und das Asthma bronchiale eine Assoziation zu Angststörungen vielfach belegt (Katon et al. 2004; Gada et al. 2014) und der bidirektionale Zusammenhang zwischen Dyspnoe und Angst ist offensichtlich. Über den genauen Einfluss der Angst auf das kardiovaskuläre System bei Patienten mit Herzinsuffizienz ist wenig bekannt (Polikandrioti et al. 2015), die aktuelle Studienlage deutet jedoch auf eine klinisch relevante Komorbidität hin, die weit über ein statistisch zufälliges gemeinsames Auftreten hinausgeht. In einer longitudinalen Studie an 147 herzinsuffizienten Patienten demonstrierten de Jong et al., dass Patienten mit einem hohen Wert auf der Angst-Subskala des Brief-Symptom-Inventory eine kürzere Zeitspanne an ereignisfreiem Überleben hatten als Patienten mit einem niedrigen Angstwert, unabhängig von der Adjustierung der Regressionsmodelle auf die Adhärenz zur Me-

dikation (de Jong et al. 2011). Die Untersuchung von Meyer et al. zeigte, dass in einer Kohorte von 4864 Patienten mit koronarer Herzerkrankung (KHK) nach einem fünfjährigen Nachbeobachtungszeitraum ein erhöhter Angstwert, gemessen anhand der Angst-Subskala des *Hospital Anxiety and Depression Scale* (HADS), mit reduzierter Mortalität assoziiert ist (Meyer et al. 2010). Bezüglich der Ermittlung des Angstempfindens von Patienten mit Herzinsuffizienz liegen jedoch, wie eingangs erwähnt, wenige Daten vor.

Neben der Angststörung ist die Depression als psychosozialer Risikofaktor für die Erkrankung an einer Herzinsuffizienz bereits detailliert untersucht worden (Abramson et al. 2001; Williams et al. 2002; May et al. 2009). Die Inzidenz und Prävalenz von Depressionen sind unter Patienten mit Herzinsuffizienz höher als in der übrigen Bevölkerung (Westlake et al. 2005), wobei die Prävalenz der Depression besonders in jenen Patientengruppen höher ist, welche an einem höheren Schweregrad der Herzinsuffizienz leiden (Rutledge et al. 2006). Abhängig von der Untersuchungsmethode treffen auf etwa 15-36 % aller Patienten mit einer Herzinsuffizienz die Kriterien für eine klinische Depression zu (Scherer et al. 2007). In der *Heart Failure Adherence and Retention*-Studie (HART), bestehend aus 902 Patienten mit Herzinsuffizienz, ermittelten Johnson et al., dass die Patienten mit einem hohen Wert auf der *Geriatric Depression Scale* 1,45-mal so häufig hospitalisiert wurden wie die Patienten mit einem niedrigen Wert (Johnson et al. 2012). Polikandrioti und Koautoren beschrieben in ihrer Untersuchung einer Kohorte von 190 wegen Herzinsuffizienz hospitalisierter Patienten, dass eine längere Krankheitsdauer mit einer höheren Wahrscheinlichkeit verbunden ist, depressive Symptome, erfasst durch die Depressions-Subskala des HADS, zu entwickeln (Polikandrioti et al. 2015).

Abramson et al. untersuchten eine Kohorte von 4538 Personen im Alter von 60 Jahren oder älter, welche an einem isolierten systolischen Hypertonus litten (Abramson et al. 2001). In der nicht-depressiven Kohorte ereignete sich innerhalb des durchschnittlichen Nachbeobachtungszeitraumes von 4,5 Jahren eine Inzidenz der Herzinsuffizienz von 3,2 %, wohingegen in der depressiven Gruppe die Inzidenz der Herzinsuffizienz 8,1 % betrug. In den für das Auftreten eines Myokardinfarktes adjustierten Regressionsmodellen blieb ein erhöhtes Risiko depressiver Teilnehmer für das Erkranken an einer Herzinsuffizienz bestehen. Somit stellten die Autoren eine unabhängige und signifikante Assoziation zwischen dem Auftreten der Herzinsuffizienz

und der Depression fest, welche nicht durch Myokardinfarkte beeinflusst wurde (Abramson et al. 2001). Williams et al. konnten in ihrer Analyse der Teilnehmer der *New Haven Cohort of the Established Populations for Epidemiological Studies in the Elderly* einen ähnlichen Effekt belegen (Williams et al. 2002). In der von ihnen untersuchten Kohorte von 2501 Teilnehmern zeigten 132 Frauen und 56 Männer zum Baseline-Zeitpunkt eine klinische Depression. Während der Nachbeobachtungsperiode von 14 Jahren entwickelten 167 Frauen und 146 Männer eine Herzinsuffizienz. Nach der Adjustierung der Regressionsmodelle auf demografische Unterschiede, den funktionellen Status und allgemeine Risikofaktoren fand sich eine Assoziation zwischen Depression und einem erhöhten Risiko für eine Herzinsuffizienz. Dieser Effekt war signifikant für die weiblichen ($p=0,02$), jedoch nicht für die männlichen Teilnehmer ($p=0,05$) (Williams et al. 2002).

Verschiedene Hinweise legen pathogenetische Zusammenhänge zwischen der Depression und einer Herzinsuffizienz nahe, beispielsweise bewirkt eine Depression eine erhöhte Aktivität des sympathischen Nervensystems (Gold et al. 1988; Shi et al. 2014), was ebenfalls einen Risikofaktor für die Entwicklung einer Herzinsuffizienz darstellt (Packer 1996). Patienten mit psychosozialen Problemen haben eine geringere Wahrscheinlichkeit, sich an Therapie- oder Verhaltenspläne zu halten, was sie letztendlich anfälliger für Krankheiten wie die Herzinsuffizienz macht (Kop et al. 2011). Auch bei Patienten, bei denen eine KHK diagnostiziert wurde, wird Depression mit einem schlechteren Befolgen des Medikamentenplans (Gehi et al. 2005) sowie geringeren Erfolgsraten beim Tabakverzicht (Thorndike et al. 2008) assoziiert. Depressive Symptome sind ein starker Prädiktor sowohl für kurzfristige Verschlechterungen des Gesundheitszustandes unter Patienten mit Herzinsuffizienz (Rumsfeld et al. 2003) als auch für schlechtere Langzeitergebnisse, einschließlich erhöhter Mortalität (Rutledge et al. 2006). Aus diesem Grund ist das Erkennen und die Behandlung von Depression eine wichtige Komponente in der Therapie der Herzinsuffizienz (Rumsfeld et al. 2003).

Bei der Untersuchung der Zusammenhänge zwischen körperlichen Erkrankungen und psychischen Störungen muss beachtet werden, dass Angst häufig mit depressiven Symptomen assoziiert ist. So gibt es vielfache Studien darüber, wie diese beiden psychischen Störungen in ihrer Komorbidität die kardiovaskulären Erkrankungen beeinflussen. In einer systematischen Übersichtsarbeit stellte Hirschfeld fest, dass bis zu

50 % der Patienten mit einer Angststörung oder Depression das jeweils andere Krankheitsbild in Komorbidität aufwiesen. Das Vorhandensein dieser Komorbidität bedeutete für die Patienten eine vermehrte Chronizität ihres Leidens, eine langsamere Erholung, häufigere Rekurrenz sowie eine stärkere psychosoziale Einschränkung (Hirschfeld 2001). Jüngeres Alter und depressive Symptomatik werden als signifikante und unabhängige Prädiktoren für die Entwicklung von Angststörungen bei Patienten mit Herzinsuffizienz genannt (Dekker et al. 2014).

Auch die Prognose der Herzinsuffizienz scheint durch ein komorbides Auftreten von Angststörungen mit Depression negativ beeinflusst zu werden, wie Suzuki et al. in ihrer prospektiven Studie über 221 wegen Herzinsuffizienz hospitalisierter Patienten belegten (Suzuki et al. 2014). Die Kohorte war durchschnittlich 68 ± 13 Jahre alt und zu 28 % weiblichen Geschlechts. Unter den Teilnehmern hatten 13 % zum Baseline-Zeitpunkt eine klinische Depression, definiert nach dem *Zung Self-Rating Depression Scale*, 36 % der Teilnehmer hatten nach dem *State-Trait-Anxiety-Inventory* eine Angststörung und 21 % der Teilnehmer zeigten beide Störungen zeitgleich. Über einen Nachbeobachtungszeitraum von durchschnittlich 41 ± 21 Monaten zeigten Patienten mit alleiniger Depression bzw. kombinierter Depression und Angst ein signifikant erhöhtes Risiko für ein Ereignis aus kardialem bzw. nicht-kardialem Tod sowie Rehospitalisierung aufgrund dekompensierter Herzinsuffizienz. Nach der Adjustierung der Modelle für Geschlecht, Alter, *New-York-Heart-Association* (NYHA)-Stadium, Implantation eines Herzschrittmachers, Konzentration des *brain natriuretic peptide* (BNP), renaler Insuffizienz und linksventrikulärer Dysfunktion zeigte sich, dass nur die Kombination von Angst und Depression ein unabhängiger Prädiktor für das Auftreten von Primärereignissen war, jedoch nicht Angst oder Depression allein (Suzuki et al. 2014).

Eine Einflussnahme von Angststörungen und Depression im Einzelnen sowie deren Kombination auf somatische Erkrankungen ist somit umfassend belegt. Bis heute existiert jedoch kein Konsens darüber, über welche physiologischen Mechanismen die psychischen und somatischen Erkrankungen voneinander beeinflusst werden. In der Literatur werden verschiedene Hinweise genannt, beispielsweise wird eine immunologische Wechselwirkung über proinflammatorische Zytokine, wie Interleukin-1 (IL-1) und Interleukin-6 (IL-6) sowie dem Tumornekrosefaktor α (TNF- α), beschrieben (Pasic et al. 2003), welche bekanntermaßen bei der Herzinsuffizienz ver-

mehrt sezerniert werden. Im Tierexperiment demonstrierten Grippo et al. diese Zusammenhänge: eine künstlich hervorgerufene Herzinsuffizienz ließ den TNF- α -Plasmaspiegel ansteigen, was unter den Versuchstieren zu Freud- und Interesselosigkeit führte (Grippo et al. 2003). Dieser anhedonische Zustand ist analog der menschlichen Depression zu sehen und konnte durch den TNF- α -Antagonisten Etanercept vollständig aufgehoben werden (Grippo et al. 2003). Dies deutet darauf hin, dass die Herzinsuffizienz mit der begleitenden Inflammation die Entwicklung einer psychischen Störung begünstigen kann.

Möglicherweise kann dieser Prozess jedoch durch eine neuroendokrine Aktivierung über die kardialen Peptide ANP (atriales natriuretisches Peptid) und BNP unterbrochen werden. Diese Peptide sind aktuell in der Diagnostik der Herzinsuffizienz von zentraler Bedeutung, werden unter hämodynamischer Belastung des Herzens exprimiert und wirken vasodilatatorisch und natriuretisch-diuretisch. In experimentellen Studien erwiesen sich diese Peptide in ihrer Wirkung als antisymphathikoton (Arlt et al. 2003) und anxiolytisch (Ströhle et al. 2006). Durch diese Sekretion der kardialen Peptide, möglicherweise mit Wirkung auf das zentrale Nervensystem (ZNS), kann die Zunahme der Angst bei Patienten mit Herzinsuffizienz vermindert werden (Herrmann-Lingen et al. 2003).

An der Entstehung von Stress-, Angst- und Furchtreaktionen im ZNS sind zahlreiche exzitatorische und inhibitorische Neurotransmittersysteme in einer komplexen Kooperation beteiligt. Für den Ursprung von Angststörungen wird eine Fehlfunktion des Benzodiazepin-GABA-Rezeptorkomplexes angenommen (Kalueff und Nutt 2007), die jedoch nicht als alleinige Ursache angesehen werden kann. Die γ -Aminobuttersäure (GABA) steht als bedeutendster hemmender Neurotransmitter in enger Wechselwirkung mit dem wichtigsten erregenden Neurotransmitter Glutamat, welcher ebenfalls zur Pathophysiologie der Angststörungen beiträgt (Amiel und Mathew 2007). Eine Veränderung der glutamatergen Neurotransmission wird mit der Entstehung von Angststörungen in Verbindung gebracht (Harvey und Shahid 2012; Zwanzger et al. 2013). Bereits niedrige subklinische Angstniveaus wurden mit einem veränderten Glutamatstoffwechsel assoziiert (Modi et al. 2014). Leonova und Mitarbeiter konnten in ihrer *In-vitro*-Studie an kortikalen Astrozyten demonstrieren, dass das vasoaktive Peptid Endothelin-1 (ET-1) den depolarisierenden Effekt von Glutamat inhibiert, was durch den ET-1-Rezeptorantagonisten Bosentan wieder aufgehoben werden konnte

(Leonova et al. 2001). Ob und in welcher Weise das Peptid ET-1 mit der Entstehung von Angststörungen im Zusammenhang steht, wurde bisher nicht untersucht. Es wurde jedoch bereits von der positiven Assoziation zwischen ET-1-Plasmaspiegeln und dem Ausmaß einer depressiven Symptomatik bei Patienten mit KHK berichtet (Burg et al. 2011; Yammine et al. 2014).

ET-1 ist die am häufigsten vorhandene Isoform einer Gruppe von drei Isopeptiden, welche in verschiedenen Geweben exprimiert werden, beispielsweise dem ZNS (Firth und Ratcliffe 1992). Endotheline sind vasoaktive Polypeptide; aktuell sind bei Säugtieren drei von ihnen bekannt: Endothelin-1, -2 und -3. Da das ET-1 das biologisch aktivste von ihnen ist (Inoue et al. 1989), sind seine Wirkungen bisher am besten erforscht. Die drei Isoformen heben sich nur durch den Austausch einiger weniger Aminosäuren (AS) voneinander ab. Das ET-1 ist der stärkste natürlich vorkommende Vasokonstriktor. Das Polypeptid besteht aus 21 AS und wird als einziges der drei Endotheline hauptsächlich in Endothelzellen produziert, weiterhin aber auch in der glatten Muskulatur der Gefäße (Levin 1995). Da es intrazellulär nicht in Sekretgranula gesammelt werden kann (Nakamura et al. 1990), wird seine Produktion und Freisetzung über Genexpression und die nachfolgende Peptidsynthese reguliert. Reize wie Hypoxie, Ischämie oder Scherspannung bewirken die Transkription der ET-1-Messenger-RNA (mRNA) und die darauf folgende Synthese und Sekretion von ET-1 (Levin 1995). Die Halbwertszeit der mRNA wird auf 15 bis 20 Minuten geschätzt (Inoue et al. 1989), die Plasmahalbwertszeit des fertigen ET-1 wird mit 4 bis 7 Minuten angegeben (Levin 1995). ET-1 unterliegt einem hohen First-Pass-Metabolismus von 80 bis 90 %, welcher in der Lunge (Nucci et al. 1988) sowie in der Leber und in den Nieren stattfindet (Anggard et al. 1989). Etwa Dreiviertel des sezernierten ET-1 werden von ET-spezifischen Rezeptoren in unmittelbarer Nähe des Bildungsortes sofort wieder gebunden, weshalb ET-1 eher als parakrines, denn als endokrines Hormon verstanden werden kann (Wagner et al. 1992; Levin 1995).

Endothelin-2 (ET-2) hingegen wird hauptsächlich in der Niere (Karet und Davenport 1996) und im Darm produziert (Tokito et al. 1991; McCartney et al. 2002), weiterhin im Herz (O'Reilly et al. 1993), in der Lunge (Marciniak et al. 1992), im Endothel der Blutgefäße (Howard et al. 1992) und im Ovar (Palanisamy et al. 2006). Das ET-2 zeigt *in vitro*, dass es eine ähnlich potente Vasokonstriktion an einer Koronararterie auslösen kann wie das ET-1 (Maguire und Davenport 1995). Gemeinsam mit ET-1

spielt ET-2 eine entscheidende Rolle bei der Ovulation (Klipper et al. 2010). Endothelin-3 (ET-3) kommt in hohen Konzentrationen im Gehirn vor (Shinmi et al. 1989), hier vor allem im Neostriatum, in den Kernen des Hypothalamus, im Hippocampus, in den Purkinje-Zellen des Cerebellums sowie in der Medulla oblongata (Giaid et al. 1991). Hirai und Kollegen beschrieben, dass ET-3 die Freisetzung des Corticotropin-Releasing-Hormons (CRH) stimuliert und somit die Freisetzung des adrenokortikotropen Hormons (ACTH) fördert (Hirai et al. 1991). Weiterhin zirkuliert ET-3 im Blutplasma (Suzuki et al. 1990), es bewirkt eine Vasokonstriktion in der Lunge (Minkes et al. 1990), steigert den Blutdruck und dämpft in hohen Dosen die Nierenfunktion (Zimmerman et al. 1990). Eine Mutation des Gens für ET-3 kann außerdem einer der auslösenden Faktoren für Morbus Hirschsprung sein (Attie et al. 1996).

Die Biosynthese des ET-1 findet in den Endothelzellen des kardiovaskulären Systems statt. Außerdem wird es von Astrozyten, Zellen des Endometriums (Orlando et al. 1990), Hepatozyten, Mesangiumzellen der Nieren (Simonson 1993), Sertoli-Zellen (Fantoni et al. 1993) sowie in den Epithelzellen der Mamma synthetisiert (Yamashita et al. 1991). Vasopressin, Katecholamine, Thrombin, die Lipoproteine HDL (high-density-Lipoprotein) und LDL (low-density-Lipoprotein), Insulin, TNF- α , Angiotensin II und der transformierende Wachstumsfaktor β führen zu einer vermehrten Expression (Emori et al. 1992). Hemmend auf die Produktion wirken ANP, ET-3, Prostaglandin E₂ und Prostazyklin (Levin 1995). Die Biosynthese von ET-1 beginnt mit seiner Vorstufe Präproendothelin-1, ein Peptid aus 212 AS (Bloch et al. 1989), von dem die Signalsequenz abgespalten wird, welche aus den ersten 17 AS besteht. Die Furin-ähnliche Peptidase stellt das sogenannte Big-Endothelin-1 her (Denault et al. 1995), bestehend aus 39 AS, welches bereits in kleinen Mengen ins Blut freigesetzt wird und etwa ein Hundertstel der Potenz von ET-1 besitzt (Levin 1995). Dieses Zwischenprodukt der Biosynthese kann zusätzlich als diagnostischer Marker fungieren. In aktuellen Studien wurde gezeigt, dass Big-ET-1 ein unabhängiger Prädiktor für den Grad der Kalzifizierung der Koronararterien ist (Qing et al. 2015).

Das Endothelin-Converting-Enzyme-1 (ECE-1), eine membrangebundene Metalloprotease (Xu et al. 1994), spaltet das Big-ET-1 zwischen seinem 21. Aminosäurerest Tryptophan und dem nachfolgenden Aminosäurerest Valin, um daraus ET-1 zu generieren. Das ECE-1 ist am häufigsten an den Hauptbildungsstellen von ET-1 zu finden,

namentlich in den Endothel- und glatten Gefäßmuskelzellen des kardiovaskulären Systems (Xu et al. 1994). Das Enzym akzeptiert alle drei Formen von Big-ET-1 bis -3 als Substrat, interagiert jedoch mit höchster Affinität zu Big-ET-1. Die beiden übrigen Isoformen ET-2 und -3 werden durch die jeweiligen eigenen Metalloproteasen aus Big-ET-2 und -3 abgespalten.

Beim Menschen können zwei unterschiedliche Rezeptoren nachgewiesen werden: die ET_A- und ET_B-Rezeptoren. Sie unterscheiden sich bezüglich ihres Vorkommens, ihrer Ligandenbindung und der Signaltransduktion und können pharmakologisch gezielt einzeln oder gemeinsam adressiert werden. Die beiden Rezeptoren stimmen in 50 % ihrer AS-Sequenzen überein (Levin 1995) und gehören zur G-Protein-Rezeptorfamilie. Der ET_A-Rezeptor bindet ET-1 und ET-2 mit gleich starker Affinität, jedoch mit einer zehnfach höheren Affinität als ET-3 (Masaki 2004). Vor allem in der glatten Gefäßmuskulatur wird der ET_A-Rezeptor exprimiert, wo er durch Bindung von ET-1 eine Kontraktion der Muskelzelle bewirkt und somit die Aufrechterhaltung eines gewissen Grundtonus der Gefäßmuskulatur sicherstellt. Denn selbst wenn ET-1 vom ET_A-Rezeptor entfernt wird, persistiert die Vasokonstriktion (Clarke et al. 1989). Erst die Wirkung von Stickstoffmonoxid (NO) kann den Signalweg von ET-1 am ET_A-Rezeptor auf physiologische Weise beenden, indem die intrazelluläre Kalziumkonzentration wieder auf den Ausgangswert gesenkt wird (Goligorsky et al. 1994).

Der ET_B-Rezeptor ist hauptsächlich auf den Endothelzellen des kardiovaskulären Systems vorhanden und wird nur zu einem geringen Anteil in glatten Muskelzellen der Gefäße und Kardiomyozyten der Ventrikel exprimiert (Merlen et al. 2013). Seine Stimulation resultiert in einer Freisetzung von NO und Prostazyklin, die beide eine Vasodilatation verursachen (Böhm und Pernow 2007). ET-1 und ET-3 gehen bei gleicher Affinität eine irreversible Bindung mit dem ET_B-Rezeptor ein, woraufhin ein Liganden-Rezeptor-Komplex entsteht, welcher lysosomal abgebaut werden muss. Es wird vermutet, dass dieser Mechanismus zur Eliminierung des frei zirkulierenden ETs beiträgt (Bremnes et al. 2000).

Neben seinen direkten vasomotorischen Wirkungen haben bereits geringste Konzentrationen von ET-1 einen Einfluss auf die Synthese von proinflammatorischen Zytokinen, was beispielsweise für die Entstehung der Atherosklerose eine große Bedeutung hat. ET-1 stimuliert in glatten Gefäßmuskelzellen die IL-6-Produktion (Browatzki et al. 2000), und es trägt über die Induktion der Synthese des proinflammatori-

schen Zytokins CD40 in Monozyten zu einer differenzierten Beeinflussung der Entzündungsreaktion bei (Browatzki et al. 2005). Im Gegensatz dazu wird ET-1 selbst durch die Stimulation von glatten Gefäßmuskelzellen mit den Zytokinen TNF- α und Interferon- γ induziert (Woods et al. 1999). Die gefäßverengenden Eigenschaften von ET-1 wirken sich auf atherosklerotisch veränderte Gefäße viel drastischer aus, da in ihnen die kontrollierende Wirkung durch Stickstoffmonoxid teilweise verloren gegangen ist (Lopez et al. 1990). ET-1 ist sowohl in gesundem als auch in insuffizientem Myokard vorhanden; sein Spiegel steigt mit dem Schweregrad der Herzinsuffizienz (Pacher et al. 1993; Wei et al. 1994). Es scheint, dass für den erhöhten ET-1-Spiegel eine vermehrte Produktion des Peptids verantwortlich ist, nicht dessen reduzierter Abbau (Parker und Thiessen 2004).

Bei Patienten mit KHK sagt das Ausmaß der depressiven Symptomatik die Erhöhung des ET-1-Plasmaspiegels vorher, wobei das größte Risiko einer Erhöhung jene Patienten mit der schwerwiegenderen Depression tragen (Burg et al. 2011). Dieses Phänomen konnte von anderen Autoren in ähnlicher Weise bestätigt werden (Pinho-Ribeiro et al. 2014; Yammine et al. 2014). Obgleich die Erforschung der beschriebenen Vorgänge bei der Depression und der Herzinsuffizienz zu einer Vielzahl von Ergebnissen geführt hat, liegen bei der Angststörung in Verbindung mit der Herzinsuffizienz nur fragmentarische Erkenntnisse vor. Aufgrund der Wichtigkeit der Früherkennung der Risikofaktoren für psychische Störungen und der unvollständigen Datenlage bezüglich ihrer Modulation der Herzinsuffizienz wendet sich die vorliegende Arbeit dieser Thematik zu.

In Anbetracht der eingeschränkten Datenlage ist es das Ziel gegenwärtiger Forschungsanstrengungen, die Beeinflussung der psychischen Gesundheit durch Begleiterscheinungen der Herzinsuffizienz an großen, repräsentativen Kollektiven epidemiologisch zu untersuchen. Einen weiteren Schwerpunkt bilden die prädisponierenden Faktoren für psychosomatische Erkrankungen. Bisher existieren in der Literatur keine eindeutigen Vorschläge zur Erklärung der pathophysiologischen Mechanismen, welche zu einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer Angststörung in Komorbidität mit der Herzinsuffizienz führen. Die bisherige Datenlage beschäftigt sich lediglich mit dem Zusammenhang zwischen der Herzinsuffizienz und der Depression, dies auch in Verbindung mit ET-1. Da Untersuchungen dieses Sachverhalts fehlen, soll die vorliegende Arbeit sich mit den Zusammenhängen zwischen der Herzinsuffizienz und

den Serumspiegeln von ET-1 beschäftigen und weiterhin erläutern, ob es Belege für eine Assoziation der ET-1-Konzentration mit Anxiolyse gibt, insbesondere im Hinblick auf alters- und geschlechtsspezifische Unterschiede.

Daher ergeben sich folgende zwei Fragestellungen hinsichtlich der Ausprägung der Angst: 1.) Welche Risikofaktoren der Herzinsuffizienz korrelieren mit einem erhöhten Angstepfinden? und 2.) Wie hängt das Angstepfinden der Studienteilnehmer mit dem ET-1-Plasmaspiegel zusammen? Weiterhin sollen Zusammenhänge zwischen dem ET-1-Plasmaspiegel und dem Auftreten einer klinischen Depression unter den Studienteilnehmern analysiert werden. Hinweise auf einen vermuteten anxiolytischen Effekt von erhöhten ET-1-Konzentrationen sollen mit dem eingeschränkten Methodenrepertoire einer Querschnittstudie geprüft werden und dabei zugleich die Abhängigkeit von der Medikation der Studienteilnehmer, mögliche Interaktionseffekte durch die Peptide ANP, BNP oder CRP sowie geschlechterspezifische Unterschiede berücksichtigt werden.

2 Material und Methoden

2.1 Beschreibung des Patientenkollektivs

Die analysierte Kohorte umfasst die Patienten der Studie „Prävalenz und Verlauf der diastolischen Dysfunktion und der diastolischen Herzinsuffizienz“ (DIAST-CHF), welche von der Abteilung für Kardiologie und Pneumologie der Universitätsmedizin Göttingen im Jahr 2004 durchgeführt wurde. Das Kompetenznetzwerk Herzinsuffizienz (KNHI) hat das Ziel, neue Therapieansätze für die Behandlung der Herzinsuffizienz zu erarbeiten und führte im Rahmen dessen die vom Bundesministerium für Bildung und Forschung geförderte DIAST-CHF-Studie als Teilprojekt 7 durch. Dazu wurde diese Beobachtungsstudie prospektiv und multizentrisch angelegt, an denen neben Göttingen auch Einrichtungen aus den medizinischen Fakultäten der Universitäten Berlin, Essen, Lübeck, Marburg und Würzburg als weitere Studienzentren beteiligt waren. Im Rahmen der Forschung des KNHI wird seit dem Jahr 2003 von elf verschiedenen Standorten in Deutschland aus eine Biomaterialdatenbank aufgebaut, in die die genetischen und laborchemischen Parameter von den Teilnehmern der DIAST-CHF Studie ebenfalls eingespeist wurden. Als Studienteilnehmer wurden Patienten im Alter zwischen 50 und 85 Jahren im Zeitraum vom 05.07.2004 bis zum 22.12.2006 rekrutiert. Mithilfe des ICD-Codes (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems) wurde im Basisdatensatz der Abteilung für Allgemeinmedizin sowie dem EDV-System von Hausarztpraxen nach Patienten gesucht, welche die im Folgenden erläuterten Risikofaktoren für eine diastolische Funktionsstörung aufweisen oder bei denen bereits eine ärztliche Diagnose der Herzinsuffizienz gestellt wurde. Als Risikofaktoren galten die arterielle Hypertonie, der Diabetes mellitus, das Schlafapnoesyndrom und Anzeichen einer Arteriosklerose wie beispielsweise eine symptomatische arterielle Verschlusskrankheit (pAVK), angiografisch nachgewiesene KHK, eine Karotisstenose oder ein bereits eingetretener Apoplex bzw. Myokardinfarkt. Auf diese Weise wurden insgesamt 1950 Patienten ermittelt, die in die Studie einbezogen werden konnten.

Bevor die Patienten in die Studie eingeschlossen wurden, mussten sie durch einen Studienarzt detailliert sowohl über den Ablauf der DIAST-CHF Studie als auch über die KNHI-Biomaterialdatenbank informiert werden. Für beides war jeweils ein ge-

sonderter Einwilligungsbogen zu unterzeichnen. Für die Durchführung einschließlich der Auswertung lag ein positives Votum der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen vor (Antragsnummer 22/2/04). Kriterien für den Ausschluss aus der Studie waren das nicht ausreichende Beherrschen der deutschen Sprache, unzureichende Compliance, Komorbidität durch schwere körperliche Erkrankungen oder eine große geografische Distanz zwischen dem Wohnort der Teilnehmer und dem Studienort.

2.2 Anamnestische Befragung

In der Anamnese wurde jeder Patient umfassend nach der vorausgegangenen Krankengeschichte und den aktuellen Erkrankungen befragt. Einige soziodemografische Daten, wie das Geburtsdatum und die ethnische Zugehörigkeit, wurden notiert. Gegebenenfalls wurde das Jahr der Erstdiagnose einer vorhandenen Herzinsuffizienz erfasst sowie die Anzahl der diesbezüglichen Termine beim jeweiligen Hausarzt und Kardiologen und ob und wie lange Reha- oder Kureinrichtungen und Krankenhäuser aufgesucht wurden. Die Genese der Herzinsuffizienz wurde festgehalten, was beispielsweise eine KHK, eine Hypertonie, eine Kardiomyopathie, eine Herzklappenerkrankung oder ein angeborener Herzfehler sein konnten. Weiterhin wurde ermittelt, ob es sich um eine Rechtsherz-, eine Linksherz- oder eine globale Herzinsuffizienz handelte. Anschließend wurde die NYHA-Klassifizierung bestimmt, außerdem die kardiovaskulären Risikofaktoren abgefragt, wie arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Hyperurikämie und Hyperlipidämie. Ferner wurden Risikofaktoren wie Schlafapnoesyndrom, positive Familienanamnese (Myokardinfarkt bei Verwandten 1. Grades vor dem 60. Lebensjahr), momentaner Alkoholkonsum mit Angabe der durchschnittlichen, wöchentlich aufgenommenen Zahl alkoholischer Getränke sowie der Erfassung des Nikotinkonsums in Packungsjahren dokumentiert.

Der Fokus der Befragung lag danach auf der kardiologischen Anamnese. Es wurde untersucht, ob eine KHK mit oder ohne Angina pectoris, ein Vorhofflimmern, stattgefundene Myokardinfarkte, eine vordiagnostizierte Herzklappenerkrankung, ein erworbener oder angeborener Herzfehler oder eine familiäre, entzündliche oder toxische Kardiomyopathie vorlagen. Die vorgenommenen Behandlungen samt Datum wurden festgehalten, wie beispielsweise Bypass-Operationen, koronare oder periphere Revaskularisierungen, Herzklappen-Operationen, Schrittmacher- und Defibrilla-

tor-Implantationen, Herztransplantation sowie erfolgte Reanimation bzw. Defibrillation. Bedeutende Nebendiagnosen waren die pAVK mit dem betreffenden Fontaine-Stadium, cerebrovaskuläre Erkrankungen wie apoplektischer Insult oder transitorische ischämische Attacken, Synkopen, COPD, primäre pulmonale Hypertonie, Leberzirrhose oder maligne Tumoren. Diese wurden mit Datum der Diagnose notiert. Weiterhin wurde nach Infektionen mit HIV, Hepatitis B und C gefragt. Bei den weiblichen Teilnehmerinnen erkundigte man sich nach dem Zeitpunkt der Menarche und der Menopause. Abschließend wurden aktuell einzunehmende Medikamente samt Wirkstoff, der PZN (Pharmazentralnummer) und der Dosierung in mg/d registriert.

2.3 Klinische Untersuchungen

Bei der klinischen Untersuchung wurden die Teilnehmer sowohl allgemein körperlich als auch mit speziellem Hinblick auf eine Herzinsuffizienzsymptomatik untersucht. Als erstes wurden Körpergröße sowie Körpergewicht und der Hüft- und Taillenumfang verzeichnet, nach einer fünfminütigen Ruhepause im Sitzen wurden dann Herzfrequenz und Blutdruck gemessen. Die Körperoberfläche ermittelte man anhand der Mosteller-Formel (Mosteller 1987). Es wurde nach Nykturie gefragt und außerdem das Vorliegen von Aszites, Hepatomegalie oder eines hepatojugulären Reflux geprüft.

Nachfolgend begann die Untersuchung auf Major- und Minorkriterien der Framingham-Definition einer Herzinsuffizienz (Ho et al. 1993). Zu den Major-Kriterien lassen sich pulmonale Rasselgeräusche, paroxysmale nächtliche Dyspnoe, Halsvenenstauung, akutes Lungenödem, eine radiologisch nachgewiesene Kardiomegalie, hepatojugulärer Reflux und ein dritter Herzton zählen. Unter die Minor-Kriterien fallen Luftnot bei normaler Belastung, Hepatomegalie, periphere Ödeme, nächtlicher Husten, Pleuraerguss sowie eine tachykarde Herzfrequenz mit mehr als 120 Schlägen pro Minute. Um die Diagnose einer Herzinsuffizienz nach dem Framingham-Prinzip zu stellen ist die Erfüllung eines Majorkriteriums oder zweier Minor-Kriterien erforderlich.

2.4 Allgemeine Labordiagnostik

Es wurde von jedem Patienten ein kleines Blutbild angefertigt, bei dem der Gehalt von Hämoglobin, der Hämatokrit, die Zahl von Erythrozyten, Leukozyten und Thrombozyten quantifiziert wurde. Daraus wurden dann das mittlere korpuskuläre Hämoglobin (MCH), das mittlere korpuskuläre Volumen (MCV) und die mittlere korpuskuläre Hämoglobinkonzentration (MCHC) ermittelt. Die Gerinnungsparameter, wie Fib-

rinogen, Quick-Wert sowie *International Normalized Ratio* (INR), wurden ebenfalls gemessen. Die Nierenfunktion wurde anhand des Serumkreatinins beurteilt, und mit der *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD)-Näherungsformel wurde die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) geschätzt. Ferner analysierte man die Werte von Harnsäure, Natrium, Kalium, des Gesamtcholesterins, LDL- und HDL-Cholesterins. Zur Beurteilung der Leberfunktion wurden die Leberwerte Aspartataminotransferase (AST), Alaninaminotransferase (ALT) und Gammaglutamyltransferase (γ -GT) bestimmt. Nur bei Diabetikern wurde der HbA1c-Wert ermittelt, während bei Probanden, die angeben, nicht an Diabetes mellitus zu leiden, nach den WHO-Richtlinien ein oraler Glukosetoleranztest angewendet wurde. Zusätzlich wurde mit der Untersuchung des Thyreotropin-Basalspiegels die Funktion der Schilddrüse beurteilt.

2.5 Spezielle Labordiagnostik

Die Blutproben wurden nach der echokardiografischen Untersuchung entnommen, nachdem der Proband über 30 Minuten in Ruhe gelegen hatte. Das Blut wurde den Standardbedingungen gemäß in EDTA-Röhrchen (Ethylendiamintetraacetat) abgefüllt und unmittelbar in der Eppendorf-Zentrifuge 5702R für 10 Minuten zentrifugiert, der Überstand wurde entfernt und bei $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ tiefgekühlt. Bis zur endgültigen Analyse verblieben die Proben in eingefrorenem Zustand. Bei Transporten wurde darauf geachtet, die Kühlkette stets vollständig einzuhalten.

2.5.1 Konzentrationsbestimmung von CT-proET-1

ET-1 ist aufgrund verschiedener Faktoren äußerst schwierig zu quantifizieren. Zunächst unterliegt es einer sehr kurzen Halbwertszeit von nur 1-2 Minuten (Weitzberg et al. 1991). Weiterhin bindet es in seiner Funktion als lokales Hormon zumeist an Rezeptoren, welche sich in unmittelbarer Umgebung zu seinem Sezernierungsort befinden, während das zirkulierende ET-1 bei seiner Passage durch die Lunge eliminiert wird (Nucci et al. 1988; Sirviö et al. 1990). Zusätzlich wird es durch die neutrale Endopeptidase, welche in Lunge und Nieren vorkommt, in inaktive Produkte gespalten (Ferro et al. 1998). Testverfahren werden durch technische Probleme erschwert, da die drei verschiedenen Endotheline-1, -2 und -3 große Sequenzhomologien besitzen, und es somit zu Kreuzreaktionen kommen kann (Papassotiriou et al. 2006). Aus diesen Gründen können die Ergebnisse aus einer reinen Quantifizierung des ET-1 aus einer Plasmaprobe keinen Aufschluss über dessen Biosynthese geben.

Um diese Schwierigkeiten zu umgehen, wurde in dieser Studie das C-terminale Fragment des ET-1-Vorläufers Pro-Endothelin-1 gemessen, das sogenannte CT-proET-1. Dieses Fragment betrifft die Aminosäuren 168-212 und ist, im Vergleich zu ET-1 und bigET-1, nicht durch einen schnellen Umsatz beeinträchtigt (Struck et al. 2005). Somit kann man auf diese Weise auf indirektem Wege die Biosynthese des ET-1 quantifizieren. Im Gegensatz zu reifem ET-1 ist CT-proET-1 in humanem Plasma für mindestens 4 Stunden bei Raumtemperatur stabil, bei -20 °C sogar mindestens 6 Monate, weshalb sich diese Methode für den Routineeinsatz eignet (Papassotiriou et al. 2006). Es wurde ein automatisiertes Verfahren der Firma B.R.A.H.M.S AG (Hennigsdorf, Deutschland) verwendet, genannt B.R.A.H.M.S. SEVACON LIA. Dieses Verfahren erlaubt auch an der unteren Nachweisgrenze von 0,4 pmol/l eine präzise Quantifizierung des nachzuweisenden Analyts. Es handelt sich dabei um einen Sandwich-Assay, der ohne vorherige Extraktion des CT-proET-1 gelingt.

Es wurde entsprechend den Angaben von Papassotiriou et al. das chemisch synthetisierte Peptid PSW44 eingesetzt, welches mit Präpro-ET-1 verwandt ist und die Aminosäuren 169-212 repräsentiert (Papassotiriou et al. 2006). Die Lösung dieses Peptides in Standard-Pferdeserum (Sigma) diente in den Konzentrationen von 10, 50, 100, 250 und 500 pmol/l als Kalibrierung. Der Immunoassay wurde durchgeführt, indem man 50 µl an Proben oder Kalibratoren in Reagenzgefäße gab, welche 200 µl Tracer-Antikörper in ihrer Oberflächenbeschichtung enthielten. Unter Badbewegung wurden die Reagenzgefäße für 2 Stunden bei Raumtemperatur (18-27 °C) inkubiert. Nach der Inkubationszeit wurden die Reaktionsgefäße vier Mal mit jeweils 1 ml von B.R.A.H.M.S washing solution (B.R.A.H.M.S AG) gewaschen, und die gebundene Chemilumineszenz für eine Sekunde pro Probe mit einem LB952T Luminometer (Berthold) gemessen. Als Kontrolle wurde jeweils zu Beginn und zum Ende eines jeden Versuchsdurchgangs ein Pferdeserum mit 75 pmol/l (Kontrolle 1) und 200 pmol/l (Kontrolle 2) Standardpeptid hinzugegeben.

2.5.2 Messung des NT-proBNP-Serumspiegels

Zur Bestimmung des NT-proBNP-Spiegels wurde das Elecsys proBNP-Testverfahren der Firma Roche Diagnostics GmbH aus Mannheim eingesetzt, wie es bei Mueller et al. beschrieben wird (Mueller et al. 2003). Dabei handelt es sich um einen nichtkompetitiven Elektrochemilumineszenz-Immunoassay, bei dem zwei polyklonale Antikörper im Sandwichverfahren verwendet werden. Der Erfassungsantikörper ist ein biotiny-

lierter polyklonaler Antikörper, welcher spezifisch an die AS 1-21 bindet, der Detektionsantikörper bindet spezifisch an die AS 39-50 und ist an einen Ruthenium-Komplex gebunden (Mueller et al. 2003). Der Messbereich des Assays wird vom Hersteller mit 5-35000 pg/ml angegeben. Das Testverfahren der NT-proBNP-Messung ist wegen seiner einfachen Handhabung besonders gut für die klinische Routinediagnostik geeignet, da es stabil gegenüber Interferenzen durch beispielsweise Bilirubin, Hämoglobin oder rheumatoide Faktoren ist (Karl et al. 1999). Durch die Verfahrensweise der beiden Antikörper, welche einmal die N-terminale Region und die Mid-Region von NT-proBNP adressieren, werden größere Fragmente detektiert als bei Assays, welche nur einen einzelnen Antikörper verwenden, was im Vergleich zu präziseren Ergebnissen führt (Mueller et al. 2003).

2.5.3 Detektion der BNP-Konzentration

Der BNP-Spiegel wurde nach den Angaben von Wu et al. mit dem ADVIA Centaur BNP Assay von der Firma Bayer Diagnostics ermittelt (Wu et al. 2004). Dabei handelt es sich um einen vollautomatischen Sandwich-Immunoassay mit direkter Chemilumineszenz-Technologie, welcher zwei monoklonale Antikörper verwendet. Der Detektionsantikörper ist an einen Akridinium-Ester gebunden, im Reagenz gelöst und bindet spezifisch an die Ringstruktur des BNP (AS 14-21). Der biotinylierte Erfassungsantikörper ist an die feste Phase gebunden, mit paramagnetischen Streptavidinpartikeln gekoppelt und reagiert spezifisch mit dem C-Terminus des BNP (AS 27-32). Die Probe wird für 5 Minuten bei 37 °C mit dem löslichen Reagenz inkubiert, welches den Detektionsantikörper enthält. Darauf folgend wird die solide Phase hinzugefügt und für weitere 2,5 Minuten bei gleichbleibender Temperatur inkubiert. Nun formt sich ein Immunkomplex mit dem BNP aus der Probe und den zwei konjugierten Antikörpern. Im nächsten Schritt werden die ungebundenen Antikörper durch Waschen entfernt und die chemilumineszenten Immunkomplexe mit einem Luminometer quantitativ bestimmt. Der Hersteller gibt den Messbereich mit 2-5000 pg/ml an. Wu und Koautoren bewerten den ADVIA Centaur BNP-Assay als eine präzise Methode zur Quantifizierung des BNP-Plasmaspiegels (Wu et al. 2004).

2.5.4 Quantifizierung der MR-proANP-Serumkonzentration

Die Messung des Vorläuferpeptids MR-proANP wurde mithilfe des immunoluminometrischen Assays der Firma B.R.A.H.M.S. Hennigsdorf (SERISTRA) nach den Angaben

von Morgenthaler und Mitarbeitern vorgenommen (Morgenthaler et al. 2004). Das vollständige Peptid ANP besteht aus 126 AS und hat nur eine geringe Halbwertszeit, weshalb sich das in der vorliegenden Studie verwendete Verfahren gegen das stabile Vorläuferpeptid MR-proANP richtet (AS 53-90). Dazu waren die im Assay verwendeten Reagenzgefäße mit einem für die AS 73-90 spezifischen polyklonalen Antikörper beschichtet. Es wurden 20 µl der Patientenprobe (EDTA-Plasma) gemeinsam mit dem Markierungsantikörper, welcher an die AS 53-72 bindet, mit 50mmol/l Natriumphosphatpuffer (pH=7,5) vermischt, in die beschichteten Teströhrchen gegeben und für 2 Stunden bei Raumtemperatur inkubiert. Die Teströhrchen wurden danach drei Mal mit je 2 ml Waschpuffer gewaschen. Anschließend erfolgte die Messung der Peptidkonzentration mithilfe eines Luminometers. Die relativen Lichteinheiten der Chemilumineszenz-Messung wurden anhand der Kalibrierungskurve in pmol/l MR-proANP umgerechnet. Bei einem gesunden Kollektiv ermittelte man Werte von 9,6-313 pmol/l (Morgenthaler et al. 2004). Dieses Verfahren gilt in der Diagnostik der akut dekompensierten Herzinsuffizienz als geeignet und von vergleichbarer Aussagekraft wie die ermittelten BNP- und NT-proBNP-Plasmaspiegel (Gegenhuber et al. 2006).

2.5.5 Messung des NT-proANP-Serumspiegels

In dieser Studie kam der proANP-(1-98)-Test der Firma Biomedica Medizinprodukte zur Bestimmung der NT-proANP-Konzentration zum Einsatz. Das Peptid ANP besteht aus 126 AS, wird in den atrialen Myozyten hergestellt und durch Volumenbelastung derselben sezerniert. Dabei wird der N-terminale Teil mit den AS 1-98 und einer Halbwertszeit von 1-2 Stunden von dem biologisch aktiven Teil mit den AS 99-126 und einer kurzen Halbwertszeit von 3-4 Minuten abgespalten. Um langfristige Veränderungen der ANP-Konzentration zu detektieren, wurde somit anhand der Angaben der Autoren Missbichler et al. der N-terminale Teil des Peptids bestimmt (Missbichler et al. 2001). Dazu wurden sämtliche Proben und Reagenzien auf Raumtemperatur gebracht. Danach wurden 20 µl des Standards, der Probe oder der Kontrolle mit 100 µl des biotinylierten Detektionsantikörpers gemischt und in Reagenzgefäße gegeben, welche mit dem Erfassungsantikörper beschichtet waren. Die Behälter wurden fest verschlossen und für 150 Minuten in der Dunkelheit bei 37 °C inkubiert. Danach wurde fünfmal mit jeweils 300 µl Waschpuffer gewaschen, und danach jeweils 200 µl Substrat hinzugefügt. Es wurde erneut für 30 Minuten in

Dunkelheit bei Raumtemperatur inkubiert. Danach wurde die Reaktion mit 50 µl der Stopplösung abgebrochen, woraufhin die Messung zur Quantifizierung des NT-proANPs bei 450 nm erfolgen konnte (Missbichler et al. 2001).

2.5.6 Konzentrationsbestimmung von hsCRP

Die Detektion der Konzentration des hochsensitiven C-reaktiven Proteins (hsCRP) fand mithilfe des Cobas Integra-Tests der Firma Roche Diagnostics nach den Angaben von Eda et al. statt (Eda et al. 1998). Bei diesem Verfahren werden Antikörper benutzt, die sich in Größe und Reaktivität unterscheiden. Es werden sowohl große Antikörper mit einer hohen Reaktivität als auch kleinere Antikörper mit niedriger Reaktivität verwendet, wodurch ein weiter Nachweisbereich von 0-160 mg/l erfasst wird. Die beiden verschiedenen Antikörpertypen binden an humanes CRP und agglutinieren, wodurch sie mittels der Turbidometrie als Niederschlag gemessen werden können. Eda und Mitarbeiter. bescheinigten dem Testverfahren eine niedrige Nachweisgrenze von 0,28 mg/l und eine adäquate Präzision im Standardbereich von 2-3 mg/l (Eda et al. 1999).

2.6 Elektrokardiografische Untersuchungen

Zur Bestimmung verschiedener elektrokardiografischer Parameter leitete man bei jedem Patienten ein Elektrokardiogramm (EKG) nach Einthoven ab. Die bipolaren Extremitätenableitungen I, II und III wurden oberhalb des linken Knöchels und proximal der Handgelenke befestigt. Die unipolaren Extremitätenableitungen nach Goldberger (aVR, aVL und aVF) wurden identisch positioniert, und zur Vervollständigung wurden noch die Brustwandableitungen nach Wilson (V1-V6) angelegt. Die Herzströme wurden nach der Aufzeichnung einer Eichzacke (1 cm = 1 mV) mit einer Geschwindigkeit von 50 mm/sec dokumentiert. Zuerst beurteilte man die Herzfrequenz und den Herzrhythmus und legte fest, ob es sich um einen Sinus-Rhythmus, einen Schrittmacherrhythmus oder ein Vorhofflimmern handelte. Vorhandene Schrittmacherrhythmen wurden genauer analysiert. Anschließend folgten die Prüfung der PQ- und QT-Zeit, der QRS-Dauer sowie die Suche nach eventuellen Blockbildern mit deren Klassifizierung. Ferner wurde das EKG auf einen kompletten R-Verlust, pathologische Q-Zacken, diskordante T-Negativierung und ST-Senkungen und ST-Hebungen untersucht. Außerdem wurden der Sokolow- und der Lewis-Index bestimmt.

2.7 Echokardiografische Messungen

Bei jedem Teilnehmer wurde eine transthorakale, zweidimensionale Ultraschalluntersuchung des Herzens unternommen, welche standardisiert nach den Echokardiografie-Richtlinien für den Harmonisierten Datensatz aus den Handling Guidelines 7 des KNHI (Version vom 21.11.2003) stattfand. Die Untersuchungen wurden mit dem Philips Sonos 5500 durchgeführt und durch die jeweils vorhandenen Systeme und Medien des Studienzentrums archiviert, namentlich durch Videobänder und Ausdrucke. Die Messungen dienten dazu, die Patienten in entsprechende Gruppen einzuteilen. Es wurden der Aortendurchmesser in Klappenebene und die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) ermittelt. Weiterhin wurde die Größe der Vorhöfe und Herzkammern in Millimetern dokumentiert. Ferner wurde nach pathologischen Veränderungen gesucht, wie beispielsweise kongenitale Vitien, Septumdefekte, Wandbewegungsstörungen, eine rechtsventrikuläre Dilatation, ein Perikarderguss oder ein Thrombus oder Aneurysma.

2.8 Sechs-Minuten-Gehtest

Der 6-Minuten-Gehtest ist eine technisch sehr einfache, aber dennoch verlässliche Methode, um Patienten mit einer Herzinsuffizienz hinsichtlich ihrer Leistungsfähigkeit und Prognose einschätzen zu können (Guyatt et al. 1985). Er leitet sich von dem 12-Minuten-Gehtest ab, welchen die Arbeitsgruppe um McGavin bei Patienten mit chronischer Bronchitis durchführte (McGavin et al. 1976), wird jedoch von den Patienten besser angenommen und stellt die Aktivitäten im Alltag der vorliegenden Patientengruppe adäquat nach (Lipkin et al. 1986). Bei standardisierter Durchführung zeichnet sich dieser Test durch eine verlässliche Reproduzierbarkeit aus (Demers et al. 2001). In dieser Studie wurde der Test nach den Richtlinien SOP04 (*Standard Operation Procedures 04*) des KNHI ausgeführt.

Vorab wurde jedem Probanden der Ablauf des Tests erklärt. Dieser sollte auf einer ebenen, 100 m langen Strecke über eine Zeitdauer von 6 Minuten so weit wie möglich gehen, ohne zu joggen oder zu rennen. Es war zwingende Voraussetzung, dass immer ein Fuß den Boden berühren musste. Das Tempo durfte der Durchführende selbstständig wählen, ebenso wie die Länge der Pausen, in denen er auch auf einem Stuhl Platz nehmen konnte. Um den Probanden nicht in seinem Tempo zu beeinflussen, blieb der Untersucher auf einer Stelle stehen und teilte dem Probanden nach jeweils 2

und 4 Minuten die bisher absolvierte Strecke mit. Alle 30 Sekunden durfte der Untersucher den Teilnehmer verbal ermuntern, allerdings ausschließlich mit den festgelegten Formulierungen: „Das machen Sie gut“ und „immer weiter so“. Während den Pausen wurde die Zeit nicht gestoppt; vor und nach dem Versuch wurden Herzfrequenz und Blutdruck gemessen. Falls der Teilnehmer den Test verfrüht abbrach, wurden der Zeitpunkt und der Grund notiert, was zum Beispiel Dyspnoe, Angina pectoris oder Claudicatio intermittens sein konnten.

2.9 Psychometrische Messverfahren

Jedem Teilnehmer und jeder Teilnehmerin wurde ein ganzes Heft mit unterschiedlichen Fragebögen ausgeteilt, welches Fragen enthielt, die durch Ankreuzen zu beantworten waren. Es handelte sich um Selbstauskunftsfragebögen, die vom Patienten selbstständig und ohne Zeitdruck ausgefüllt wurden. Vor der Beantwortung wurden die Teilnehmer und Teilnehmerinnen darüber informiert, dass deren Antworten nicht mit korrekt oder inkorrekt bewertet würden, sondern dass es auf den intuitiven, spontanen Impuls ankommt. Neben den Fragen zu den klinischen Parametern zielen zahlreiche Fragen auf private Lebensumstände und die Einschätzung der persönlichen Lebensqualität ab. Dabei wurde darauf Wert gelegt, dass die Patienten informiert waren, nicht zu lange über eine Antwort nachzudenken, da dies das Ergebnis verfälschen würde.

Im *Patient Health Questionnaire* (PHQ) werden Fragen zu den häufigsten psychischen Störungen gestellt, wie depressive Störung, Angst- und Essstörungen sowie Alkoholmissbrauch. Der Maastricht-Fragebogen gibt Auskunft über die vitale Erschöpfung eines Patienten, welche sich als Symptom vor einem Herzinfarkt einstellen kann. Im *36-Item-Short-Form-Health-Survey* (SF-36) wird nach der gesundheitsbezogenen Lebensqualität geforscht. Dies sind nur einige Beispiele der sehr umfangreichen Befragung. Zusätzlich wurden die Patienten gebeten, Auskunft über Familienstand, Erwerbstätigkeit, Krankenversicherung, Haushalt und Einkommen zu geben.

Der Fokus der vorliegenden Arbeit liegt auf dem HADS-Fragebogen, einem Selbstbeurteilungsfragebogen von Snaith und Zigmond aus dem Jahr 1983. Dieser wurde entworfen, um bei Patienten, die sich nicht in psychiatrischer Behandlung befinden, eventuell vorhandene psychische Störungen ausfindig zu machen. Dabei hat der Fragebogen nicht den Anspruch, direkt eine eindeutige Diagnose zu stellen; er soll viel-

mehr bei der Entscheidung helfen, ob eine weitere psychiatrische oder psychosomatische Untersuchung notwendig ist oder nicht. Seit seiner Veröffentlichung hat dieser Fragebogen seine Zweckmäßigkeit unter Beweis gestellt und ist eine wissenschaftlich anerkannte Methode der Untersuchung (Bjelland et al. 2002). Die deutsche Version wurde von Prof. Dr. Herrmann-Lingen (Universität Göttingen) herausgegeben und wird seit 1994 verwendet. In seiner Testanalyse aus dem Jahr 1997 bescheinigte er dem Fragebogen ausreichende Validität (Herrmann 1997). Es wurde eine gute Retest-Reliabilität bestätigt, was bedeutet, dass der Fragebogen stabil genug ist, um situationsabhängigen Einflüssen standzuhalten. Andererseits sollten die Fragen ausreichend auf Stimmungsänderungen reagieren, die im Verlauf einer Erkrankung auftreten und diese Änderung verlässlich erfassen. Diese Fähigkeit wird als Änderungssensitivität bezeichnet. Das Cronbach's α als Maß für die interne Konsistenz wird für die Angst-Skala mit 0,8 und die Depressions-Skala mit 0,81 angegeben.

Der Fragebogen kann von Erwachsenen und Jugendlichen ab 15 Jahren beantwortet werden und hat eine Bearbeitungszeit von 2 bis 6 Minuten, was zu einer hohen Akzeptanz unter den Patienten führt. Die Auswertung durch den Untersucher dauert etwa eine Minute, was die Handhabung für Ärzte und Assistenten aus nichtpsychiatrischen Fachrichtungen stark vereinfacht. Die Fragen beschäftigen sich mit dem Verlauf der Symptome während der vergangenen Woche, somit fallen aktuelle Einflüsse nicht ins Gewicht. Schwere psychopathologische Symptome werden nicht abgefragt, was die Sensitivität gegenüber milden psychiatrischen Störungen erhöht. Weiterhin wurden physische Symptome des psychischen Unwohlseins vermieden, wie beispielsweise Kopfschmerz oder Gewichtsverlust, da diese zu falsch positiven Ergebnissen führen könnten, wenn sie in Wahrheit einer anderen zugrundeliegenden Erkrankung geschuldet sind. Der Fragebogen besteht aus jeweils 7 Fragen (Items) zu Depressivität und Angst, die jede in einer Abstufung (0-3 Punkte) von völliger Zustimmung bis hin zu absoluter Ablehnung bewertet werden können. Durch Addition der einzelnen Bewertungen ergeben sich die Rohwerte für die Subskalen Angst (HADS-A) und Depression (HADS-D). Dies ist jedoch nur durch den Untersucher möglich, da die Fragen zu Angst und Depression in unbestimmt vermischter Reihenfolge auftreten und somit für den Beantwortenden nicht ersichtlich ist, welche Frage zu welcher Subskala gehört. Ein einzelner fehlender Wert auf einer Subskala liegt im tolerierbaren Bereich und verschlechtert die Aussagekraft des Ergebnisses nicht. Die Entscheidung, ob ein

Patient als psychiatrischer Fall bewertet wird, hängt von der Wahl des *Cutoff*-Werts ab, der vor der Untersuchung festgelegt werden sollte. Im Allgemeinen erhöht sich die Spezifität, wenn man den *Cutoff* erhöht, was allerdings zulasten der Sensitivität geschieht. Jede Wahl des *Cutoff*-Wertes ist folglich ein Kompromiss zwischen Sensitivität und Spezifität (Herrmann 1997). In ihrer ersten Ausgabe des HADS Fragebogens geben Zigmond und Snaith eine Empfehlung für die *Cutoffs* der beiden Skalen (Zigmond und Snaith 1983). Ein HADS-A-Score von ≤ 7 wird als physiologisch eingestuft, zwischen 8 und 10 ist eine Störung möglich und bei ≥ 11 ist sie wahrscheinlich. Für die HADS-D-Subskala fanden sie heraus, dass die identischen *Cutoff*-Werte zu den besten Ergebnissen führen (Zigmond und Snaith 1983), allerdings wird die HADS-D-Summe in dieser Arbeit als kontinuierlicher Wert verwendet.

2.10 Statistische Analysen

Die statistische Auswertung erfolgte auf einem Personalcomputer mit dem Programm SPSS Version 22 für Windows (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA). Die Ergebnisse der soziodemografischen und klinischen Analysen werden in Mittelwerten mit Standardabweichung angegeben; die Häufigkeiten werden in Prozent dargelegt. Um die beiden Gruppen mit niedrigem und erhöhtem HADS-A-Level zu vergleichen, wurde der Student-t-Test angewendet. Um zwei dichotomisierte Gruppen auf einen signifikanten Zusammenhang zu testen, benutzte man den Chi-Quadrat-Test oder bei einer kleineren Stichprobe den Fisher's-Exakt-Test. Die HADS-D-Summen wurden als kontinuierliche Werte behandelt. Durch Korrelationsanalysen nach Pearson wurden Laborparameter mit der Höhe des Angstempfindens in Zusammenhang gebracht. Wurde von einem Laborparameter das Signifikanzniveau erreicht, wurde dieser später in die Regressionsanalyse eingeschlossen, wodurch der Zusammenhang mit anderen Variablen ermittelt werden konnte. Für die Regressionsanalysen wurden die CT-proET-1-Werte logarithmiert. Ein Zusammenhang wurde als signifikant angesehen, wenn der p-Wert $\leq 0,05$ war. Werte von $p \leq 0,01$ wurden als sehr signifikant, Werte von $p \leq 0,001$ als hochsignifikant eingestuft.

3 Ergebnisse

3.1 Charakterisierung des untersuchten Patientenkollektivs

Insgesamt wurden 1950 Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer untersucht, aus denen für die vorliegende Analyse eine Kohorte von $n=1410$ Patienten ausgewählt wurde, bei denen Werte für CT-proET-1 und die Ergebnisse der HADS-A-Subskala vorlagen. Das ausgewählte Patientenkollektiv wurde sowohl als gesamte Kohorte als auch hinsichtlich der Unterschiede zwischen den ängstlichen und den nicht-ängstlichen Studienteilnehmern analysiert. Die gesamte Kohorte wies ein Durchschnittsalter von $66,5 \pm 8,2$ Jahren auf und bestand zu $49,3\%$ aus männlichen Teilnehmern. Die ängstlichen Studienteilnehmer waren mit einem Anteil von $64,4\%$ überwiegend weiblichen Geschlechts ($p=0,003$) und hatten mit $62,6 \pm 7,4$ Jahren ein durchschnittlich jüngeres Alter als die nicht-ängstlichen Teilnehmer ($p < 0,001$) (siehe Tabelle 1). Der Body-Mass-Index lag mit durchschnittlich $29,0 \pm 4,9$ kg/m^2 im prä-adipösen Bereich, die Körperoberfläche nach Mosteller war mit durchschnittlich $2,0 \pm 0,2$ m^2 erhöht, ebenso wie der Taillenumfang mit durchschnittlich $98,9 \pm 14,1$ cm. Zwischen den ängstlichen und nicht-ängstlichen Teilnehmern bestand kein signifikanter Unterschied bezüglich des BMI, der Körperoberfläche, dem Taillenumfang sowie dem Hüftumfang. Es gab jedoch einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen bezüglich des systolischen Blutdrucks ($p=0,008$), welcher im Durchschnitt $147,2 \pm 21,1$ mmHg betrug. Es zeigte sich, dass der systolische Blutdruck in der Gruppe der ängstlichen Studienteilnehmer mit $142,2 \pm 19,5$ mmHg signifikant geringer war als in der Gruppe der nicht-ängstlichen Teilnehmer ($147,6 \pm 21,2$ mmHg). Der diastolische Blutdruck war im Durchschnitt bei $83,2 \pm 11,8$ mmHg und die Herzfrequenz bei $70,3 \pm 11,7$ Schlägen pro Minute ohne signifikante Unterschiede zwischen den beiden Patientengruppen.

Tabelle 1. Die Charakterisierung der Studienkohorte anhand epidemiologischer, anthropomorpher und hämodynamischer Daten. Die ängstlichen Studienteilnehmer sind überwiegend weiblich, jünger und haben einen niedrigeren systolischen Blutdruck als die nicht-ängstlichen Teilnehmer.

	Gesamte Kohorte (n=1410)	Nicht-ängstliche Studienteilnehmer (n = 1292)	Ängstliche Studienteilnehmer (n = 118)	P-Wert
Geschlecht (männlich, %)	49,3	50,5	35,6	0,003
Alter (Jahre)	66,1 ± 8,2	66,4 ± 8,2	62,6 ± 7,4	<0,001
Body-Mass-Index (kg/m ²)	29,0 ± 4,9	28,9 ± 4,9	29,8 ± 5,3	0,071
Körperoberfläche (m ²)	2,0 ± 0,2	2,0 ± 0,2	1,9 ± 0,2	0,945
Taillenumfang (cm)	98,9 ± 14,1	98,9 ± 14,1	99,0 ± 13,5	0,939
Hüftumfang (cm)	105,8 ± 12,0	105,6 ± 12,0	107,8 ± 11,5	0,060
Systolischer BD (mmHg)	147,2 ± 21,1	147,6 ± 21,2	142,2 ± 19,5	0,008
Diastolischer BD (mmHg)	83,2 ± 11,8	83,2 ± 11,8	83,4 ± 12,2	0,859
Herzfrequenz (bpm)	70,3 ± 11,7	70,3 ± 11,7	70,0 ± 11,6	0,774

Abkürzungen: BD=Blutdruck.

3.1.1 Prävalenz der Risikofaktoren im Patientenkollektiv

Da die Einschlusskriterien für die DIAST-CHF-Studie das Vorhandensein von kardiovaskulären Risikofaktoren voraussetzten, war der Prozentsatz an Patienten mit Hypertonus (80,7 %), Hyperlipoproteinämie (40,9 %), Diabetes mellitus (24,4 %), KHK (18,9 %), Hyperurikämie (14,9 %), Myokardinfarkt in der Familie jünger als 60 Jahre (12,6 %) und Rauchern (10,5 %) unter den Studienteilnehmern vergleichsweise hoch. Es gab unter den ängstlichen Studienteilnehmern signifikant mehr Patienten mit Familienangehörigen von unter 60 Jahren mit einem Myokardinfarkt (11,7 % versus 22,9 %; p=0,001) sowie signifikant mehr Patienten mit einer COPD (6,8 % versus 12,7 %; p=0,026) als unter den nicht-ängstlichen Studienteilnehmern (siehe Tabelle 2).

Tabelle 2. Die Prävalenz der Risikofaktoren im Patientenkollektiv. Das Studiendesign setzt einen hohen Anteil an Patienten mit den Risikofaktoren für eine Herzinsuffizienz voraus.

	Gesamte Kohorte (n=1410)	Nicht-ängstliche Studienteilnehmer (n=1292)	Ängstliche Studienteilnehmer (n=118)	P-Wert
Arterielle Hypertonie (%)	80,7	80,5	83,1	0,545
Hyperlipoproteinämie (%)	40,9	40,7	42,4	0,769
Hyperurikämie (%)	14,9	15,4	9,3	0,080
Diabetes mellitus (%)	24,4	23,9	29,7	0,179
Raucher (%)	10,5	10,1	15,3	0,085
Schlafapnoesyndrom (%)	6,2	6,2	5,9	1,000
KHK (%)	18,9	18,7	20,3	0,712
Myokardinfarkt in Familie <60 Jahre (%)	12,6	11,7	22,9	0,001
Z. n. Myokardinfarkt (%)	9,3	9,3	9,3	1,000
COPD (%)	7,3	6,8	12,7	0,026

Abkürzungen: COPD= Chronic obstructive pulmonary disease.

3.1.2 Symptomatik der Herzinsuffizienz im Patientenkollektiv

In der gesamten Kohorte litten 57,3 % der Studienteilnehmer an Nykturie, 27,6 % an Belastungsdyspnoe, rund 22,1 % berichteten von Müdigkeit bzw. Leistungsschwäche und 20,5 % zeigten Ödeme. Im 6-Minuten-Gehtest erreichten die Teilnehmer eine Strecke von durchschnittlich 517±106 m. Die nicht-ängstlichen Studienteilnehmer litten signifikant seltener an Belastungsdyspnoe als die ängstlichen Teilnehmer (25,8 % versus 47,5 %; $p<0,001$), während die Framingham-Summe bei den ängstlichen Teilnehmern signifikant höher war (0,71±1,12 versus 1,15±1,27; $p<0,001$). Weiterhin gab es signifikant weniger nicht-ängstliche Teilnehmer mit paroxysmaler nächtlicher Dyspnoe (2,7 % versus 11,9 %; $p<0,001$), nächtlichem Husten (4,5 % versus 13,6 %; $p<0,001$) sowie Müdigkeit und Leistungsschwäche (19,6 % versus 49,2 %; $p<0,001$). Bezüglich der weiteren aufgeführten Symptome wie Ruhedyspnoe, Halsvenenstauung, pulmonalen Rasselgeräuschen und Orthopnoe zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Patientengruppen.

Tabelle 3. Aufstellung und Vergleich der Symptome der Herzinsuffizienz im Patientenkollektiv. Die ängstlichen Teilnehmer zeigen eine stärkere Ausprägung der Symptome.

	Gesamte Kohorte (n=1410)	Nicht-ängstliche Studienteilnehmer (n=1292)	Ängstliche Studienteilnehmer (n=118)	P-Wert
Nykturie (%)	57,3	57,1	60,2	0,560
Belastungsdyspnoe (%)	27,6	25,8	47,5	<0,001
Ruhedyspnoe (%)	2,4	2,2	4,2	0,198
Paroxysmale nächtliche Dyspnoe (%)	3,5	2,7	11,9	<0,001
Nächtlicher Husten (%)	5,2	4,5	13,6	<0,001
Ödeme (%)	20,5	20,4	21,2	0,905
Halsvenenstauung (%)	1,1	1,2	0	0,389
Pulmonale Rasselgeräusche (%)	2,1	2,2	0	0,166
Orthopnoe (%)	3,3	3,3	3,4	1,000
Müdigkeit/ Leistungsschwäche (%)	22,1	19,6	49,2	<0,001
Framingham-Summe	0,75 ± 1,14	0,71 ± 1,12	1,15 ± 1,27	<0,001
Strecke im 6-Minuten Gehtest (m)	517 ± 106	517 ± 106	513 ± 106	0,702
Zerebrovaskuläre Erkrankungen (%)	7,1	7,0	7,6	0,710
pAVK (%)	4,8	4,8	4,2	1,000

Abkürzungen: pAVK= periphere Arterielle Verschlusskrankheit.

3.1.3 Zusammenstellung kardiovaskulär wirksamer Medikamente

In der gesamten Studienkohorte nahmen 44,6 % der Teilnehmer Betablocker, 41,9 % ACE-Hemmer, 37,2 % Thiazide und 19,3% Calcium-Antagonisten, wobei es jedoch keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen der ängstlichen und nicht-ängstlichen Teilnehmer gab (siehe Tabelle 4). Lediglich die Herzglykoside wurden signifikant häufiger von den nicht-ängstlichen Studienteilnehmern eingenommen als von den ängstlichen (5 % versus 0 %; $p=0,005$).

Tabelle 4. Aufstellung der bei Herzinsuffizienz eingenommenen Medikamente. Bis auf die häufigere Einnahme von Herzglykosiden durch die nicht-ängstlichen Teilnehmer gibt es keine signifikanten Unterschiede in den beiden Studiengruppen.

	Gesamte Kohorte (n=1410)	Nicht-ängstliche Studienteilnehmer (n=1292)	Ängstliche Studienteilnehmer (n=118)	P-Wert
Betablocker (%)	44,6	45,0	40,7	0,385
ACE-Hemmer (%)	41,9	42,0	41,5	1,000
Thiazide (%)	37,2	37,6	33,1	0,371
Calcium-Antagonisten (%)	19,3	19,6	16,1	0,395
AT1-Antagonisten (%)	16,5	16,5	16,1	1,000
Schleifendiuretika (%)	11,7	12,0	8,5	0,296
Nitrat (%)	8,2	8,6	4,2	0,115
Andere Diuretika (%)	5,1	5,1	5,1	1,000
Herzglykoside (%)	4,6	5,0	0	0,005
Antiarrhythmika (%)	2,9	3,0	2,5	1,000
Aldosteron-Antagonisten (%)	1,8	2,0	0	0,262

3.1.4 Ergebnisse der echokardiografischen Untersuchungen

Die echokardiografische Untersuchung ergab für die gesamte Kohorte durchschnittlich einen endsystolischen Durchmesser des linken Atriums von $41,4 \pm 6,3$ mm, mit einem signifikanten Unterschied zwischen der ängstlichen und der nicht-ängstlichen Gruppe ($40,1 \pm 6,0$ mm versus $41,5 \pm 6,3$ mm; $p=0,026$) (siehe Tabelle 5). Der linksventrikuläre endsystolische Durchmesser betrug durchschnittlich $31,4 \pm 6,3$ mm, während der linksventrikuläre enddiastolische Durchmesser durchschnittlich $49,4 \pm 6,2$ mm betrug. Die Gruppe der ängstlichen Studienteilnehmer zeigte einen signifikant geringeren linksventrikulären enddiastolischen Durchmesser als die Gruppe der nicht-ängstlichen Teilnehmer ($48,3 \pm 5,0$ mm versus $49,5 \pm 6,3$ mm; $p=0,018$). Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion betrug in der gesamten Kohorte $60,0 \pm 8,2$ %, jedoch zeigten sich hier keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen.

Tabelle 5. Resultate der echokardiografischen Untersuchung. LAES und LVEDD sind in der nicht-ängstlichen Teilnehmergruppe signifikant vergrößert.

	Gesamte Kohorte (n = 1410)	Nicht-ängstliche Studienteilnehmer (n = 1292)	Ängstliche Studienteilnehmer (n = 118)	P-Wert
LAESD (mm)	$41,4 \pm 6,3$	$41,5 \pm 6,3$	$40,1 \pm 6,0$	0,026
LVESD (mm)	$31,4 \pm 6,3$	$31,2 \pm 6,4$	$30,8 \pm 5,3$	0,477
LVEDD (mm)	$49,4 \pm 6,2$	$49,5 \pm 6,3$	$48,3 \pm 5,0$	0,018
LVEF (%)	$60,0 \pm 8,2$	$59,9 \pm 8,3$	$61,0 \pm 7,0$	0,186

Abkürzungen: LAES = endsystolischer Durchmesser des linken Atriums; LVES = endsystolischer Durchmesser des linken Ventrikels; LVEDD = enddiastolischer Durchmesser des linken Ventrikels; LVEF = Ejektionsfraktion des linken Ventrikels.

3.2 Resultate der psychometrischen Messungen

Die untersuchte Kohorte hatte einen mittleren Angst-Score von $5,0 \pm 3,6$ Punkten auf der HADS-A-Subskala sowie einen mittleren Depressions-Score von $4,2 \pm 3,6$ auf der HADS-D-Subskala. In Abbildung 1 wird die Verteilung der HADS-Angstsumme zwischen den beiden Gruppen der ängstlichen und nicht-ängstlichen Teilnehmer grafisch verdeutlicht. Die durchschnittliche Angstsumme ist für die Gruppe der nicht-ängstlichen Teilnehmer mit $4,3 \pm 2,9$ Punkten im normalen Bereich, wohingegen die durchschnittliche Angstsumme von $12,6 \pm 1,6$ Punkten in der ängstlichen Patientengruppe auf eine klinisch feststellbare Angststörung hinweist. In Abbildung 2 soll demonstriert werden, dass jene Patienten mit einem HADS-A-Score über 10 durchschnittlich ebenfalls einen erhöhten Wert auf der HADS-D-Subskala erreichten.

Tabelle 6. Auflistung der durchschnittlich erreichten Summenscores für die HADS-Subskalen von Angst und Depression. Die ängstlichen Teilnehmer zeigen zeitgleich signifikant erhöhte Depressionswerte.

	Gesamte Kohorte (n=1410)	Nicht-ängstliche Studienteilnehmer (n=1292)	Ängstliche Studienteilnehmer (n=118)	P-Wert
HADS-A-Subskala	$5,0 \pm 3,6$	$4,3 \pm 2,9$	$12,6 \pm 1,6$	<0,001
HADS-D-Subskala	$4,2 \pm 3,6$	$3,7 \pm 3,2$	$9,5 \pm 3,5$	<0,001

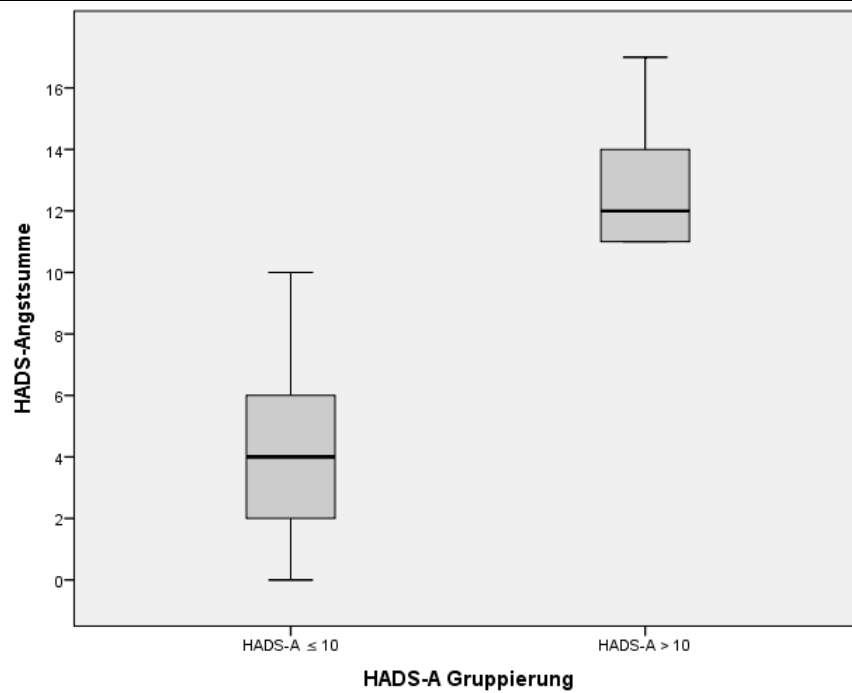


Abbildung 1. Verteilung der HADS-A-Summenwerte in den beiden Gruppen der ängstlichen und nicht-ängstlichen Studienteilnehmer. Dargestellt in dem Diagramm sind der jeweilige Median und die Konfidenzintervalle der Gruppen der ängstlichen und nicht-ängstlichen Teilnehmer.

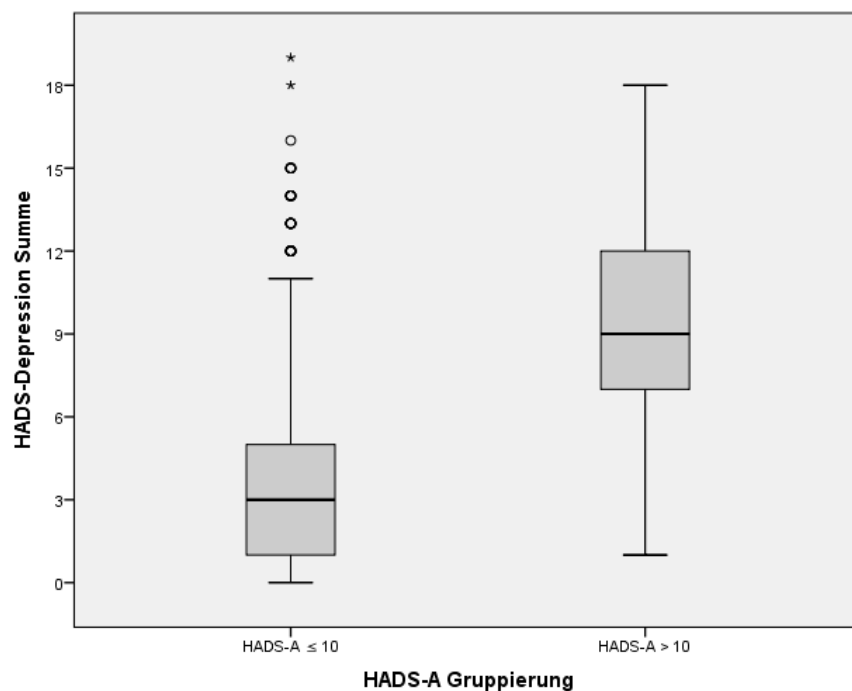


Abbildung 2. Illustration der HADS-D-Summenwerte in den beiden Gruppen der ängstlichen und nicht-ängstlichen Studienteilnehmer. Das Diagramm zeigt einen signifikant höheren Median auf der Depressionsskala für die ängstliche Teilnehmergruppe.

3.3 Ergebnisse der speziellen Laboranalytik

In der gesamten Kohorte lag der CT-proET-1 Spiegel durchschnittlich bei $57,9 \pm 17,9$ pmol/l, mit einem signifikant niedrigeren Wert in der Gruppe der ängstlichen Studienteilnehmer ($53,8 \pm 14,6$ pmol/l) als unter den nicht-ängstlichen Teilnehmern ($58,2 \pm 18,1$ pmol/l; $p=0,010$) (siehe Tabelle 7). Der BNP-Spiegel war unter den ängstlichen Teilnehmern ebenfalls signifikant geringer ($75,3 \pm 73,9$ pg/ml) als unter den nicht-ängstlichen Teilnehmern ($95,6 \pm 118,7$ pg/ml; $p=0,014$); im Durchschnitt lag er bei $93,9 \pm 115,8$ pg/ml in der gesamten Gruppe. Für den NT-proBNP-Spiegel ergab sich ein hochsignifikanter Unterschied zwischen den nicht-ängstlichen und den ängstlichen Teilnehmern ($230,3 \pm 432,0$ pg/ml versus $147,5 \pm 215,5$ pg/ml; $p < 0,001$), durchschnittlich lag der Wert bei $223,4 \pm 418,7$ pg/ml. Der MR-proANP-Spiegel lag in der gesamten Kohorte durchschnittlich bei $107,6 \pm 74,4$ pmol/l, in der Gruppe der ängstlichen Studienteilnehmer lag er bei $85,7 \pm 49,2$ pmol/l, während die nicht-ängstlichen Studienteilnehmer einen Wert von $109,6 \pm 76,0$ pmol/l aufwiesen, was einen hochsignifikanten Unterschied beschreibt ($p < 0,001$). Die gesamte Studienkohorte zeigte einen durchschnittlichen NT-proANP-Spiegel von $4422,9 \pm 2106,9$ pmol/l sowie einen durchschnittlichen hsCRP-Spiegel von $3,6 \pm 6,3$ mg/l, jeweils ohne signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Die Tabelle 7 zeigt die Serumkonzentrationen der einzelnen Laborwerte in der gesamten Studienkohorte sowie in den beiden Gruppen der ängstlichen und nicht-ängstlichen Studienteilnehmer.

Tabelle 7. Auflistung und Vergleich der Peptidkonzentrationen der beiden Teilnehmergruppen. Für CT-proET-1, BNP, NT-proBNP und MR-proANP zeigte die ängstliche Kohorte signifikant niedrigere Konzentrationen.

	Gesamte Kohorte (n=1410)	Nicht-ängstliche Studienteilnehmer (n=1292)	Ängstliche Studienteilnehmer (n=118)	P-Wert
CT-proET-1 (pmol/l)	57,9 ± 17,9	58,2 ± 18,1	53,8 ± 14,6	0,010
BNP (pg/ml)	93,9 ± 115,8	95,6 ± 118,7	75,3 ± 73,9	0,014
NT-proBNP (pg/ml)	223,4 ± 418,7	230,3 ± 432,0	147,5 ± 215,5	<0,001
NT-proANP (pmol/l)	4422,9 ± 2106,9	4455,4 ± 2140,6	4049,4 ± 1640,3	0,149
MR-proANP (pmol/l)	107,6 ± 74,4	109,6 ± 76,0	85,7 ± 49,2	<0,001
hsCRP (mg/l)	3,6 ± 6,3	3,4 ± 6,1	4,2 ± 8,7	0,232

3.3.1 Grafische Darstellung der Peptidkonzentrationen

Zur Übersicht über die Verteilung der Laborwerte zeigen die Abbildungen 3 - 8 die logarithmierten Werte der Serumkonzentrationen der in Tabelle 7 aufgeführten Peptide. In den Histogrammen ist auf der Abszisse der Logarithmus zur Basis 10 (\log_{10}) des jeweiligen Laborwertes dargestellt, auf der Ordinate ist die Häufigkeit als Absolutzahlen abzulesen und in dunkelblau ist die Normalverteilungskurve abgebildet.

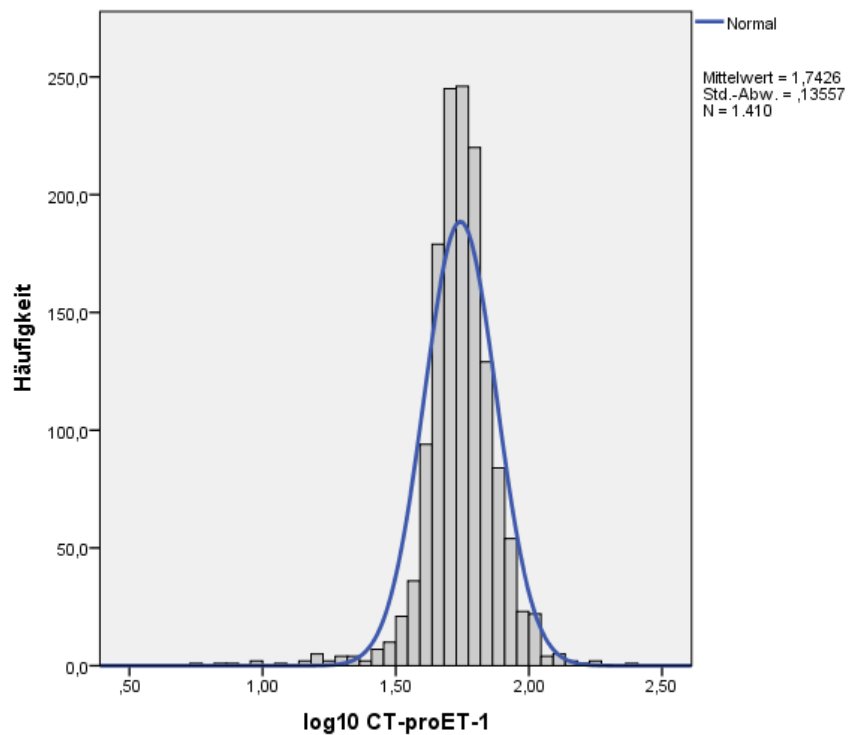


Abbildung 3. Darstellung der Häufigkeitsverteilung der CT-proET-1-Serumkonzentrationen in pmol/l. Das Diagramm zeigt eine schmale und hohe Normalverteilung.

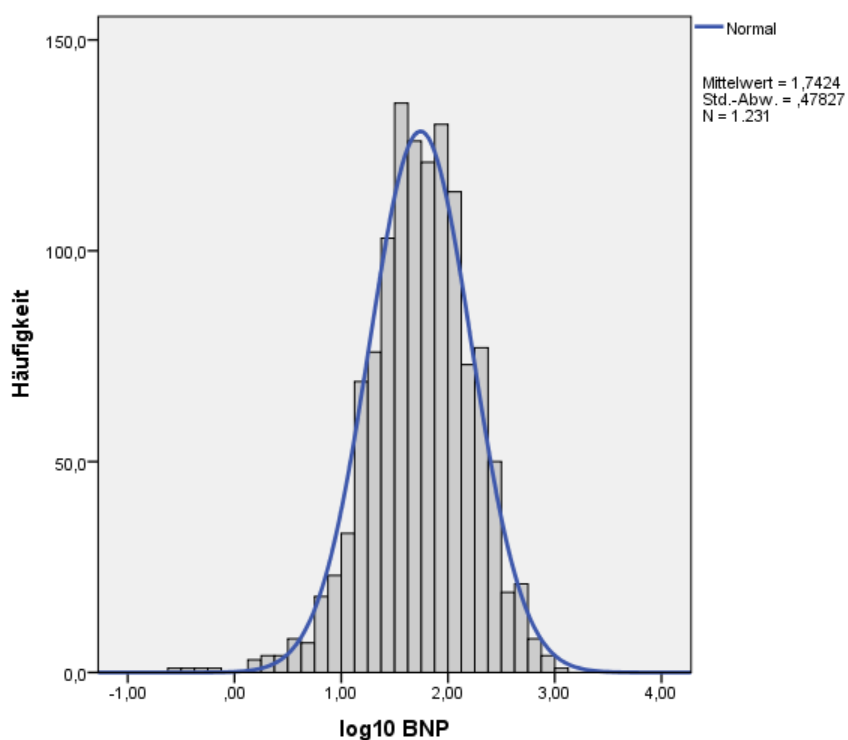


Abbildung 4. Aufstellung der Serumkonzentrationen des BNP in pg/ml. Der Mittelwert der logarithmierten BNP-Konzentration liegt bei rund 1,74 pg/ml.

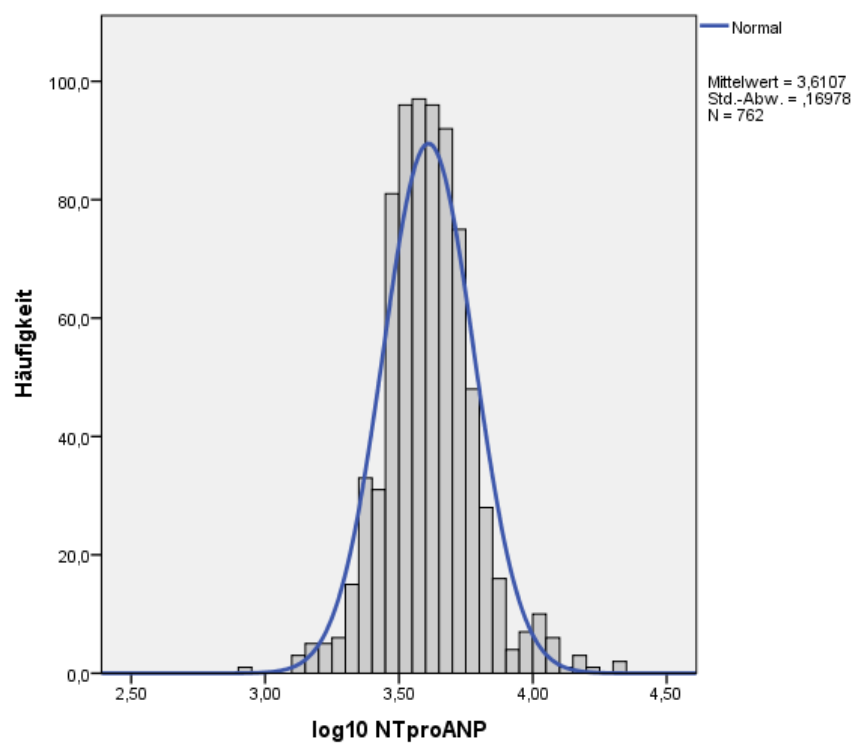
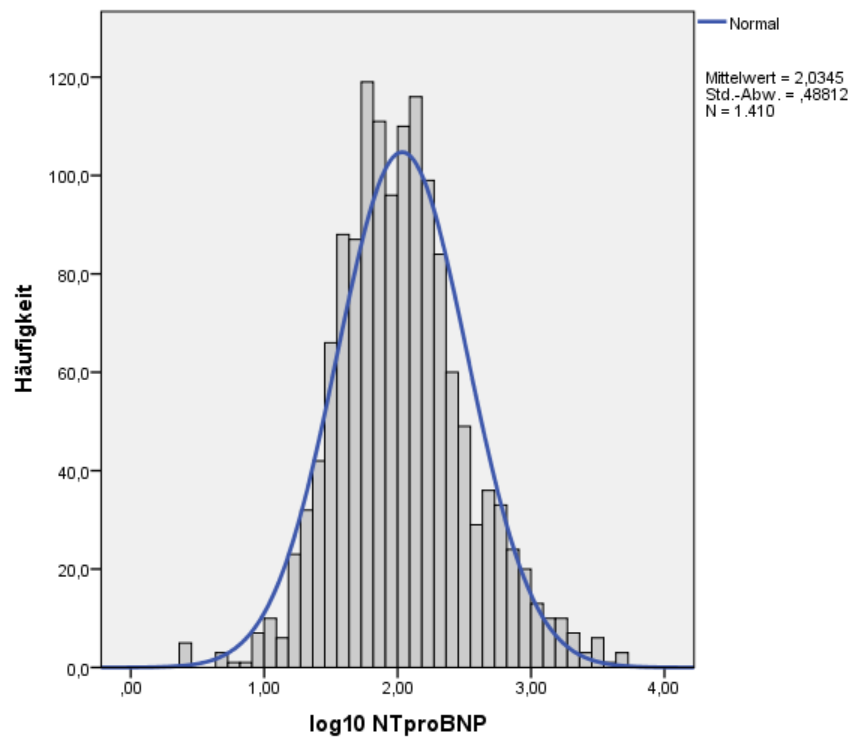


Abbildung 6. Abbildung der Häufigkeiten und der Normalverteilung der NT-proANP-Konzentration. Das Diagramm stellt einen Mittelwert von rund 3,6 pmol/l mit einer Standardabweichung von rund 0,17 pmol/l dar.

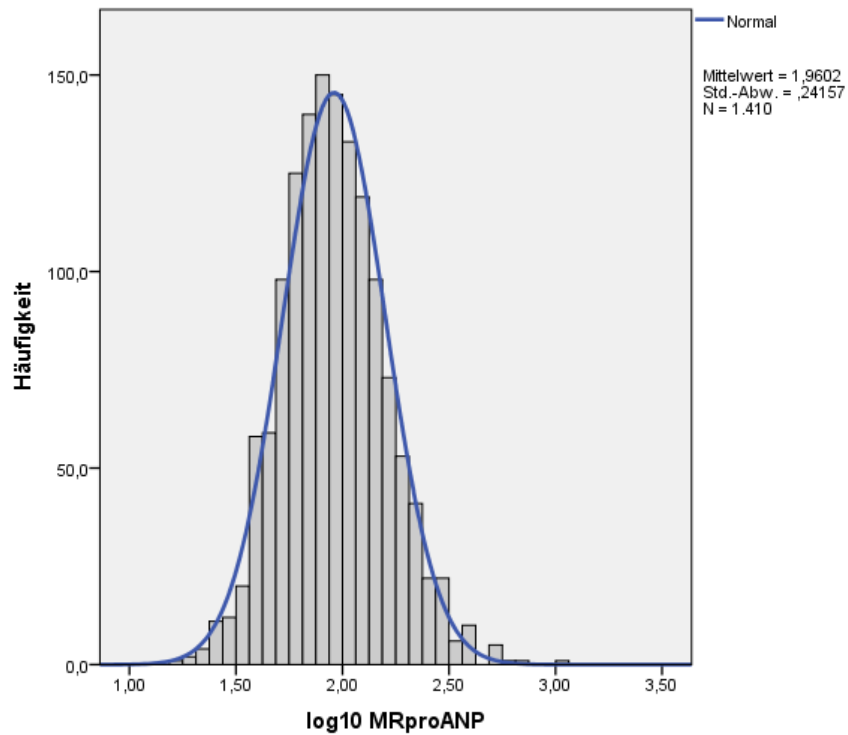


Abbildung 7. Darstellung der Häufigkeitsverteilung der MR-proANP-Serumspiegel. Die MR-proANP-Konzentrationen weisen einen Mittelwert von rund 2 pmol/l mit einer Standardabweichung von 0,24 pmol/l auf.

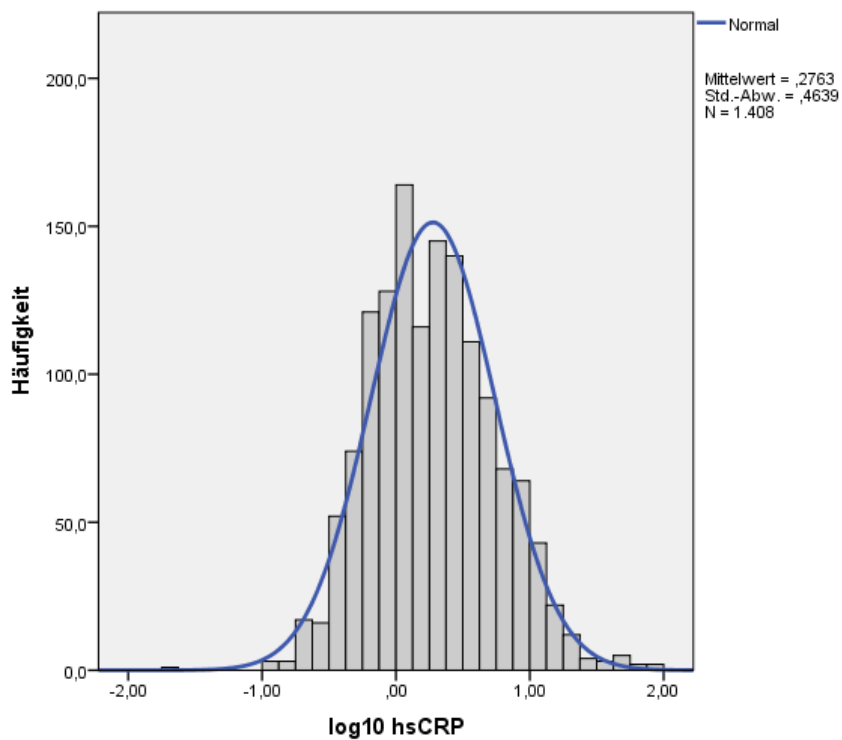


Abbildung 8. Abbildung der Verteilung der Häufigkeiten der logarithmierten hsCRP-Serumkonzentrationen. Die Darstellung zeigt einen Mittelwert von rund 0,28 mg/l mit einer Standardabweichung von rund 0,46 mg/l.

3.3.2 Grafischer Vergleich der neuroendokrinen Parameter

Nach dem Überblick der Verteilung der Laborwerte über die gesamte Kohorte sollen nun die Werte der beiden Gruppen der ängstlichen und nicht-ängstlichen Studienteilnehmer grafisch gegenübergestellt werden. Es folgen in den Abbildungen 9–14 Boxplot-Diagramme, in denen auf der Abszisse die nicht-ängstliche Gruppe mit HADS-A \leq 10 und die ängstliche Gruppe mit HADS-A $>$ 10 aufgetragen sind sowie auf der Ordinate die Serumkonzentration des jeweiligen Laborwertes als Logarithmus zur Basis 10 gezeigt wird.

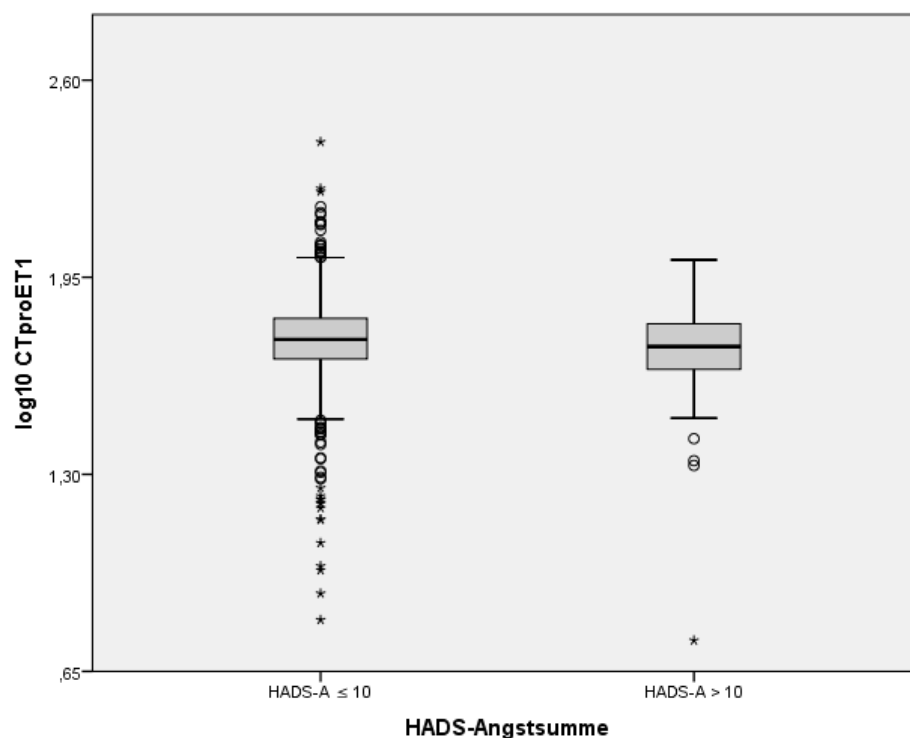


Abbildung 9. Erhöhte CT-proET-1-Konzentration in der Gruppe mit geringeren HADS-A-Summenwerten. Das Diagramm zeigt einen signifikant geringeren Median der CT-proET-1-Konzentration der Gruppe für HADS-A $>$ 10 ($p=0,010$).

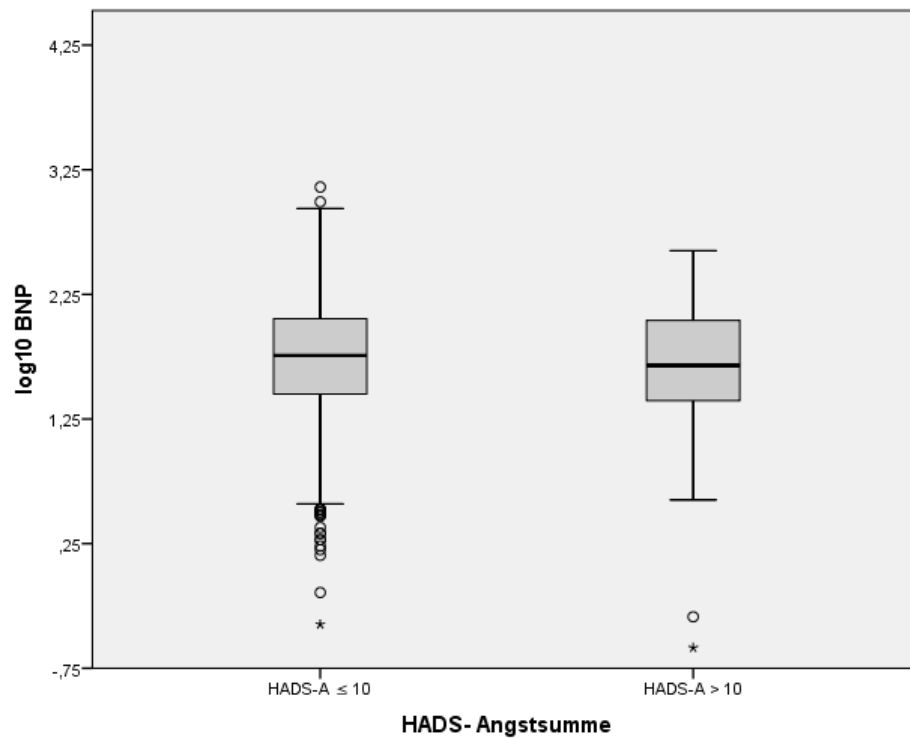


Abbildung 10. Verminderte BNP-Serumkonzentration unter den Teilnehmern mit erhöhten HADS-A-Summenwerten. Die Abbildung stellt den inversen signifikanten Zusammenhang zwischen der HADS-A-Summe und dem BNP-Plasmaspiegel dar ($p=0,014$).

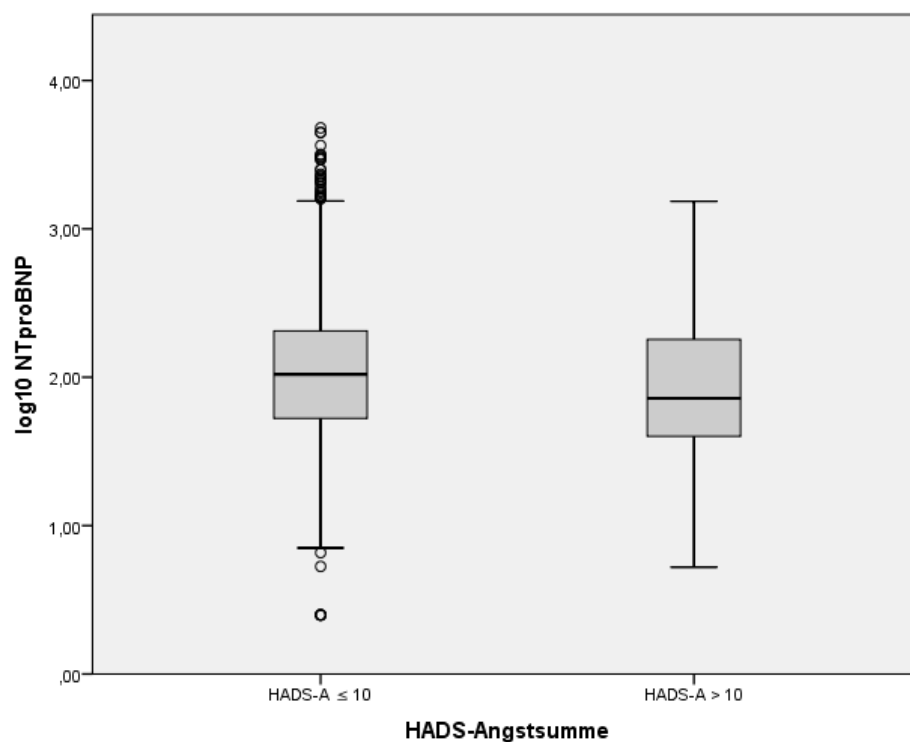


Abbildung 11. Geringere NT-proBNP-Konzentrationen unter den Studienteilnehmern mit HADS-A-Summenwerten >10. Die Darstellung zeigt eine negative signifikante Assoziation zwischen NT-proBNP und erhöhten HADS-A-Summenwerten ($p<0,001$).

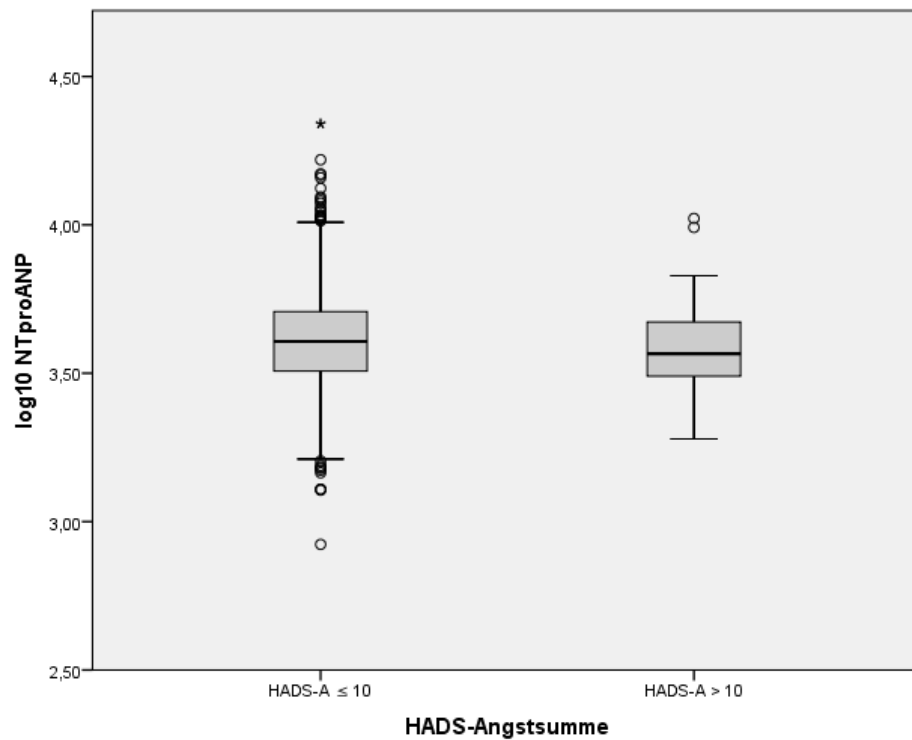


Abbildung 12. Höhere NT-proANP-Konzentrationen in der nicht-ängstlichen Teilnehmergruppe. ($p=0,149$). Dargestellt in dem Diagramm sind der jeweiligen Median mit Konfidenzintervallen für die ängstlichen und nicht-ängstlichen Teilnehmergruppen.

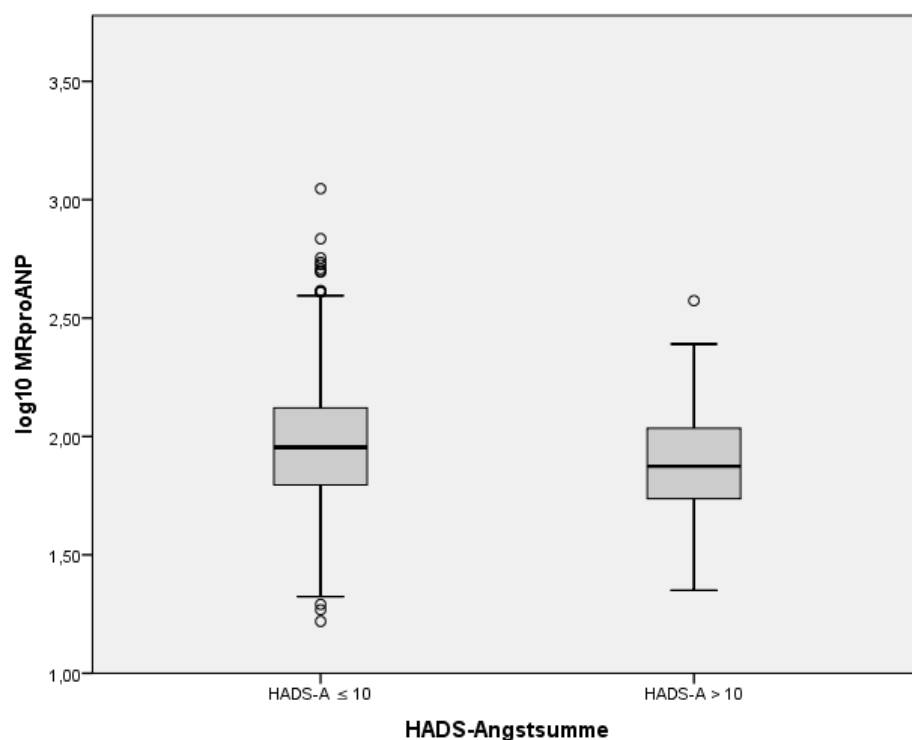


Abbildung 13. Negative, signifikante Assoziation zwischen der HADS-A-Summe und dem MR-proANP-Serumspiegel. Die Abbildung stellt eine signifikant niedrigere MR-proANP-Konzentration in der ängstlichen Teilnehmergruppe dar ($p<0,001$).

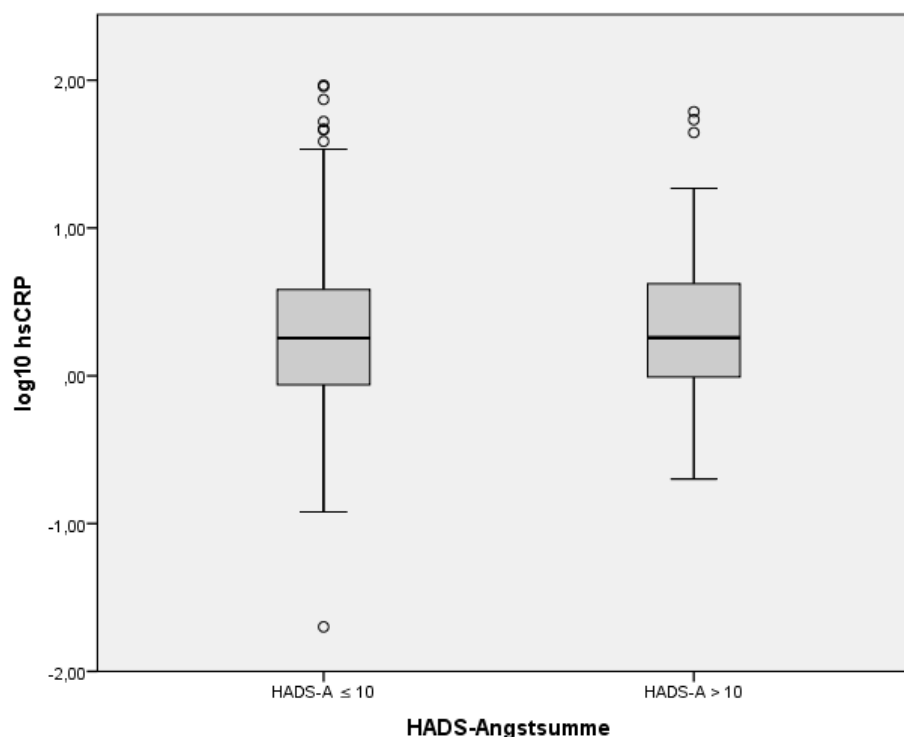


Abbildung 14. Höhere hsCRP-Konzentrationspiegel in der ängstlichen Teilnehmergruppe. Die Abbildung zeigt einen höheren Median des CRP-Spiegels für die Teilnehmer mit einer HADS-A-Summe >10 . Dieser Zusammenhang ist jedoch nicht signifikant ($p=0,232$).

3.3.3 Signifikante positive Korrelation von ET-1 mit natriuretischen Peptiden und CRP

Wie in Tabelle 8 dargestellt, korreliert CT-proET-1 in der bivariaten Korrelationsanalyse nach Pearson hochsignifikant mit den natriuretischen Peptiden und dem Entzündungsmediator CRP. Die einzelnen Zusammenhänge sind nachfolgend in den Abbildungen 15 - 19 als Punktwolkendiagramme grafisch dargestellt.

Tabelle 8. Aufstellung der Pearson-Korrelationskoeffizienten zwischen den natriuretischen Peptiden bzw. CRP mit ET-1. Die einzelnen Peptide korrelieren jeweils signifikant und positiv mit ET-1.

	Pearson-Korrelationskoeffizient r	P-Wert
BNP	0,29	$<0,001$
NT-proBNP	0,37	$<0,001$
NT-proANP	0,34	$<0,001$
MR-proANP	0,45	$<0,001$
CRP	0,20	$<0,001$

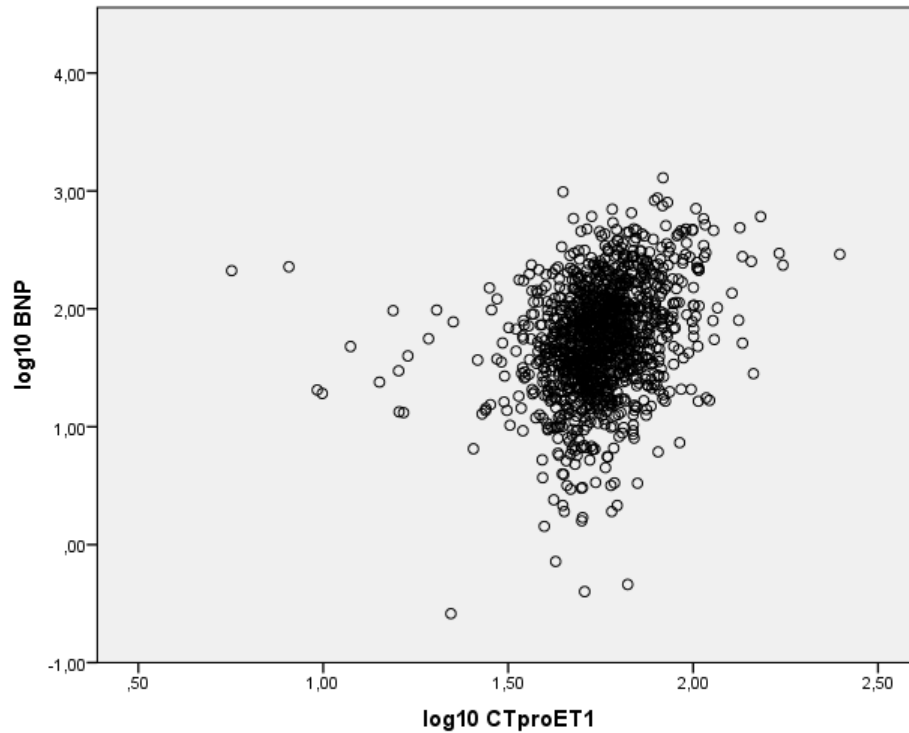


Abbildung 15. Positiver Zusammenhang zwischen ET-1 und BNP. Die Abbildung stellt die signifikante Korrelation zwischen ET-1 und BNP als Punktwolkendiagramm dar ($p < 0,001$).

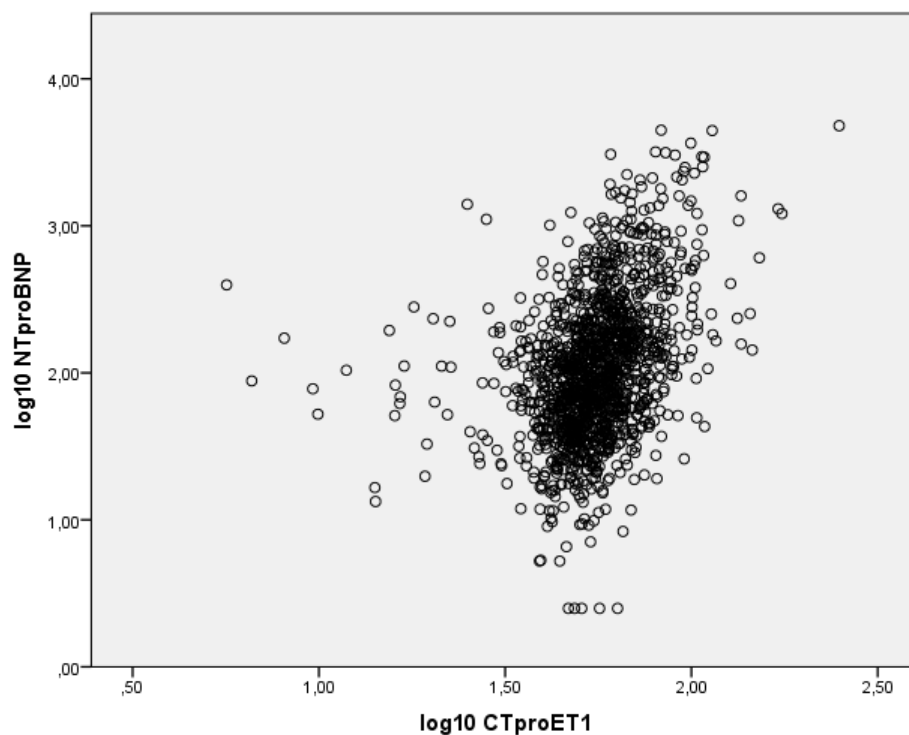


Abbildung 16. Korrelation zwischen ET-1 und NT-proBNP. Die Darstellung beschreibt den positiven und signifikanten Zusammenhang zwischen ET-1 und NT-proBNP ($p < 0,001$).

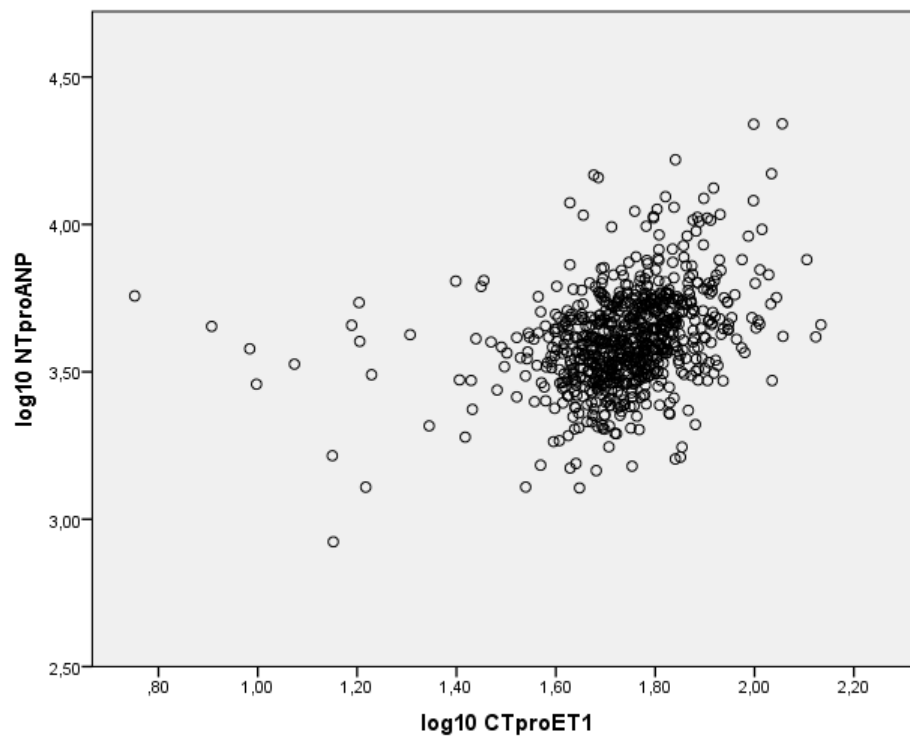


Abbildung 17. Gleichsinnige und signifikante Abhängigkeit zwischen ET-1 und NT-proANP. Das Diagramm zeigt die positive Steigung der signifikanten Korrelation zwischen ET-1 und NT-proANP ($p < 0,001$) mit der Streuung der Messwerte.

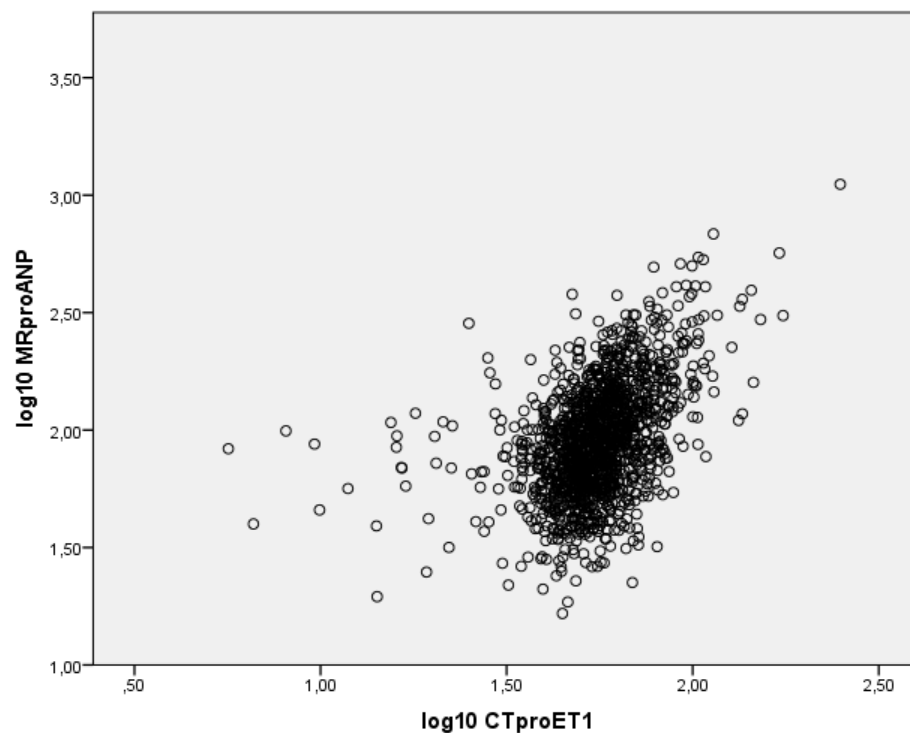


Abbildung 18. Positive Korrelation zwischen ET-1 und MR-proANP. Die Abbildung stellt die gleichsinnige, signifikante Abhängigkeit zwischen ET-1 und MR-proANP als Punktwolken-
diagramm dar ($p < 0,001$).

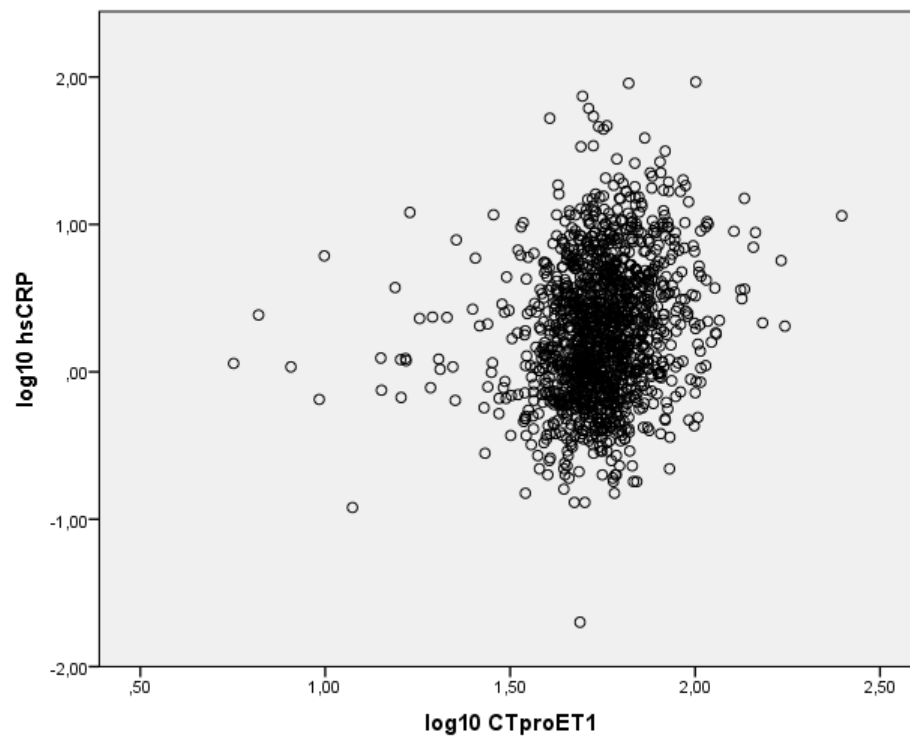


Abbildung 19. Positiver Zusammenhang zwischen ET-1 und hsCRP. Das Diagramm zeigt die signifikante Korrelation zwischen ET-1 und hsCRP als Punktwolkendiagramm mit positiver Steigung ($p < 0,001$).

3.4 Unabhängige und inverse Assoziation von ET-1 und Angst

3.4.1 Negative Assoziation von jüngerem Alter und Angst

Für die Gruppe der nicht-ängstlichen Teilnehmer ergab die univariate Analyse einen signifikant höheren Median des CT-proET-1-Spiegels (55,6 pmol/l, IQR=47,9–65,2) als für die ängstliche Gruppe (52,6 pmol/l, IQR=44,2–62,7; $p=0,013$) (siehe auch Abbildung 9). Ausgehend von den epidemiologischen Parametern wurde ein multivariates Modell berechnet, welches auf unterschiedliche signifikante Konfounder adjustiert wurde. Somit resultierte ein binär logistisches Regressionsmodell, in dem HADS-A > 10 die dichotomisierte abhängige Variable darstellte und welches für Geschlecht, Alter, systolischen Blutdruck, endsystolischen Durchmesser des linken Atriums, linksventrikulären enddiastolischen Durchmesser und Framingham-Summe adjustiert wurde (siehe Tabelle 9). Das Modell zeigte ohne den Einschluss des CT-proET-1-Wertes in die Berechnung ein korrigiertes $R^2 = 0,042$ sowie einen p-Wert von < 0,001.

Tabelle 9. Jüngerer Alter ist ein signifikanter Prädiktor für die Zuordnung in die Gruppe der Teilnehmer mit abnormal erhöhten HADS-Angstwerten (HADS-A >10). Das Modell ist adjustiert für Blutdruck, den echokardiografisch ermittelten Durchmessern des linken Atriums und linken Ventrikels sowie für die Framingham-Summe. Die Modellgüte ergab einen p-Wert <0,001 und $R^2 = 0,042$.

	Exp(β)	95%-CI	Wald-Wert	P-Wert
Geschlecht	1,408	0,898 – 2,208	2,227	0,136
Alter	0,934	0,909 – 0,959	25,354	<0,001
Systolischer Blutdruck	0,994	0,984 – 1,003	1,683	0,195
LAES (mm)	0,985	0,949 – 1,023	0,605	0,437
LVEDD (mm)	0,975	0,939 – 1,013	1,711	0,191
Framingham-Summe	1,448	0,898 – 1,675	24,709	0,136

Abkürzungen: LAES = endsystolischer Durchmesser des linken Atriums; LVEDD = enddiastolischer Durchmesser des linken Ventrikels.

3.4.2 Inverser Zusammenhang zwischen ET-1 und Angst

In dem in Tabelle 10 dargestellten Modell wurde der CT-proET-1-Wert als zusätzlicher Parameter in die Rechnung einbezogen, woraufhin sich das korrigierte R^2 des gesamten Modells geringfügig verbessert ($R^2=0,045$). Somit verbessert sich durch den Einschluss von CT-proET-1 die Varianzaufklärung des Modells. Für CT-proET-1 ergab sich ein 95 %-Konfidenzintervall von 0,07–0,91 mit einem signifikanten p-Wert von 0,036. Der $\text{Exp}(\beta)$ -Wert von 0,25 belegt die Wahrscheinlichkeit, dass eine Abnahme des HADS-Scores auf der Angst-Subskala mit einem Anstieg des CT-proET-1-Plasmaspiegels einhergeht. Dies weist auf eine negative Assoziation von ET-1 und Angst hin.

Tabelle 10. Auflistung der relevanten Modellparameter für den Zusammenhang zwischen ET-1 und der HADS-A-Summe. In diesem logistischen Regressionsmodell sind ein niedriger ET-1-Wert, jüngeres Alter und eine hohe Framingham-Summe signifikante Prädiktoren dafür, zu der Gruppe der ängstlichen Studienteilnehmer zu gehören. Das gesamte Modell hat bei einem $p < 0,001$ ein $R^2 = 0,045$.

	$\text{Exp}(\beta)$	95%-CI	Wald-Wert	P-Wert
Geschlecht	1,417	0,902 – 2,224	2,288	0,130
Alter	0,939	0,914 – 0,965	20,106	<0,001
Systolischer Blutdruck	0,993	0,983 – 1,002	2,191	0,139
LAES (mm)	0,990	0,954 – 1,028	0,286	0,593
LVEDD (mm)	0,974	0,938 – 1,012	1,794	0,180
Framingham-Summe	1,486	1,279 – 1,725	26,921	<0,001
CT-proET-1-Konzentration	0,247	0,067 – 0,914	4,386	0,036

Abkürzungen: LAES = endsystolischer Durchmesser des linken Atriums; LVEDD = enddiastolischer Durchmesser des linken Ventrikels.

3.4.3 ET-1 als ein von der Depression unabhängiger Prädiktor der Angst

Als nächstes sollte getestet werden, ob die signifikante Assoziation zwischen dem CT-proET-1-Plasmaspiegel und dem HADS-A-Wert bestehen bleibt, wenn zusätzlich noch die komorbide auftretende Depression, gemessen durch die HADS-D-Subskala, mit in das Modell einbezogen wird. Das Ergebnis dieses in Tabelle 11 dargestellten Regressionsmodells demonstriert, dass die Signifikanz zwischen CT-proET-1 und Angst durch die Aufnahme von HADS-D in das Modell erhalten bleibt und sich zusätzlich das korrigierte R^2 erneut verbessert ($R^2=0,182$; $\text{Exp}(\beta)=0,11$; $95\%-\text{CI}=0,02 - 0,57$; $p=0,008$). Das CT-proET-1 bleibt somit unabhängig von der Depression ein signifikanter Prädiktor für einen erhöhten Angstwert.

Tabelle 11. Einschluss der HADS-Depressionssumme in die Analyse. Eine niedrige ET-1-Konzentration ist ein vom HADS-D-Score unabhängiger und signifikanter Prädiktor für einen erhöhten Angstwert (gesamtes Modell $p<0,001$; $R^2 = 0,182$).

	Exp(β)	95%-CI	Wald-Wert	P-Wert
Geschlecht	2,017	1,176 – 3,460	6,497	0,011
Alter	0,956	0,927 – 0,986	8,221	0,004
Systolischer Blutdruck	0,996	0,985 – 1,007	0,496	0,481
LAES (mm)	0,971	0,929 – 1,014	1,800	0,180
LVEDD (mm)	0,995	0,954 – 1,038	0,055	0,815
Framingham-Summe	1,188	0,990 – 1,424	3,446	0,063
HADS-Depression	1,496	1,403 – 1,595	151,539	0,000
CT-proET-1-Konzentration	0,114	0,023 – 0,566	7,061	0,008

Abkürzungen: LAES = endsystolischer Durchmesser des linken Atriums; LVEDD = enddiastolischer Durchmesser des linken Ventrikels.

3.4.4 Kein Hinweis auf Effekte der Medikamente

Als nächstes sollte überprüft werden, ob das Ausmaß des Zusammenhangs von CT-proET-1 und Angst abhängig von antihypertensiver Medikation sein könnte. Um diesen Effekt auszuschließen, wurden diese potenziellen Mediatoren sowohl in Kombination als auch einzeln in Regressionsmodellen analysiert, mit dem Ergebnis, dass weder globale antihypertensive Medikation ($b=-0,71$; 95%-CI=-3,20–1,78; $p=0,575$) und verschiedene blutdrucksendende Medikamente ($b=-0,24$; 95%-CI=-0,9–0,45; $p=0,487$) noch einzelne spezifische antihypertensive Medikamente (Beta-Blocker, $p=0,838$; Diuretika, $p=0,293$; oder Angiotensin-Converting-Enzyme/Angiotensin-Rezeptor-Blocker, $p=0,575$) die Assoziation zwischen CT-proET-1 und Angst beeinflussen.

3.4.5 Unabhängigkeit des ET-1 als Prädiktor der Angst

Die natriuretischen Peptide sowie der Entzündungsmediator CRP wurden als nächstes als Kofaktoren in eine Reihe von Regressionsmodellen einbezogen, welche jeweils für das Geschlecht, das Alter, den systolischen Blutdruck, LAES, LVEDD, die Framingham-Summe und den HADS-D-Summenscore adjustiert wurden. Das CT-proET-1 blieb in sämtlichen in Tabelle 12 dargestellten Modellen A - E als signifikanter und unabhängiger Prädiktor der Angst erhalten, während weder die natriuretischen Peptide noch das CRP oder die jeweiligen Interaktionseffekte das Signifikanzniveau erreichten. Dieses Ergebnis unterstützt die Annahme, dass der CT-proET-1-Plasmaspiegel die Angst unabhängig von den natriuretischen Peptiden oder dem CRP vorhersagt.

Tabelle 12. Auflistung der Regressionsanalysen mit je einem Peptid als zusätzliche Variable. Jedes Modell wurde für Geschlecht, Alter, systolischen Blutdruck, LAES, LVEDD, Framingham-Summe und HADS-D adjustiert, unter Benutzung von pathologischer Angst als abhängiger Variable.

A: Modell 1 (gesamtes Modell $p < 0,001$; $R^2 = 0,466$)			
	Koeffizient	95%-CI	P-Wert
C-reaktives Protein	-0,123	-0,435 – 0,193	0,445
CT-proET-1	-1,985	-3,019-(-0,951)	<0,001
Interaction Term	-0,114	-2,365 – 2,137	0,921
B: Modell 2 (gesamtes Modell $p < 0,001$, $R^2 = 0,468$)			
	Koeffizient	95%-CI	P-Wert
MR-proANP	-0,383	-1,166 – 0,400	0,337
CT-proET-1	-1,792	-2,896-(-0,687)	0,001
Interaction Term	-1,370	-5,170 – 2,430	0,479
C: Modell 3 (gesamtes Modell $p < 0,001$, $R^2 = 0,462$)			
	Koeffizient	95%-CI	P-Wert
NT-proANP	-0,382	-1,808 – 1,044	0,599
CT-proET-1	-2,073	-3,448-(-0,698)	0,003
Interaction Term	-4,409	-10,063 – 1,245	0,126
D: Modell 4 (gesamtes Modell $p < 0,001$, $R^2 = 0,459$)			
	Koeffizient	95%-CI	P-Wert
BNP	-0,078	-0,437 – 0,281	0,670
CT-proET-1	-2,253	-3,456-(-1,051)	<0,001
Interaction Term	-1,463	-3,582 – 0,655	0,176
E: Modell 5 (gesamtes Modell $p < 0,001$, $R^2 = 0,468$)			
	Koeffizient	95%-CI	P-Wert
NT-proBNP	-0,293	-0,664 – 0,078	0,121
CT-proET-1	-1,809	-2,866-(-0,753)	0,001
Interaction Term	-0,197	-2,228 – 1,834	0,849

Abkürzungen: LAES = endsystolischer Durchmesser des linken Atriums; LVEDD = enddiastolischer Durchmesser des linken Ventrikels.

3.5 Geschlechtsspezifische Zusammenhänge zwischen ET-1 und Angst

Die geschlechtergetrennte Untersuchung von ET-1-Spiegeln und HADS-A-Werten ergab, dass weder für Frauen noch für männliche Studienteilnehmer signifikante Zusammenhänge bestanden. In den in Tabelle 13 gegenübergestellten Modellen ist abzulesen, dass ET-1 für die weibliche Teilnehmergruppe nicht das Signifikanzniveau erreichte ($p=0,204$) und ebenfalls in der männlichen Teilnehmergruppe das Signifikanzniveau nicht unterschritten wurde ($p=0,058$). Es wurde mit 74 Frauen und 42 Männern nur eine geringe Fallzahl von Patienten mit pathologisch erhöhten HADS-A-Werten untersucht; das R^2 ist für die Gruppe der Männer ($r^2=0,045$) geringfügig besser als für die Gruppe der Frauen ($r^2=0,041$). Für beide Geschlechter erwiesen sich sowohl das Alter als auch die Framingham-Summe in diesen Modellen als signifikante Variablen, in der männlichen Teilnehmergruppe erreichte zusätzlich noch LVEDD das Signifikanzniveau ($p=0,020$).

Tabelle 13. Gegenüberstellung der geschlechtergetrennten Analyse des Zusammenhangs von ET-1 und erhöhten HADS-A-Werten. Weder bei der männlichen noch bei der weiblichen Teilnehmergruppe wurde eine signifikante Assoziation festgestellt.

	HADS-A > 10 Männer, n=42 $R^2=0,045$			HADS-A > 10 Frauen, n=74 $R^2=0,041$		
	Exp(β)	Wald-Wert	P-Wert	Exp(β)	Wald-Wert	P-Wert
Alter	0,922	11,752	0,001	0,951	8,275	0,004
Systolischer Blutdruck	0,994	0,583	0,445	0,992	1,799	0,180
LAES	0,995	0,038	0,845	0,982	0,491	0,484
LVEDD	0,932	10,705	0,020	1,007	0,065	0,799
Framingham-Summe	1,531	3,596	0,001	1,475	16,564	0,000
CT-proET-1	0,106	12,960	0,058	0,357	1,612	0,204

Abkürzungen: LAES = endsystolischer Durchmesser des linken Atriums; LVEDD = enddiastolischer Durchmesser des linken Ventrikels.

In Tabelle 14 wurde die HADS-Depression-Summe in die Regressionsanalyse eingeschlossen, was dazu führte, dass ET-1 in der männlichen Teilnehmergruppe eine deutliche Signifikanz entwickeln konnte ($p=0,005$), für die weibliche Gruppe bestand jedoch weiterhin keine Signifikanz ($p=0,179$). Für beide Teilnehmergruppen verbesserte sich erwartungsgemäß das R^2 (Männer $R^2=0,157$; Frauen $R^2=0,204$) im Vergleich zur Analyse aus Tabelle 13. Der Zusammenhang von ET-1 und pathologischen Angstwerten bestand unter Einbeziehung von HADS-D folglich nur bei den männlichen Studienteilnehmern.

Tabelle 14. Unter Einbeziehung des HADS-Depressions-Scores als Konfunder zeigt ET-1 eine signifikante Assoziation mit pathologischer Angst nur bei männlichen Studienteilnehmern, nicht aber in der isolierten Gruppe der weiblichen Teilnehmer.

	HADS-A > 10 Männer, n=42 $R^2=0,157$			HADS-A > 10 Frauen, n=74 $R^2=0,204$		
	Exp(β)	Wald-Wert	P-Wert	Exp(β)	Wald-Wert	P-Wert
Alter	0,967	1,599	0,206	0,952	6,011	0,014
Systolischer Blutdruck	1,002	0,036	0,850	0,993	1,018	0,313
LAES	0,979	0,412	0,521	0,965	1,295	0,255
LVEDD	0,966	1,137	0,286	1,023	0,566	0,452
Framingham-Summe	1,202	1,263	0,261	1,192	2,246	0,134
HADS-D-Summe	1,474	61,549	0,000	1,538	87,212	0,000
CT-proET-1	0,017	8,033	0,005	0,270	1,806	0,179

Abkürzungen: LAES = endsystolischer Durchmesser des linken Atriums; LVEDD = enddiastolischer Durchmesser des linken Ventrikels.

4 Diskussion

In früheren Studien wurde belegt, dass bei Patienten mit KHK der Schweregrad der depressiven Symptome die Höhe des ET-1-Spiegels vorhersagt (Burg et al. 2011; Yammine et al. 2014). Darauf aufbauend war es das erklärte Ziel der vorliegenden Analyse aus dem DIAST-CHF-Datensatz, die klinisch relevante Frage zu untersuchen, ob das zirkulierende Vorläuferpeptid CT-pro-ET-1 in direktem Zusammenhang mit Angstsymptomen steht und ob dieser Zusammenhang bestehen bleibt, wenn Depression als zusätzliche Kovariate in den Modellen mit aufgeführt wird. Zusätzlich sollte nicht nur die Assoziation zwischen ET-1 und pathologischen Angst-Werten analysiert werden, sondern auch die Zusammenhänge proteolytischer Fragmente und Vorläufermoleküle anderer Peptide mit verschiedenen Angstniveaus erfasst werden. Dazu wurden die erhobenen Patientendaten aus der prospektiven, multizentrischen Kohortenstudie „Prävalenz und Verlauf der diastolischen Dysfunktion und der diastolischen Herzinsuffizienz“ (DIAST-CHF) verwendet, welche von der Abteilung Kardiologie und Pneumologie der Universitätsmedizin Göttingen innerhalb des Kompetenznetzwerks Herzinsuffizienz (KNHI) als Teilprojekt 7 erhoben wurden. Mittels des EDV-Systems von Hausarztpraxen sowie des Behandlungsdaträgers der Abteilung für Allgemeinmedizin des Universitätsklinikums Göttingen wurden 1950 Patienten ermittelt, welche die geforderten Einschlusskriterien für die Teilnahme an der Studie erfüllten. Für den Einschluss in die DIAST-CHF-Studie wurde verlangt, dass entweder mindestens ein Risikofaktor der diastolischen Herzinsuffizienz vorhanden war oder die Diagnose einer bestehenden Herzinsuffizienz vorlag. Als Risikofaktoren galten arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Schlafapnoesyndrom, Hinweise auf Arteriosklerose wie pAVK, angiografisch nachgewiesene KHK, eine Stenosierung der A. carotis sowie das Vorliegen eines bereits eingetretenen Apoplex oder Myokardinfarkts. Die ausgewählte Studienkohorte spiegelt den klinischen Alltag wider, da sowohl gesunde Patienten mit lediglich bestehenden Risikofaktoren als auch an diastolischer Herzinsuffizienz leidende Probanden in die Analyse mit einbezogen wurden.

Das zentrale Ergebnis der vorliegenden Arbeit besagt, dass zwischen der CT-proET-1-Konzentration und dem Angstepfinden eine negative Assoziation besteht, welche unabhängig von komorbiden depressiven Symptomen existiert und in Ergänzung zu der bereits veröffentlichten positiven Assoziation von ET-1 mit der Depression zu

diskutieren ist. Zunächst wurde die Baseline-Charakteristik hinsichtlich einer Dichotomisierung entlang eines klinisch relevanten Angst-Schwellenwertes des HADS-Fragebogens für die gesamte Kohorte vorgenommen. Die Charakteristika der ängstlichen Studienkohorte sollen nun im Folgenden in den Kontext der vorhandenen Literatur eingeordnet werden.

Aus den 1950 Teilnehmern der DIAST-CHF-Studie wurden nur die 1410 Patienten in die vorliegende Analyse eingeschlossen, welche gültige HADS- und CT-proET-1-Werte aufwiesen. In dieser ausgewählten Patientengruppe zeigten 118 Probanden einen erhöhten Angstwert von mehr als 10 Punkten, was bedeutet, dass sie mit großer Wahrscheinlichkeit an einer klinisch diagnostizierbaren Angststörung litten. Die ängstlichen Studienteilnehmer sind mit 64,4 % überwiegend weiblichen Geschlechts ($p=0,003$) sowie jüngeren Alters ($p<0,001$), was sich mit den Untersuchungen von Rautenstrauch deckt (Rautenstrauch 2010). Die Autorin fand in der Untersuchung ihrer Patientenkohorte von 544 Probanden mit Risikofaktoren für die Entwicklung einer Herzinsuffizienz aus der „Studie zur Medizinischen Versorgung in der Praxis“ (MEDViP), dass Frauen einen höheren Mittelwert auf der HADS-A-Subskala aufwiesen als Männer (Männer $5,3\pm 3,4$; Frauen $6,6\pm 3,8$; $p<0,001$) und dass jüngeres Alter invers mit einem größeren Angstepfinden verbunden war ($p=0,019$) (Rautenstrauch 2010). Die Analyse einer repräsentativen Stichprobe der erwachsenen deutschen Bevölkerung von 2037 Personen ergab ebenfalls, dass Frauen ein größeres Angstepfinden zeigten als Männer (Hinz und Schwarz 2001). Eine geschlechtsspezifische Abhängigkeit des Angstepfindens konnten Herrmann-Lingen und Kollegen (2003) nicht bestätigen, jedoch fanden sie in ihrer Analyse von 119 Patienten mit Herzinsuffizienz oder ihrer Risikofaktoren ebenfalls heraus, dass jüngeres Alter ein unabhängiger Prädiktor für die Angst war (Herrmann-Lingen et al. 2003). Eine Abhängigkeit des ET-1-Spiegels von Alter oder Geschlecht der Probanden wurde in der Literatur bisher nicht beschrieben.

In der DIAST-CHF-Studie hatten die ängstlichen Studienteilnehmer mit $142,2\pm 19,5$ mmHg durchschnittlich einen niedrigeren systolischen Blutdruck als die nicht-ängstliche Teilnehmergruppe ($147,6\pm 21,2$ mmHg; $p=0,008$), was darin begründet sein könnte, dass die ängstliche Gruppe überwiegend aus weiblichen Probanden bestand und durchschnittlich jünger war, denn Frauen in der Altersgruppe von unter 80 Jahren haben tendenziell einen niedrigeren systolischen Blutdruck als Männer

(Franklin et al. 1997). Im Gegensatz dazu ergab eine Metaanalyse von 230 Studien mit über 660000 Probanden, dass Frauen bereits ab dem 60. Lebensjahr einen tendenziell höheren systolischen Blutdruck als Männer haben (Lawes et al. 2006). In einer deskriptiven Studie wurden das Angstempfinden anhand des Brief-Symptom-Inventory, die Herzfrequenz sowie der Blutdruck an drei unterschiedlichen Patientengruppen untersucht: 54 Patienten, welche wegen eines akuten Myokardinfarktes hospitalisiert waren, 32 Patienten mit fortgeschrittener chronischer Herzinsuffizienz sowie 31 gesunde Teilnehmer als Kontrollgruppe (de Jong et al. 2004). Die Analyse ergab, dass keine Korrelation zwischen Angst und der Herzfrequenz oder dem diastolischen Blutdruck bestand, was mit den Ergebnissen der vorliegenden Analyse im Einklang steht. In der Patientengruppe mit dem akuten Myokardinfarkt und in der gesunden Gruppe war größere Angst mit niedrigerem systolischen Blutdruck assoziiert ($p < 0,05$), was ebenfalls dem oben genannten Ergebnis entspricht.

In der Literatur wurde ein Zusammenhang zwischen dem systolischen Blutdruck und dem ET-1-Plasmaspiegel bereits diskutiert. In einer Studie wurde die Wirkung des Flavonoids Morin auf den Blutdruck in herzinsuffizienten Ratten untersucht (Kang et al. 2004). Es stellte sich heraus, dass der antihypertensive Effekt des Morins über eine Verminderung des ET-1-Spiegels funktionierte, denn das Flavonoid supprimierte die mRNA-Expression von ET-1 in der thorakalen Aorta der Versuchstiere. In einer weiteren Studie wurde die Hypothese aufgestellt, dass eine Blockade der ET-1-Rezeptoren die Aktivität des Sympathikus vermindern würde, welche bei Patienten mit Herzinsuffizienz meistens erhöht ist (Abukar et al. 2016). Die Autoren verabreichten dazu den nicht-selektiven ET_A - ET_B -Rezeptorantagonisten Tezosentan an eine Gruppe von Schafen mit Herzinsuffizienz sowie einer gesunden Kontrollgruppe. Es zeigte sich, dass die Hypothese nicht bestätigt werden konnte: In den gesunden Versuchstieren schien der endogene ET-1-Spiegel zur Baseline-Aktivität des Sympathikus beizutragen, für die Tiere mit der Herzinsuffizienz konnte eine Verminderung der sympathischen Aktivität durch ET-1-Rezeptorblockade jedoch nicht nachgewiesen werden (Abukar et al. 2016).

In der Analyse der Zusammenhänge zwischen dem HADS-Angstwert und den Risikofaktoren für die Entwicklung einer Herzinsuffizienz war es nicht signifikant, ob der Patient selber einen Myokardinfarkt erlitten hatte, was durch die Analyse von Lang-

vik und Hjemdal bestätigt wird (Langvik und Hjemdal 2015). Die Autoren befragten eine Kohorte von 28859 Teilnehmern mittels des HADS-Fragebogens zum Baseline-Zeitpunkt und nach einem Nachbeobachtungszeitraum von 5-8 Jahren, während dessen sich unter den Teilnehmern insgesamt 770 Myokardinfarkte ereigneten. Das Erleiden eines Myokardinfarktes hatte keinen signifikanten Einfluss auf das Ausmaß der depressiven und ängstlichen Symptomatik zum Zeitpunkt der Nachbeobachtung (Langvik und Hjemdal 2015). In der vorliegenden Analyse der DIAST-CHF-Studie wurde ein Zusammenhang zwischen einem höheren Angstwert und dem Vorhandensein eines Myokardinfarktes in der Familie des Studienteilnehmers festgestellt ($p=0,001$). Dieses Ergebnis deckt sich mit dem Resultat der SAMMI-Studie (*Sexual and Marital life in a Myocardial Infarction context*), in welcher 128 Patienten und ihre Lebenspartner nach dem Auftreten des ersten Myokardinfarktes des Patienten mittels des HADS-Fragebogens befragt wurden (Nilsson et al. 2013). Es stellte sich heraus, dass weibliche Partner einen signifikant höheren Angstwert nannten als männliche Partner (Frauen $5,0\pm 3,8$; Männer $3,1\pm 3,3$; $p=0,005$). Da die ängstliche Teilnehmergruppe aus dieser Untersuchung überwiegend aus Frauen bestand, passt die größere Angst der weiblichen Partner aus der SAMMI-Studie zu der Korrelation zwischen dem höheren Angstwert und dem Vorhandensein eines Myokardinfarktes in der Familie des Patienten aus der DIAST-CHF-Kohorte.

Als nächstes wurden die Symptome einer Herzinsuffizienz in Bezug auf die Ausprägung des Angstempfindens analysiert, und es stellte sich heraus, dass jene Patienten mit einer ausgeprägten kardialen Symptomatik höhere Angstwerte erreichten. Die Framingham-Summe war in der ängstlichen Kohorte signifikant höher ($p<0,001$), es gab signifikant mehr Studienteilnehmer mit Belastungsdyspnoe ($p<0,001$), paroxysmaler nächtlicher Dyspnoe ($p<0,001$), nächtlichem Husten ($p<0,001$) und dem Symptom einer Müdigkeit und Leistungsschwäche ($p<0,001$). In der Literatur gibt es bisher keine Anhaltspunkte für eine Assoziation zwischen dem Angstempfinden und den Symptomen der Herzinsuffizienz (Herrmann-Lingen et al. 2003), jedoch wurde mehrfach beschrieben, dass der ET-1-Spiegel umso höher ist, je schwerwiegender die Herzinsuffizienz verläuft (Pacher et al. 1993; Wei et al. 1994). Die Autoren Pacher et al. untersuchten 53 Patienten mit einer chronischen Herzinsuffizienz, 9 Patienten mit Hypertonie und 22 gesunde Teilnehmer als Kontrollgruppe, wobei die Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz signifikant höhere Big-ET-1-Werte zeigten als jene Teil-

nehmer mit moderater Herzinsuffizienz (Pacher et al. 1993). In der Studie von Wei et al. wurde ebenfalls deutlich, dass zwischen dem ET-1-Spiegel und der NYHA-Klassifizierung eine positive Korrelation besteht (Wei et al. 1994). Der ET-1-Plasmaspiegel war nur bei Patienten mit schwerer (NYHA-Klasse III) oder schwerster (NYHA-Klasse IV) Herzinsuffizienz erhöht, die Teilnehmer mit asymptomatischer (NYHA-Klasse I) oder milder (NYHA-Klasse II) Herzinsuffizienz zeigten einen physiologischen ET-1-Wert (Wei et al. 1994).

Wie bereits erwähnt, hat die Analyse der DIAST-CHF-Kohorte in Übereinstimmung mit der Literatur ergeben, dass jüngeres Alter und weibliches Geschlecht mit einer größeren Angst assoziiert sind. Dieses Ergebnis wird durch das erste Regressionsmodell verdeutlicht, in welchem das Geschlecht, das Alter, der systolische Blutdruck, LAES, LVEDD und die Framingham-Summe als Kovariaten auftreten (siehe Tabelle 9). Als nächstes wird ET-1 als signifikanter Parameter in das Modell eingeschlossen, wodurch sich die Varianzaufklärung des Modells verbesserte (siehe Tabelle 10). Im darauffolgenden Modell wurde die Depression als zusätzliche Variable in das Regressionsmodell aufgenommen, und ET-1 blieb entgegen der Erwartung signifikant (siehe Tabelle 11). Da ET-1 und Depression eine starke Assoziation aufweisen (Burg et al. 2011; Pinho-Ribeiro et al. 2014; Yammine et al. 2014), ET-1 und Angst aber bisher keine eindeutige Abhängigkeit zeigten, hätte man auch davon ausgehen können, dass die Depression als zusätzliche Kovariate in Tabelle 11 allein das Signifikanzniveau erreicht, während ET-1 nicht mehr signifikant ist. Dies ist jedoch nicht der Fall, denn durch den Einschluss von Depression wird das Modell zwar verbessert, ET-1 bleibt neben Depression jedoch auf signifikantem Niveau bezüglich pathologischer HADS-Angstwerte. Dies verdeutlicht, dass ET-1 unabhängig von der Depression als eigenständiger Prädiktor für das Angstempfinden bei Patienten mit Herzinsuffizienz auftritt. Dieses Ergebnis soll nun im Folgenden mit den Resultaten in der Literatur verglichen werden.

Das Autorenkollektiv Pinho-Ribeiro et al. verabreichte den Versuchsmäusen den gemischten ET_A - ET_B -Rezeptor-Antagonisten Bosentan eine Stunde bevor diese den Elevated-Plus-Maze-Test absolvierten (Pinho-Ribeiro et al. 2014), welcher einen vielfach validierten Test für das Angstverhalten bei Nagetieren darstellt (Pellow et al. 1985). Für die Durchführung des Tests befindet sich die Maus für eine Dauer von 5 Minuten in einem erhöhten, kreuzförmigen Labyrinth, welches zwei offene und zwei geschlos-

sene Arme aufweist. Die natürliche Präferenz von unbehandelten Nagetieren liegt bei den geschlossenen Armen des Labyrinths, während die Mäuse durch anxiolytische Medikation mehr Zeit in den offenen Armen verbringen und umgekehrt durch Behandlung mit anxiogenen Medikamenten mehr Zeit in den geschlossenen Armen (Lister 1987). Die Autoren um Pinho-Ribeiro zeigten, dass die Mäuse nach der Behandlung mit Bosentan nicht signifikant mehr Zeit in den geschlossenen Armen des Labyrinths verbrachten und somit nicht von einer anxiogenen Wirkung dieses Medikaments ausgegangen werden kann (Pinho-Ribeiro et al. 2014). Loria et al. stellten fest, dass Versuchstiere, die in ihren ersten 14 Lebenstagen täglich für 3 Stunden von ihrem Muttertier separiert wurden, stressbedingt weniger ET_A - und ET_B -Rezeptoren in der Aorta exprimierten sowie im Erwachsenenalter mit einer übertriebenen Blutdrucksteigerung auf einen Stressreiz reagierten (Loria et al. 2010). Endepols und Mitarbeiter injizierten in Ratten stereotaktisch eine ET-1-Lösung nahe der A. cerebri anterior, was in bilateralen ischämischen Infarkten resultierte (Endepols et al. 2015). Einen Monat nach der ET-1-Injektion zeigten die Versuchstiere vermehrtes Erkundungsverhalten und Rastlosigkeit sowie verminderte Geschwindigkeit bei der Nahrungssuche, was durch ein geringeres Angstempfinden begründet werden könnte. Im Gegensatz dazu berichten Zhang et al. , dass transgene Mäuse, welche in Endothelzellen eine Überexpression an ET-1 hatten, nach transienter Okklusion der A. cerebri media mit 7 Tagen der Reperfusion ein erhöhtes Angstempfinden im Open-Field-Test zeigten (Zhang et al. 2013). Die Literatur kann somit die anxiolytische Wirkung von ET-1 nicht eindeutig bestätigen, wobei die Ergebnisse aus den Tierstudien mit zum Teil experimentell induzierten Hirnschäden natürlich in keiner Weise auf die hier erhobenen Beobachtungen an Menschen übertragbar sind.

Zur Assoziation zwischen dem ET-1-Plasmaspiegel und Depression ist hingegen verglichen mit Angstsymptomen weitaus mehr bekannt. Burg et al. untersuchten die Beziehung zwischen dem Schweregrad einer Depression und dem zirkulierenden ET-1-Spiegel in einer Kohorte von 101 Patienten mit KHK. Das Ergebnis zeigte, dass der Schweregrad einer Depression, gemessen anhand des Beck-Depression-Inventory (BDI), eine Erhöhung des ET-1-Spiegels vorhersagte, von der bekannt ist, dass sie mit erhöhter Plaqueruptur und negativer Prognose nach akutem Koronarsyndrom verbunden sein kann (Burg et al. 2011). In einer Analyse von 153 Teilnehmern mit stattgehabtem akutem Koronarsyndrom kamen Yamine et al. zu einem ähnlichen

Ergebnis. Auch sie konnten zeigen, dass der ET-1-Spiegel in Patienten mit schwerer depressiver Symptomatik bestimmt mit dem BDI signifikant höher war als bei jenen Teilnehmern mit milden bis moderaten depressiven Symptomen (Yamine et al. 2014). Im Gegensatz dazu steht das Ergebnis der Studie von Lederbogen et al., welche eine Kohorte von 22 Patienten mit Depression und 29 gesunden Teilnehmern als Kontrollgruppe betrachteten (Lederbogen et al. 1999). Sie stellten fest, dass der ET-1-Spiegel nicht direkt mit der Diagnose der Depression assoziiert war, sondern dass in der depressiven Gruppe der Kortisol-Spiegel eine positive Korrelation mit dem ET-1-Spiegel aufwies. Die Autoren zogen daraus die Schlussfolgerung, dass ET-1 nicht bei depressiven Patienten im Allgemeinen erhöht ist, sondern die Hyperkortisolämie in depressiven Patienten mit einer erhöhten ET-1-Konzentration einhergeht (Lederbogen et al. 1999).

Die bereits erwähnte Studie von Pinho-Ribeiro et al. beschäftigte sich weiterhin mit dem Einfluss von Bosentan auf depressive Verhaltensweisen der Versuchstiere (Pinho-Ribeiro et al. 2014). Im Forced-Swimming-Test (FST) mussten die Versuchstiere für 6 Minuten in einem 30 cm hohen und 10 cm breiten Wasserzylinder schwimmen, wobei die Zeit der Immobilität, in welcher die Tiere sich lediglich bewegen, um den Kopf über Wasser zu halten, als depressionsähnliches Verhalten bewertet wurde. Im Tail-Suspension-Test (TST) wurden die Versuchstiere für 6 Minuten in 20 cm Höhe an ihrem Schwanz aufgehängt, die Zeit der Immobilität wurde als depressionsähnliches Verhalten eingestuft. Die Tests ergaben, dass die Versuchstiere, welche vor den Untersuchungen mit Bosentan behandelt wurden, sowohl im TST als auch im FST signifikant kürzere Immobilitätszeiten aufwiesen als die Kontrollgruppe. Dieses Resultat weist auf eine antidepressive Wirkung des gemischten ET_A-ET_B-Rezeptor-Antagonisten Bosentan hin (Pinho-Ribeiro et al. 2014).

Im untersuchten Kollektiv der DIAST-CHF-Kohorte traten Angst und Depression gehäuft komorbide auf. Wie in Tabelle 6 dargestellt, hatte die ängstliche Studienkohorte nicht nur einen höheren Wert auf der HADS-A-Subskala, sondern gleichzeitig auch einen signifikant erhöhten HADS-D-Summenscore ($9,5 \pm 3,5$ versus $3,7 \pm 3,2$; $p < 0,001$). Das gleichsinnige Auftreten von Angst und Depression und die daraus resultierenden Konsequenzen für Patienten mit kardiologischen Erkrankungen wurden in der Literatur detailliert untersucht. Watkins et al. analysierten eine

Kohorte bestehend aus 934 Patienten mit KHK mit einem durchschnittlichen Alter von 62 ± 11 Jahren, die während ihrer Hospitalisierung wegen einer koronaren Angiografie den HADS-Fragebogen beantworteten (Watkins et al. 2013). Die Teilnehmerinnen und Teilnehmer wurden über einen Nachbeobachtungszeitraum von 3 Jahren begleitet, in welchem sich 133 Sterbefälle ereigneten. Es stellte sich heraus, dass ein HADS-A-Wert von ≥ 8 mit einer erhöhten Mortalitätsrate assoziiert war ($p < 0,001$), wenn für die Risikofaktoren Alter, Herzinsuffizienz, LVEF, 3-Gefäß-Erkrankung und renale Erkrankung adjustiert wurde. Für HADS-D-Werte ≥ 8 ergab sich gleichermaßen eine Assoziation mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko ($p < 0,001$). Darüber hinaus berechneten die Autoren ein noch höheres Risiko für Patienten, welche an einer Angststörung und an einer Depression in Kombination litten gegenüber Patienten, die nur eine der beiden Störungen zeigten ($p < 0,001$) (Watkins et al. 2013).

In einer Studie von Cully und Kollegen wurde anhand einer Kohorte von 96 ambulanten Patienten untersucht, inwiefern eine Herzinsuffizienz in Komorbidität mit Angst und Depression die Lebensqualität der Teilnehmer beeinflusst (Cully et al. 2010). Es stellte sich heraus, dass das Ausmaß der Herzinsuffizienz ($p < 0,001$), das Vorliegen einer depressiven Symptomatik ($p = 0,003$) sowie das Alter der Studienteilnehmer ($p = 0,01$) signifikant deren Lebensqualität beeinflussen, nicht aber komorbide auftretende Angst (Cully et al. 2010).

Frey et al. untersuchten im Tierversuch, ob die Mäuse angst- und depressionsähnliches Verhalten zeigen, wenn durch einen chirurgisch herbeigeführten Myokardinfarkt eine Herzinsuffizienz ausgelöst wird (Frey et al. 2014). Die Versuchstiere mit großen Infarktarealen und infolgedessen verminderter linksventrikulärer Leistung zeigten eine reduzierte Vorliebe für Saccharose, was ein depressionsähnliches Verhalten anzeigt. Im Elevated-Plus-Maze-Test und Open-Field-Test zeigten die Tiere mit Herzinsuffizienz vermindertes Erkundungsverhalten und geringere Motivation, obwohl sie die gleichen motorischen Bewegungsfähigkeiten besaßen wie die Kontrollgruppe. Im Object-Recognition-Test zeigten die Tiere mit Herzinsuffizienz eine kognitive Einschränkung bei histologisch unveränderter zerebraler Morphologie. Insgesamt beobachteten die Autoren bei den Tieren mit chirurgisch erzeugter Herzinsuffizienz bestimmte Verhaltensänderungen, welche sich analog zu den Symptomen bei Menschen mit Herzinsuffizienz darstellen (Frey et al. 2014).

Dekker et al. beschrieben in ihrer Analyse von 556 Patienten mit Herzinsuffizienz das gleichzeitige Vorhandensein von Angst- und Depressionssymptomen und bestimmten dabei die Prädiktoren der Angstsymptome (Dekker et al. 2014). Die von ihnen untersuchte Kohorte bestand zu 34 % aus Teilnehmern weiblichen Geschlechts, hatte ein durchschnittliches Alter von 62 ± 12 Jahren und zu 54 % eine NYHA-Klasse von III oder IV. Die psychometrische Untersuchung erfolgte anhand der Angst-Subskala des Brief-Symptom-Inventory und des Beck-Depression-Inventory. Die Ergebnisse zeigten, dass ein Drittel der Patienten sowohl depressive als auch ängstliche Symptome aufwies und dass zwischen diesen beiden Störungen eine Abhängigkeit bestand. Stärkere Symptome der Depression waren mit stärkeren Symptomen der Angst assoziiert, weiterhin waren jüngeres Alter ($p=0,004$) und depressive Symptome ($p<0,001$) unabhängige Prädiktoren für Angst. Die Autoren sahen somit Patienten mit Herzinsuffizienz und Depression als eine Hochrisiko-gruppe für Angststörungen an (Dekker et al. 2014).

Garfield et al. analysierten, ob Angst, Depression oder ihr komorbides Auftreten mit der Inzidenz der Herzinsuffizienz zusammenhängen (Garfield et al. 2014). In einer retrospektiven Studie über den Zeitraum von 2001 bis 2007 betrachteten die Autoren 236079 Patienten im Alter von 50-80 Jahren, welche zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses nicht an kardiovaskulären Grunderkrankungen litten. Die Modelle wurden für soziodemografische Faktoren, kardiovaskuläre Risikofaktoren, Nikotinkonsum, Drogenabhängigkeit und psychotrope Medikation adjustiert. Ein erhöhtes Risiko, an einer Herzinsuffizienz zu erkranken, ergab sich für Patienten mit erhöhten Angstwerten (Hazard-Ratio HR=1,19) oder erhöhten Depressionswerten (HR=1,21) allein, das höchste Risiko hatten aber jene Patienten mit beiden psychischen Störungen in Kombination (HR=1,24). Nachdem für psychotrope Substanzen kontrolliert wurde, verstärkte sich die Assoziation zwischen Angst, Depression und den komorbide auftretenden Störungen mit der Inzidenz der Herzinsuffizienz (HRs=1,46; 1,56 und 1,74) (Garfield et al. 2014).

In der vorliegenden Analyse wurde das Ergebnis eines inversen Zusammenhangs zwischen ET-1 und Angstsymptomen nicht durch die Medikation beeinflusst, welche die Teilnehmer zur Behandlung ihrer Herzinsuffizienz einnahmen. Die herzspezifischen Medikamente wurden einzeln und in Kombination in die Rechnungen eingeschlossen, doch ergab sich jedoch keine signifikante Abhängigkeit. Anders ist

das bei der Studie von Nessler et al., in der eine Kohorte von 86 Patienten mit symptomatischer Herzinsuffizienz und einer LVEF<40 % untersucht wurde, welche bisher keine Therapie durch Beta-Blocker erhalten hatte (Nessler et al. 2008). Nach dem Therapiebeginn mit Carvedilol wurden die Teilnehmer nach 3 und nach 12 Monaten untersucht, wobei sich herausstellte, dass die Plasmaspiegel von BNP, ET-1, TNF-alpha und IL-6 signifikant gestiegen waren (Nessler et al. 2008).

Herrmann-Lingen berichtete von bidirektionalen und komplexen Zusammenhängen von psychosozialen Faktoren mit der Pathophysiologie, den Symptomen und der Prognose der Herzinsuffizienz (Herrmann-Lingen 2011). Die beobachtete Sekretion von natriuretischen Peptiden als Reaktion auf erhöhte kardiale Belastung könnte gleichzeitig vorteilhafte psychologische Effekte haben, wie beispielsweise eine Anxiolyse (Herrmann-Lingen 2011). Aufgrund dieser Hypothese wurde in der vorliegenden Arbeit nach einer möglichen Beeinflussung des Zusammenhangs zwischen ET-1 und pathologischen Angstniveaus durch die natriuretischen Peptide BNP, NT-proBNP, NT-proANP, MR-proANP sowie durch den Entzündungsmarker CRP gesucht. Es wurden Korrelationsanalysen zwischen den einzelnen Peptiden mit dem CT-proET-1-Plasmaspiegel durchgeführt, welche sich durchweg als hochsignifikant darstellten. Danach wurden die Peptide jeweils einzeln in ein Regressionsmodell einbezogen, welches für das Geschlecht, das Alter, den systolischen Blutdruck, LAES, LVEDD, die Framingham-Summe und den HADS-D-Summenscore adjustiert wurde. Sowohl für das CRP als auch für die übrigen analysierten natriuretischen Peptide blieb die Regressionsanalyse jedoch ohne signifikantes Ergebnis. Somit war es nicht möglich, eine indirekte Wirkung von CRP und den natriuretischen Peptiden auf die Assoziation zwischen ET-1 und Angst nachzuweisen.

In der Literatur wurde berichtet, dass sowohl vermehrte CRP-Konzentrationen als auch erhöhte ET-1-Spiegel eine negative Prognose für Patienten mit atherosklerotischer Grunderkrankung sowie für kardiovaskuläre Ereignisse vorhersagen (Verma et al. 2002; Gombos et al. 2009). Die Korrelation von CRP und CT-proET-1 zeigte sich in der DIAST-CHF-Kohorte als hochsignifikant, zwischen CRP und dem Angstempfinden fand sich jedoch keine signifikante Assoziation. Im Gegensatz dazu fanden Bankier et al. in Patienten mit einer stabilen KHK signifikante Korrelationen zwischen erhöhten CRP-Spiegel und größeren Angstempfinden (Bankier et al. 2009a) sowie dem Auftreten eines depressiven Syndroms (Bankier et al. 2009b). Gegenava et al. befragten 80

Patienten nach perkutaner Koronarangioplastie oder Bypass-OP mithilfe des Spielberg State-Trait-Anxiety-Inventory und des Beck-Depression-Inventory und beschrieben, dass ein erhöhter CRP-Plasmaspiegel sowohl mit einer verstärkten depressiven Symptomatik als auch mit höheren Angstwerten einherging (Gegenava et al. 2011). In einer Studie der Arbeitsgruppe von Känel wurde der Entzündungsstatus von 14 anderweitig gesunden Patienten mit PTBS sowie 14 Kontrollpatienten erhoben (Känel et al. 2007). Die erfassten Faktoren beliefen sich auf das proinflammatorischen Marker CRP, IL-1 β , IL-6 und den TNF- α sowie die antiinflammatorischen Zytokine IL-4 und IL-10. Es stellte sich heraus, dass die PTBS-Patienten sich in einem minimalen, generellen Entzündungszustand befanden, welcher mit dem Ausmaß der PTBS-Symptomatik positiv assoziiert war und bei der Kontrollgruppe nicht so nicht beobachtet wurde (Känel et al. 2007).

Das Peptid BNP wurde erstmals von Sudoh et al. im Jahre 1988 nach der Untersuchung der Gehirne von Schweinen beschrieben (Sudoh et al. 1988). Die humane Form, bestehend aus 32 AS, wird in den Kardiomyozyten des Ventrikels synthetisiert und durch Dehnung desselben freigesetzt. Seine Wirkung ist der des ANP ähnlich und besteht in der Senkung der Vor- und Nachlast des Herzens durch Vasodilatation und Natriuresis. Der Schweregrad der Herzinsuffizienz korreliert mit dem BNP-Plasmaspiegel, was ihn zu einem wichtigen diagnostischen Marker macht (Anand et al. 2003). Die gesamte DIAST-CHF-Kohorte zeigt für BNP einen Mittelwert von $93,9 \pm 115,8$ pg/ml, die ängstliche Teilnehmergruppe hat mit $75,3 \pm 73,9$ pg/ml einen signifikant geringeren durchschnittlichen BNP-Spiegel als die nicht-ängstliche Teilnehmergruppe ($p=0,014$). BNP und das Angstempfinden sind somit negativ und signifikant korreliert (siehe Abb. 10), was sich mit den Ergebnissen in der Literatur deckt.

Biro et al. verabreichten ihren Versuchstieren vor der Durchführung eines Elevated-Plus-Maze-Tests verschiedene Dosierungen von BNP und konnten für Dosen zwischen 100-400 ng BNP eine anxiolytische Wirkung feststellen (Biro et al. 1996). In einer anderen tierexperimentellen Studie stellte sich heraus, dass intrazerebral appliziertes BNP konzentrationsabhängig in Versuchsratten die Auslöschung von Vermeidungsverhalten beeinflusst (Bidzseranova et al. 1992), was als anxiolytische Wirkung interpretiert werden kann. An einer Kohorte aus Patienten, die unter einer Herzinsuffizienz leiden, konnte eine sympatholytische Wirkung von BNP innerhalb der physiologischen Konzentrationen belegt werden (Brunner-La Rocca et al. 2001). Im Gegen-

satz dazu stehen die Ergebnisse der Autoren Tsuchihashi-Makaya et al., welche eine Kohorte von 139 Patienten untersuchten, welche bereits einmal wegen einer Herzinsuffizienz hospitalisiert worden waren und befragten diese zusätzlich mithilfe des State-Trait-Anxiety-Inventory zu ihrem Angstepfinden (Tsuchihashi-Makaya et al. 2009). Es wurde demonstriert, dass ein BNP-Spiegel ab 200 pg/dl mit einer größeren Angst assoziiert war und dass Patienten mit größeren Angstwerten innerhalb des einjährigen Nachbeobachtungszeitraums häufiger wegen ihrer Herzinsuffizienz rehospitalisiert wurden.

Bei der Synthese von BNP wird das N-terminale Fragment NT-proBNP proteolytisch abgespalten, welches eine längere Halbwertszeit als BNP hat und aus diesem Grund zur Quantifizierung des BNP-Plasmaspiegels geeigneter ist (Emdin et al. 2007). Die Untersuchung des NT-proBNP-Spiegels in der DIAST-CHF-Kohorte ergab einen durchschnittlichen Wert von $223,4 \pm 418,7$ pg/ml für die gesamte Teilnehmergruppe; der Mittelwert der ängstlichen Teilnehmergruppe ist mit $147,5 \pm 215,5$ pg/ml signifikant geringer ($p < 0,001$). Es fand sich in der DIAST-CHF-Kohorte eine hochsignifikante negative Korrelation zwischen NT-proBNP und dem Angstwert (siehe Abb. 11). Dieses Resultat konnte von Brouwers et al. nicht gefunden werden: Sie untersuchten eine Kohorte von 94 Patienten mit systolischer Herzinsuffizienz und ermittelten den psychologischen Zustand der Teilnehmer mittels des HADS-Fragebogens und des Beck-Depression-Inventory (Brouwers et al. 2012). Zum Baseline-Zeitpunkt lag die Prävalenz der Angst (HADS-A) bei 23,4 %, die der Depression nach HADS-D bei 17,0 % und dem BDI bei 46,6 %, jedoch gab es keine signifikante Korrelation zwischen den psychometrischen Werten und dem NT-proBNP-Spiegel. In der Untergruppe der Teilnehmer, welche sowohl zum Baseline-Zeitpunkt als auch zum Nachbeobachtungszeitpunkt nach 9 Monaten auffällige psychometrische Werte hatten, wurden ebenfalls keine signifikanten Assoziationen zwischen Angst, Depression und NT-proBNP festgestellt (Brouwers et al. 2012).

Die vasodilatatorische Wirkung des ANP wurde erstmals von de Bold et al. an Ratten dokumentiert (Bold et al. 1981). Kurze Zeit später beschrieben Burnett und Kollegen einen Zusammenhang zwischen der Herzinsuffizienz und einem erhöhten ANP-Plasmaspiegel (Burnett et al. 1986). Das ANP besteht aus 28 AS und ist dem BNP in Aufbau und Wirkung ähnlich, es wird bei Dehnung des Atriums sezerniert und hat ebenfalls vasodilatatorische, natriuretische sowie diuretische Wirkung. Bei seiner

Synthese fallen die Spaltprodukte NT-proANP und MR-proANP an, welche in der vorliegenden Analyse untersucht wurden. Die Messung des NT-proANP-Spiegels ergab einen Mittelwert von 4423 ± 2107 pmol/l für die gesamte Teilnehmergruppe, der Mittelwert der nicht-ängstlichen Untergruppe unterschied sich jedoch nicht signifikant von jenem der ängstlichen Untergruppe (siehe Abb. 11). Im Gegensatz dazu ist der mittlere MR-proANP-Spiegel der ängstlichen Teilnehmergruppe signifikant geringer als in der nicht-ängstlichen Teilnehmergruppe ($85,7 \pm 49,2$ pmol/l versus $109,6 \pm 76,0$ pmol/l; $p < 0,001$, siehe Abb. 12). Dieses Resultat deckt sich mit den Ergebnissen von Bhattacharya et al., welche Verhaltensänderungen in Versuchsratten nach intrazerebroventrikulärer Injektion von ANP untersuchten (Bhattacharya et al. 1996). Dazu verwendeten sie den Open-Field-Test und den Elevated-Plus-Maze-Test und beobachteten die sozialen Interaktionen sowie die Nahrungsaufnahme der Versuchstiere in einer fremden Umgebung (*novelty-induced feeding suppression test*). Es stellte sich heraus, dass die Gabe von ANP in einer Dosierung von 200 und 500 ng/Ratte ein signifikant weniger ängstliches Verhalten induzierte, welches mit dem Verhalten nach der Gabe von 0,5 mg Lorazepam/kg Körpergewicht vergleichbar war. Das durch ANP bewirkte weniger ängstliche Verhalten wurde durch die Gabe des Benzodiazepin-Rezeptor-Antagonisten Flumazenil nicht aufgehoben, jedoch konnte es durch die Gabe des anxiogen wirkenden Isatin antagonisiert werden (Bhattacharya et al. 1996).

Herrmann-Lingen et al. (2003) kamen in ihrer Studie an einer Kohorte von 119 Teilnehmern zu einem ähnlichen Ergebnis. Die Teilnehmergruppe bestand aus 46 Patienten mit Herzinsuffizienz sowie einer Kontrollgruppe von 76 Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren. Es stellte sich heraus, dass die Diagnose und die Ausprägung der Herzinsuffizienz eine signifikante Assoziation mit dem pro-ANP-Spiegel, mit schlechter physischer Lebensqualität, mit vitaler Erschöpfung und Depression aufwies, jedoch nicht mit Angstsymptomen. Unter den Teilnehmern, welche an der Herzinsuffizienz litten, war der pro-ANP-Spiegel negativ mit der Angst korreliert, in der gesamten Gruppe waren vitale Erschöpfung, Depression sowie jüngeres Alter unabhängige Prädiktoren der Angst. Die Autoren fassten zusammen, dass bei Herzinsuffizienz mit stark eingeschränkter Lebensqualität das Angstempfinden mit einem steigenden pro-ANP-Spiegel sinkt (Herrmann-Lingen et al. 2003).

Die nicht-ängstliche Teilnehmergruppe aus der vorliegenden Analyse wies, wie bereits erwähnt, einen signifikant vergrößerten Durchmesser des linken Atriums und des linken Ventrikels auf (siehe Tabelle 5), was mit dem signifikant höheren systolischen Blutdruck zusammenhängen könnte (siehe Tabelle 1). Weiterhin zeigt dieser Teil der Studienkohorte einen signifikant höheren Spiegel an MR-proANP, an BNP und an NT-proBNP als die ängstliche Teilnehmergruppe (siehe Tabelle 7). Diese Beobachtung lässt Raum für die Hypothese, dass aufgrund des höheren systolischen Blutdrucks, welcher durch einen höheren ET-1-Spiegel hervorgerufen werden könnte, das linke Atrium vermehrt gedehnt wird, was zu einer erhöhten ANP-Sekretion führt. Durch den höheren systolischen Blutdruck wird der Ventrikel ebenfalls vermehrt gedehnt, was zu einer höheren BNP-Sekretion führen könnte. Durch die vermehrte Peptidsekretion könnte nun eine vermehrte Anxiolyse durch ANP und BNP stattfinden. Diese Hypothese wird jedoch dadurch entkräftet, dass der NT-proANP-Spiegel in der nicht-ängstlichen Studienkohorte nicht signifikant erhöht war (siehe Tabelle 7). In der Literatur wurde kein ähnliches Ergebnis diskutiert, mit welchem sich die vorliegende Hypothese bestätigen ließe. Es handelt sich um die epidemiologische Beobachtung einer Korrelation, welche keine eindeutigen Rückschlüsse auf eine Kausalität zulässt.

Wie bereits erwähnt, wurde in der Literatur bisher keine Assoziation zwischen dem Geschlecht und dem ET-1-Spiegel beschrieben. Dennoch konnte in der vorliegenden Analyse eine schwache Geschlechtsspezifität der Assoziation von ET-1 mit dem Angstempfinden beobachtet werden. Nach Dichotomisierung der Gruppe der ängstlichen Studienteilnehmer in beide Geschlechter wurde deutlich, dass weder für Frauen ($p=0,204$) noch für Männer ($p=0,058$) ein signifikanter Zusammenhang zwischen CT-proET-1 und Angst festzustellen war (siehe Tabelle 13). Es wäre möglich, dass das Signifikanzniveau durch die Analyse einer größeren Fallzahl als der hier vorliegenden von $n=42$ männlichen ängstlichen Teilnehmern erreicht werden könnte. In dem in Tabelle 14 gezeigten Modell wurde die HADS-Depressions-Summe in die Rechnung eingeschlossen, was dazu führte, dass in der männlichen Teilnehmergruppe eine signifikante Assoziation mit der HADS-Angst-Summe sichtbar wurde ($p=0,005$), für die weiblichen Teilnehmer ergab sich aber kein signifikanter Zusammenhang ($p=0,179$). Es lässt sich somit eine schwache Geschlechtsspezifität der Assoziation von CT-proET-1 mit der Angstsumme feststellen, welche den Fokus auf die männlichen Stu-

dienteilnehmer legt, jedoch nicht mehr unabhängig von der HADS-Depressions-Summe ist.

Über die Ursachen dieses Phänomens kann an dieser Stelle nur gemutmaßt werden. Dass Männer in Eigeneinschätzung insgesamt weniger Angst angeben als Frauen, wurde bereits belegt (Hinz und Schwarz 2001; Rautenstrauch 2010). Die hauptsächliche Wirkung von ET-1 liegt in der Veränderung des Blutdrucks, ein Wirkungsmechanismus der Assoziation zwischen ET-1 und Angst über eine ET-1-vermittelte Blutdruckänderung wäre denkbar. Es wurde bereits erwähnt, dass Frauen die jünger sind als 80 Jahre durchschnittlich einen niedrigeren Blutdruck haben als Männer (Franklin et al. 1997) und dass niedriger Blutdruck mit größerem Angstempfinden assoziiert ist, wurde eingangs diskutiert (de Jong et al. 2004). In der Literatur fand sich jedoch kein Beleg dafür, dass höherer Blutdruck, wie er sich in der DIAST-CHF-Kohorte bei den männlichen Teilnehmern zeigt, mit einem geringeren Angstempfinden assoziiert sein könnte. Somit steht diese Beobachtung bisher allein. In der Diskussion dieser Hypothese muss dennoch beachtet werden, dass die Signifikanz nur durch Einschluss der Depression in die Regressionsanalyse erreicht werden konnte, was die Stärke des beobachteten geschlechtsspezifischen Effekts mindert.

Verschiedene Limitationen dieser Arbeit sind aufgrund des Studiendesigns aufzuführen. Das Ergebnis basiert auf einer Querschnittsuntersuchung ohne wiederholte Laboranalysen des CT-proET-1-Plasmaspiegels über einen längeren Zeitraum. Um eine umfassende Kausalität herstellen zu können, wäre ein longitudinales Studiendesign mit Analysen der zeitabhängigen Kovariaten eindeutig vorzuziehen. Die geringe Effektstärke der hier gewonnenen Erkenntnisse limitiert die klinischen und diagnostischen Auswirkungen. Die Resultate sollten mit Vorsicht interpretiert werden, obgleich kohortenabhängige Störfaktoren in den Modellen weitgehend berücksichtigt wurden. Insbesondere die Tatsache, dass die Dichotomisierung der Kohorte in ängstliche und nicht-ängstliche Studienteilnehmer nicht ausgeglichen ist, sollte beachtet werden. Der hier verwendete psychometrische Fragebogen HADS ist vielfach validiert, dennoch ist er lediglich ein Screening-Instrument, welches keinesfalls der Exaktheit einer strukturierten psychiatrischen Diagnostik durch geschulte Experten entspricht. Die HADS-Angst-Subskala ist auf Symptome des allgemeinen Angstempfindens und Panikattacken limitiert, weshalb nicht ausgeschlossen ist, dass Einflüsse durch phobische Störungen bestehen.

Dennoch weist diese Studie einige Stärken auf, beispielsweise die große und heterogene Studienkohorte mit klar definierten, nahezu vollständigen klinischen und echokardiografischen Daten. Weiterhin wurden Immunoassays mit einer hohen diagnostischen Genauigkeit angewendet. Insgesamt rechtfertigen die Erkenntnisse aus der vorliegenden Arbeit die Durchführung von weiteren Untersuchungen in unabhängigen Stichproben mit präferenziell longitudinalem Studiendesign.

5 Zusammenfassung

Die Herzinsuffizienz ist nach Angaben des Statistischen Bundesamtes mit über 400000 Fällen der häufigste Grund für eine vollstationäre Behandlung in Deutschland (Stand 2014). Abhängig von der Untersuchungsmethode liegt die Prävalenz von Angststörungen bei Patienten mit einer Herzinsuffizienz bei rund 30-50 % und ist somit höher als bei gesunden, nicht herzkranken Menschen derselben Altersgruppe. Die Ursachen für diese Komorbidität sind noch nicht abschließend geklärt, ebenso wenig wie die Rolle des im Serum von Herzinsuffizienten regelmäßig erhöhten vasoaktiven Peptids Endothelin-1 (ET-1). Deshalb wurde in der vorliegenden Arbeit nach Zusammenhängen zwischen Angstsymptomatik und ET-1-Serumspiegeln bei Patienten mit Risikofaktoren für eine diastolische Herzinsuffizienz gefragt.

Zu diesem Zweck wurden die Daten der Studienteilnehmer aus der prospektiven, multizentrischen Kohortenstudie DIAST-CHF („Prävalenz und Verlauf der diastolischen Dysfunktion und der diastolischen Herzinsuffizienz“) analysiert, welche von der Klinik für Kardiologie und Pneumologie der Universitätsmedizin Göttingen innerhalb des Kompetenznetzwerks Herzinsuffizienz (KNHI) als Teilprojekt 7 erhoben wurden. Mittels des EDV-Systems von Hausarztpraxen sowie des Behandlungsdatenträgers der Abteilung für Allgemeinmedizin wurden 1950 Patienten im Alter von 50 bis 85 Jahren ermittelt, bei denen mindestens ein Risikofaktor für die Entwicklung einer Herzinsuffizienz oder bereits die Diagnosestellung einer Herzinsuffizienz vorlag. Nach einer umfassenden anamnestischen, klinischen sowie laborchemischen Untersuchung erfolgte ein Screening auf die Symptome von Angststörungen und Depression mittels des Hospital-Anxiety-and-Depression-Scale-Fragebogens (HADS). Durch die Dichotomisierung der Studienkohorte anhand des klinisch relevanten Schwellenwertes von $HADS \geq 10$ ergaben sich eine ängstliche und eine nicht-ängstliche Teilnehmergruppe, welche hinsichtlich der im Serum gemessenen Konzentrationen von ET-1 und natriuretischer Peptide miteinander verglichen wurden.

Die Analyse ergab, dass die ängstliche Teilnehmergruppe überwiegend weiblichen Geschlechts und jüngeren Alters war, einen niedrigeren systolischen Blutdruck und eine höhere Framingham-Summe aufwies. Interessanterweise fand sich in der Gruppe mit pathologisch erhöhten HADS-Angstwerten ein signifikant niedrigerer

Spiegel des stabilen Vorläuferpeptids CT-proET-1. Nach Adjustierung der Regressionsmodelle auf Alter, Geschlecht, systolischen Blutdruck, endsystolischen Durchmesser des linken Atriums, linksventrikulären enddiastolischen Durchmesser und die Framingham-Summe ergab sich ebenfalls, dass eine niedrige CT-proET-1-Konzentration ein signifikanter Prädiktor für einen erhöhten Angstwert darstellt. Bei Einschluss der Depression als zusätzliche Kovariate blieb die signifikante Assoziation zwischen CT-proET-1 und pathologischer Angstsymptomatik bestehen. Der Zusammenhang zwischen ET-1 und klinisch relevanter Angst wurde weder von der Medikation noch von den natriuretischen Peptiden BNP, NT-proBNP, MR-proANP und NT-proANP oder vom Entzündungsmediator CRP beeinflusst. Das zentrale Ergebnis dieser Auswertung besagt, dass ein niedriger ET-1-Spiegel ein signifikanter und von der Depression unabhängiger Prädiktor für einen pathologisch erhöhten Angstwert ist.

Bislang wurde in klinischen Studien bei herzinsuffizienten Patienten kein Zusammenhang von ET-1 und Angst beschrieben; es wurde lediglich von Assoziationen zur Depression und zum Schweregrad der Herzinsuffizienz berichtet. Allerdings existieren tierexperimentelle Untersuchungen, die mit der Annahme von anxiolytischen Effekten von ET-1 vereinbar sind. Zur Bestätigung der zentralen Beobachtung dieser Arbeit sollten deshalb weitere klinische Studien in unabhängigen Stichproben und mit longitudinalem Studiendesign durchgeführt werden.

6 Literaturverzeichnis

Abramson J, Berger A, Krumholz HM, Vaccarino V (2001): Depression and risk of heart failure among older persons with isolated systolic hypertension. *Arch Intern Med* 161, 1725–1730

Abukar Y, May CN, Ramchandra R (2016): Role of endothelin-1 in mediating changes in cardiac sympathetic nerve activity in heart failure. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 310, R94-9

Amiel JM, Mathew SJ (2007): Glutamate and anxiety disorders. *Curr Psychiatry Rep* 9, 278–283

Anand IS, Fisher LD, Chiang Y-T, Latini R, Masson S, Maggioni AP, Glazer RD, Tognoni G, Cohn JN (2003): Changes in brain natriuretic peptide and norepinephrine over time and mortality and morbidity in the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT). *Circulation* 107, 1278–1283

Anggard E, Galton S, Rae G, Thomas R, McLoughlin L, Nucci G de, Vane, JR (1989): The fate of radioiodinated endothelin-1 and endothelin-3 in the rat. *J Cardiovasc Pharmacol* 13 Suppl 5, S46-9; discussion S74

Arlt J, Jahn H, Kellner M, Strohle A, Yassouridis A, Wiedemann K (2003): Modulation of sympathetic activity by corticotropin-releasing hormone and atrial natriuretic peptide. *Neuropeptides* 37, 362–368

Attie T, Amiel J, Jan D, Edery P, Pelet A, Salomon R, Munnich A, Lyonnet S, Nihoul-Fekete C (1996): Genetics of Hirschsprung disease. *Ann Chir* 50, 538–541

Bankier B, Barajas J, Martinez-Rumayor A, Januzzi JL (2009a): Association between anxiety and C-reactive protein levels in stable coronary heart disease patients. *Psychosomatics* 50, 347–353

Bankier B, Barajas J, Martinez-Rumayor A, Januzzi JL (2009b): Association between major depressive disorder and C-reactive protein levels in stable coronary heart disease patients. *J Psychosom Res* 66, 189–194

- Bhattacharya SK, Chakrabarti A, Sandler M, Glover V (1996): Anxiolytic activity of intraventricularly administered atrial natriuretic peptide in the rat. *Neuropsychopharmacology* 15, 199–206
- Bidzseranova A, Gueron J, Varga J, Telegdy G (1992): Effects of brain natriuretic peptide-32 on the extinction of active avoidance behavior in rats. Transmitter-mediated action. *Physiol Behav* 52, 227–229
- Biro E, Toth G, Telegdy G (1996): Effect of receptor blockers on brain natriuretic peptide and C-type natriuretic peptide caused anxiolytic state in rats. *Neuropeptides* 30, 59–65
- Bjelland I, Dahl AA, Haug TT, Neckelmann D (2002): The validity of the Hospital Anxiety and Depression Scale. An updated literature review. *J Psychosom Res* 52, 69–77
- Bloch KD, Friedrich SP, Lee ME, Eddy RL, Shows TB, Quertermous T (1989): Structural organization and chromosomal assignment of the gene encoding endothelin. *J Biol Chem* 264, 10851–10857
- Böhm F, Pernow J (2007): The importance of endothelin-1 for vascular dysfunction in cardiovascular disease. *Cardiovasc Res* 76, 8–18
- Bold AJ de, Borenstein HB, Veress AT, Sonnenberg H (1981): A rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial myocardial extract in rats. *Life Sci* 28, 89–94
- Bremnes T, Paasche JD, Mehllum A, Sandberg C, Bremnes B, Attramadal H (2000): Regulation and intracellular trafficking pathways of the endothelin receptors. *J Biol Chem* 275, 17596–17604
- Brouwers C, Spindler H, Larsen ML, Eiskaer H, Videbaek L, Pedersen MS, Aagard B, Pedersen SS (2012): Association between psychological measures and brain natriuretic peptide in heart failure patients. *Scand Cardiovasc J* 46, 154–162
- Browatzki M, Pfeiffer CAH, Schmidt J, Kranzhofer R (2005): Endothelin-1 induces CD40 but not IL-6 in human monocytes via the proinflammatory transcription factor NF-kappaB. *Eur J Med Res* 10, 197–201

- Browatzki M, Schmidt J, Kubler W, Kranzhofer R (2000): Endothelin-1 induces interleukin-6 release via activation of the transcription factor NF-kappaB in human vascular smooth muscle cells. *Basic Res Cardiol* 95, 98–105
- Brunner-La Rocca HP, Kaye DM, Woods RL, Hastings J, Esler MD (2001): Effects of intravenous brain natriuretic peptide on regional sympathetic activity in patients with chronic heart failure as compared with healthy control subjects. *J Am Coll Cardiol* 37, 1221–1227
- Burg MM, Martens EJ, Collins D, Soufer R (2011): Depression predicts elevated endothelin-1 in patients with coronary artery disease. *Psychosom Med* 73, 2–6
- Burnett JC Jr, Kao PC, Hu DC, Hesser DW, Heublein D, Granger JP, Opgenorth TJ, Reeder GS (1986): Atrial natriuretic peptide elevation in congestive heart failure in the human. *Science* 231, 1145–1147
- Clarke JG, Benjamin N, Larkin SW, Webb DJ, Davies GJ, Maseri A (1989): Endothelin is a potent long-lasting vasoconstrictor in men. *Am J Physiol* 257, H2033-5
- Cully JA, Phillips LL, Kunik ME, Stanley MA, Deswal A (2010): Predicting quality of life in veterans with heart failure: the role of disease severity, depression, and comorbid anxiety. *Behav Med* 36, 70–76
- Dekker RL, Lennie TA, Doering LV, Chung ML, Wu, JR, Moser DK (2014): Coexisting anxiety and depressive symptoms in patients with heart failure. *Eur J Cardiovasc Nurs* 13, 168–176
- Demers C, McKelvie RS, Negassa A, Yusuf S (2001): Reliability, validity, and responsiveness of the six-minute walk test in patients with heart failure. *Am Heart J* 142, 698–703
- Denault JB, Claing A, D'Orleans-Juste P, Sawamura T, Kido T, Masaki T, Leduc R (1995): Processing of proendothelin-1 by human furin convertase. *FEBS Lett* 362, 276–280
- Eda S, Kaufmann J, Molwitz M, Vorberg E (1999): A new method of measuring C-reactive protein, with a low limit of detection, suitable for risk assessment of coronary heart disease. *Scand J Clin Lab Invest Suppl* 230, 32–35

- Eda S, Kaufmann J, Roos W, Pohl S (1998): Development of a new microparticle-enhanced turbidimetric assay for C-reactive protein with superior features in analytical sensitivity and dynamic range. *J Clin Lab Anal* 12, 137–144
- Emdin M, Passino C, Prontera C, Fontana M, Poletti R, Gabutti A, Mammini C, Giannoni A, Zyw L, Zucchelli G et al. (2007): Comparison of brain natriuretic peptide (BNP) and amino-terminal ProBNP for early diagnosis of heart failure. *Clin Chem* 53, 1289–1297
- Emori T, Hirata Y, Imai T, Ohta K, Kanno K, Eguchi S, Marumo F (1992): Cellular mechanism of thrombin on endothelin-1 biosynthesis and release in bovine endothelial cell. *Biochem Pharmacol* 44, 2409–2411
- Endepols H, Mertgens H, Backes H, Himmelreich U, Neumaier B, Graf R, Mies G (2015): Longitudinal assessment of infarct progression, brain metabolism and behavior following anterior cerebral artery occlusion in rats. *J Neurosci Methods* 253, 279–291
- Fantoni G, Morris PL, Forti G, Vannelli GB, Orlando C, Barni T, Sestini R, Danza G, Maggi M (1993): Endothelin-1: a new autocrine/paracrine factor in rat testis. *Am J Physiol* 265, E267-74
- Ferro CJ, Spratt JC, Haynes WG, Webb DJ (1998): Inhibition of neutral endopeptidase causes vasoconstriction of human resistance vessels. *Circulation* 97, 2323–2330
- Firth JD, Ratcliffe PJ (1992): Organ distribution of the three rat endothelin messenger RNAs and the effects of ischemia on renal gene expression. *J Clin Invest* 90, 1023–1031
- Franklin SS, Gustin W, 4th., Wong ND, Larson MG, Weber MA, Kannel WB, Levy D (1997): Hemodynamic patterns of age-related changes in blood pressure. The Framingham Heart Study. *Circulation* 96, 308–315
- Frey A, Popp S, Post A, Langer S, Lehmann M, Hofmann U, Siren A-L, Hommers L, Schmitt A, Strekalova T et al. (2014): Experimental heart failure causes depression-like behavior together with differential regulation of inflammatory and structural genes in the brain. *Front Behav Neurosci* 8, 376

Friedmann E, Thomas SA, Liu F, Morton PG, Chapa D, Gottlieb SS (2006): Relationship of depression, anxiety, and social isolation to chronic heart failure outpatient mortality. *Am Heart J* 152, 940.e1-8

Gada E, Khan DA, DeFina LF, Brown ES (2014): The relationship between asthma and self-reported anxiety in a predominantly healthy adult population. *Ann Allergy Asthma Immunol* 112, 329–332

Garfield LD, Scherrer JF, Hauptman PJ, Freedland KE, Chrusciel T, Balasubramanian S, Carney RM, Newcomer JW, Owen R, Bucholz KK et al. (2014): Association of anxiety disorders and depression with incident heart failure. *Psychosom Med* 76, 128–136

Gegenava T, Gegenava M, Kavtaradze G (2011): C-reactive protein level correlation with depression and anxiety among patients with coronary artery disease. *Georgian Med News*, 34–37

Gegenhuber A, Struck J, Poelz W, Pacher R, Morgenthaler NG, Bergmann A, Haltmayer M, Mueller T (2006): Midregional pro-A-type natriuretic peptide measurements for diagnosis of acute destabilized heart failure in short-of-breath patients: comparison with B-type natriuretic peptide (BNP) and amino-terminal proBNP. *Clin Chem* 52, 827–831

Gehi A, Haas D, Pipkin S, Whooley MA (2005): Depression and medication adherence in outpatients with coronary heart disease: findings from the Heart and Soul Study. *Arch Intern Med* 165, 2508–2513

Giaid A, Gibson SJ, Herrero MT, Gentleman S, Legon S, Yanagisawa M, Masaki T, Ibrahim NB, Roberts GW, Rossi ML et al. (1991): Topographical localisation of endothelin mRNA and peptide immunoreactivity in neurones of the human brain. *Histochemistry* 95, 303–314

Gold PW, Goodwin FK, Chrousos GP (1988): Clinical and biochemical manifestations of depression. Relation to the neurobiology of stress (2). *N Engl J Med* 319, 413–420

Goligorsky MS, Tsukahara H, Magazine H, Andersen TT, Malik AB, Bahou WF (1994): Termination of endothelin signaling: role of nitric oxide. *J Cell Physiol* 158, 485–494

- Gombos T, Forhecz Z, Pozsonyi Z, Wallentin S, Papassotiriou J, Kunde J, Morgenthaler NG, Janoskuti L, Prohaszka Z (2009): Adrenomedullin and endothelin-1 are related to inflammation in chronic heart failure. *Inflamm Res* 58, 298–305
- Grippo AJ, Francis J, Weiss RM, Felder RB, Johnson AK (2003): Cytokine mediation of experimental heart failure-induced anhedonia. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 284, R666-73
- Guyatt GH, Sullivan MJ, Thompson PJ, Fallen EL, Pugsley SO, Taylor DW, Berman LB (1985): The 6-minute walk: a new measure of exercise capacity in patients with chronic heart failure. *Can Med Assoc J* 132, 919–923
- Härter MC, Conway KP, Merikangas KR (2003): Associations between anxiety disorders and physical illness. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 253, 313–320
- Harvey BH, Shahid M (2012): Metabotropic and ionotropic glutamate receptors as neurobiological targets in anxiety and stress-related disorders: focus on pharmacology and preclinical translational models. *Pharmacol Biochem Behav* 100, 775–800
- Herrmann C (1997): International experiences with the Hospital Anxiety and Depression Scale--a review of validation data and clinical results. *J Psychosom Res* 42, 17–41
- Herrmann-Lingen C (2011): Psychosomatik der Herzinsuffizienz. Alles nur Depression? *Herz* 36, 135–140
- Herrmann-Lingen C, Binder L, Klinge M, Sander J, Schenker W, Beyermann B, Lewinski D von, Pieske B (2003): High plasma levels of N-terminal pro-atrial natriuretic peptide associated with low anxiety in severe heart failure. *Psychosom Med* 65, 517–522
- Hinz A, Schwarz R (2001): Angst und Depression in der Allgemeinbevölkerung. Eine Normierungsstudie zur Hospital Anxiety and Depression Scale. *Psychother Psychosom Med Psychol* 51, 193–200
- Hirai M, Miyabo S, Ooya E, Miyanaga K, Aoyagi N, Kimura K, Kishida S, Nakai T (1991): Endothelin-3 stimulates the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Life Sci* 48, 2359–2363

- Hirschfeld RM (2001): The comorbidity of major depression and anxiety disorders: recognition and management in primary care. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 3, 244–254
- Ho KK, Pinsky JL, Kannel WB, Levy D (1993): The epidemiology of heart failure: the Framingham Study. *J Am Coll Cardiol* 22, 6A-13A
- Howard PG, Plumpton C, Davenport AP (1992): Anatomical localization and pharmacological activity of mature endothelins and their precursors in human vascular tissue. *J Hypertens* 10, 1379–1386
- Inoue A, Yanagisawa M, Kimura S, Kasuya Y, Miyauchi T, Goto K, Masaki T (1989): The human endothelin family: three structurally and pharmacologically distinct isopeptides predicted by three separate genes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 86, 2863–2867
- Jiang W, Kuchibhatla M, Cuffe MS, Christopher EJ, Alexander JD, Clary GL, Blazing MA, Gaulden LH, Califf RM, Krishnan RR et al. (2004): Prognostic value of anxiety and depression in patients with chronic heart failure. *Circulation* 110, 3452–3456
- Johnson TJ, Basu S, Pisani BA, Avery EF, Mendez JC, Calvin JE, JR, Powell LH (2012): Depression predicts repeated heart failure hospitalizations. *J Card Fail* 18, 246–252
- Jong MJ de, Chung ML, Wu, JR, Riegel B, Rayens MK, Moser DK (2011): Linkages between anxiety and outcomes in heart failure. *Heart Lung* 40, 393–404
- Jong MJ de, Moser DK, An K, Chung ML (2004): Anxiety is not manifested by elevated heart rate and blood pressure in acutely ill cardiac patients. *Eur J Cardiovasc Nurs* 3, 247–253
- von Känel R, Hepp U, Kraemer B, Traber R, Keel M, Mica L, Schnyder U (2007): Evidence for low-grade systemic proinflammatory activity in patients with posttraumatic stress disorder. *J Psychiatr Res* 41, 744–752
- Kalueff AV, Nutt DJ (2007): Role of GABA in anxiety and depression. *Depress Anxiety* 24, 495–517
- Kang DG, Moon MK, Sohn EJ, Lee DH, Lee HS (2004): Effects of morin on blood pressure and metabolic changes in fructose-induced hypertensive rats. *Biol Pharm Bull* 27, 1779–1783

- Karet FE, Davenport AP (1996): Localization of endothelin peptides in human kidney. *Kidney Int* 49, 382–387
- Karl J, Borgya A, Gallusser A, Huber E, Krueger K, Rollinger W, Schenk J (1999): Development of a novel, N-terminal-proBNP (NT-proBNP) assay with a low detection limit. *Scand J Clin Lab Invest Suppl* 230, 177–181
- Katon W, Lin EHB, Kroenke K (2007): The association of depression and anxiety with medical symptom burden in patients with chronic medical illness. *Gen Hosp Psychiatry* 29, 147–155
- Katon WJ, Richardson L, Lozano P, McCauley E (2004): The relationship of asthma and anxiety disorders. *Psychosom Med* 66, 349–355
- Klipper E, Levit A, Mastich Y, Berisha B, Schams D, Meidan R (2010): Induction of endothelin-2 expression by luteinizing hormone and hypoxia: possible role in bovine corpus luteum formation. *Endocrinology* 151, 1914–1922
- Kop WJ, Synowski SJ, Gottlieb SS (2011): Depression in heart failure: biobehavioral mechanisms. *Heart Fail Clin* 7, 23–38
- Langvik E, Hjemdal O (2015): Symptoms of depression and anxiety before and after myocardial infarction: The HUNT 2 and HUNT 3 study. *Psychol Health Med* 20, 560–569
- Lawes CMM, Vander Hoorn S, Law MR, Elliott P, MacMahon S, Rodgers A (2006): Blood pressure and the global burden of disease 2000. Part 1: estimates of blood pressure levels. *J Hypertens* 24, 413–422
- Lederbogen F, Weber B, Colla M, Heuser I, Deuschle M (1999): Endothelin-1 plasma concentrations in depressed patients and healthy controls. *Neuropsychobiology* 40, 121–123
- Leonova J, Thorlin T, Aberg ND, Eriksson PS, Rönnbäck L, Hansson E (2001): Endothelin-1 decreases glutamate uptake in primary cultured rat astrocytes. *Am J Physiol Cell Physiol* 281, C1495-503
- Levin ER (1995): Endothelins. *N Engl J Med* 333, 356–363

- Lipkin DP, Scriven AJ, Crake T, Poole-Wilson PA (1986): Six minute walking test for assessing exercise capacity in chronic heart failure. *Br Med J (Clin Res Ed)* 292, 653–655
- Lister RG (1987): The use of a plus-maze to measure anxiety in the mouse. *Psychopharmacology (Berl)* 92, 180–185
- Lopez JA, Armstrong ML, Piegors DJ, Heistad DD (1990): Vascular responses to endothelin-1 in atherosclerotic primates. *Arteriosclerosis* 10, 1113–1118
- Loria AS, D'Angelo G, Pollock DM, Pollock JS (2010): Early life stress downregulates endothelin receptor expression and enhances acute stress-mediated blood pressure responses in adult rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 299, R185-91
- Maguire JJ, Davenport AP (1995): ETA receptor-mediated constrictor responses to endothelin peptides in human blood vessels *in vitro*. *Br J Pharmacol* 115, 191–197
- Marciniak SJ, Plumpton C, Barker PJ, Huskisson NS, Davenport AP (1992): Localization of immunoreactive endothelin and proendothelin in the human lung. *Pulm Pharmacol* 5, 175–182
- Masaki T (2004): Historical review: Endothelin. *Trends Pharmacol Sci* 25, 219–224
- May HT, Horne BD, Carlquist JF, Sheng X, Joy E, Catinella AP (2009): Depression after coronary artery disease is associated with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 53, 1440–1447
- McCartney SA, Ballinger AB, Vojnovic I, Farthing MJ, Warner TD (2002): Endothelin in human inflammatory bowel disease: comparison to rat trinitrobenzenesulphonic acid-induced colitis. *Life Sci* 71, 1893–1904
- McGavin CR, Gupta SP, McHardy GJ (1976): Twelve-minute walking test for assessing disability in chronic bronchitis. *Br Med J* 1, 822–823
- Merlen C, Farhat N, Luo X, Chatenet D, Tadevosyan A, Villeneuve LR, Gillis MA, Nattel S, Thorin E, Fournier A et al. (2013): Intracrine endothelin signaling evokes IP3-dependent increases in nucleoplasmic Ca²⁺ in adult cardiac myocytes. *J Mol Cell Cardiol* 62, 189–202

Meyer T, Buss U, Herrmann-Lingen C (2010): Role of cardiac disease severity in the predictive value of anxiety for all-cause mortality. *Psychosom Med* 72, 9–15

Minkes RK, Bellan JA, Saroyan RM, Kerstein MD, Coy DH, Murphy WA, Nossaman BD, McNamara DB, Kadowitz PJ (1990): Analysis of cardiovascular and pulmonary responses to endothelin-1 and endothelin-3 in the anesthetized cat. *J Pharmacol Exp Ther* 253, 1118–1125

Missbichler A, Hawa G, Schmal N, Woloszczuk W (2001): Sandwich ELISA for proANP 1-98 facilitates investigation of left ventricular dysfunction. *Eur J Med Res* 6, 105–111

Modi S, Rana P, Kaur P, Rani N, Khushu S (2014): Glutamate level in anterior cingulate predicts anxiety in healthy humans: a magnetic resonance spectroscopy study. *Psychiatry Res* 224, 34–41

Morgenthaler NG, Struck J, Thomas B, Bergmann A (2004): Immunoluminometric assay for the midregion of pro-atrial natriuretic peptide in human plasma. *Clin Chem* 50, 234–236

Moser DK, Dracup K, Evangelista LS, Zambroski CH, Lennie TA, Chung ML, Doering LV, Westlake C, Heo S (2010): Comparison of prevalence of symptoms of depression, anxiety, and hostility in elderly patients with heart failure, myocardial infarction, and a coronary artery bypass graft. *Heart Lung* 39, 378–385

Mosteller RD (1987): Simplified calculation of body-surface area. *N Engl J Med* 317, 1098

Mueller T, Gegenhuber A, Poelz W, Haltmayer M (2003): Comparison of the Biomedica NT-proBNP enzyme immunoassay and the Roche NT-proBNP chemiluminescence immunoassay: Implications for the prediction of symptomatic and asymptomatic structural heart disease. *Clin Chem* 49, 976–979

Nakamura S, Naruse M, Naruse K, Demura H, Uemura H (1990): Immunocytochemical localization of endothelin in cultured bovine endothelial cells. *Histochemistry* 94, 475–477

Nessler J, Nessler B, Kitlinski M, Gackowski A, Piwowarska W, Stepniewski M (2008): Concentration of BNP, endothelin 1, pro-inflammatory cytokines (TNF-alpha, IL-6)

and exercise capacity in patients with heart failure treated with carvedilol. *Kardiol Pol* 66, 144-51; discussion 152-3

Nilsson UG, Ivarsson B, Alm-Roijer C, Svedberg P (2013): The desire for involvement in healthcare, anxiety and coping in patients and their partners after a myocardial infarction. *Eur J Cardiovasc Nurs* 12, 461–467

Nucci G de, Thomas R, D'Orleans-Juste P, Antunes E, Walder C, Warner TD, Vane JR (1988a): Pressor effects of circulating endothelin are limited by its removal in the pulmonary circulation and by the release of prostacyclin and endothelium-derived relaxing factor. *Proc Natl Acad Sci U S A* 85, 9797–9800

O'Reilly G, Charnock-Jones DS, Morrison JJ, Cameron IT, Davenport AP, Smith SK (1993): Alternatively spliced mRNAs for human endothelin-2 and their tissue distribution. *Biochem Biophys Res Commun* 193, 834–840

Orlando C, Brandi ML, Peri A, Giannini S, Fantoni G, Calabresi E, Serio M, Maggi M (1990): Neurohypophyseal hormone regulation of endothelin secretion from rabbit endometrial cells in primary culture. *Endocrinology* 126, 1780–1782

Pacher R, Bergler-Klein J, Globits S, Teufelsbauer H, Schuller M, Krauter A, Ogris E, Rodler S, Wutte M, Hartter E (1993): Plasma big endothelin-1 concentrations in congestive heart failure patients with or without systemic hypertension. *Am J Cardiol* 71, 1293–1299

Packer M (1996): New concepts in the pathophysiology of heart failure: beneficial and deleterious interaction of endogenous haemodynamic and neurohormonal mechanisms. *J Intern Med* 239, 327–333

Palanisamy GS, Cheon YP, Kim J, Kannan A, Li Q, Sato M, Mantena, SR, Sitruk-Ware RL, Bagchi MK, Bagchi IC (2006): A novel pathway involving progesterone receptor, endothelin-2, and endothelin receptor B controls ovulation in mice. *Mol Endocrinol* 20, 2784–2795

Papassotiriou J, Morgenthaler NG, Struck J, Alonso C, Bergmann A (2006): Immunoluminometric assay for measurement of the C-terminal endothelin-1 precursor fragment in human plasma. *Clin Chem* 52, 1144–1151

- Parker JD, Thiessen JJ (2004): Increased endothelin-1 production in patients with chronic heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 286, H1141-5
- Pasic J, Levy WC, Sullivan MD (2003): Cytokines in depression and heart failure. *Psychosom Med* 65, 181–193
- Pellow S, Chopin P, File SE, Briley M (1985): Validation of open:closed arm entries in an elevated plus-maze as a measure of anxiety in the rat. *J Neurosci Methods* 14, 149–167
- Pinho-Ribeiro FA, Borghi SM, Staurengo-Ferrari L, Filgueiras GB, Estanislau C, Verri WA (2014): Bosentan, a mixed endothelin receptor antagonist, induces antidepressant-like activity in mice. *Neurosci Lett* 560, 57–61
- Polikandrioti M, Goudevenos J, Michalis LK, Koutelekos J, Kyristi H, Tzialas D, Elisaf M (2015): Factors associated with depression and anxiety of hospitalized patients with heart failure. *Hellenic J Cardiol* 56, 26–35
- Qing P, Li XL, Zhang Y, Li YL, Xu RX, Guo YL, Li S, Wu NQ, Li JJ (2015): Association of big endothelin-1 with coronary artery calcification. *PLoS One* 10, e0142458
- Rautenstrauch N: Kardiale Funktionsstörung, Persönlichkeit und körperliches Befinden als Determinanten der Angst bei Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren. Med. Diss. Göttingen 2010
- Rogers MP, White K, Warshaw MG, Yonkers KA, Rodriguez-Villa F, Chang G, Keller MB (1994): Prevalence of medical illness in patients with anxiety disorders. *Int J Psychiatry Med* 24, 83–96
- Rumsfeld JS, Havranek E, Masoudi FA, Peterson ED, Jones P, Tooley JF, Krumholz HM, Spertus JA (2003): Depressive symptoms are the strongest predictors of short-term declines in health status in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 42, 1811–1817
- Rutledge T, Reis VA, Linke SE, Greenberg BH, Mills PJ (2006): Depression in heart failure a meta-analytic review of prevalence, intervention effects, and associations with clinical outcomes. *J Am Coll Cardiol* 48, 1527–1537

- Sareen J, Jacobi F, Cox BJ, Belik S-L, Clara I, Stein MB (2006): Disability and poor quality of life associated with comorbid anxiety disorders and physical conditions. *Arch Intern Med* 166, 2109–2116
- Scherer M, Himmel W, Stanske B, Scherer F, Koschack J, Kochen MM, Herrmann-Lingen C (2007): Psychological distress in primary care patients with heart failure: a longitudinal study. *Br J Gen Pract* 57, 801–807
- Shi S, Liang J, Liu T, Yuan X, Ruan B, Sun L, Tang Y, Yang B, Hu D, Huang C (2014): Depression increases sympathetic activity and exacerbates myocardial remodeling after myocardial infarction: evidence from an animal experiment. *PLoS One* 9, e101734
- Shinmi O, Kimura S, Sawamura T, Sugita Y, Yoshizawa T, Uchiyama Y, Yanagisawa M, Goto K, Masaki T, Kanazawa I (1989): Endothelin-3 is a novel neuropeptide: isolation and sequence determination of endothelin-1 and endothelin-3 in porcine brain. *Biochem Biophys Res Commun* 164, 587–593
- Simonson MS (1993): Endothelins: multifunctional renal peptides. *Physiol Rev* 73, 375–411
- Sirviö ML, Metsärinne K, Saijonmaa O, Fyhrquist F (1990): Tissue distribution and half-life of ¹²⁵I-endothelin in the rat: importance of pulmonary clearance. *Biochem Biophys Res Commun* 167, 1191–1195
- Ströhle A, Feller C, Strasburger CJ, Heinz A, Dimeo F (2006): Anxiety modulation by the heart? Aerobic exercise and atrial natriuretic peptide. *Psychoneuroendocrinology* 31, 1127–1130
- Struck J, Morgenthaler NG, Bergmann A (2005): Proteolytic processing pattern of the endothelin-1 precursor *in vivo*. *Peptides* 26, 2482–2486
- Sudoh T, Kangawa K, Minamino N, Matsuo H (1988): A new natriuretic peptide in porcine brain. *Nature* 332, 78–81
- Suzuki N, Matsumoto H, Miyauchi T, Goto K, Masaki T, Tsuda M, Fujino M (1990): Endothelin-3 concentrations in human plasma: the increased concentrations in patients undergoing haemodialysis. *Biochem Biophys Res Commun* 169, 809–815

Suzuki T, Shiga T, Kuwahara K, Kobayashi S, Suzuki S, Nishimura K, Suzuki A, Minami Y, Ishigooka J, Kasanuki H et al. (2014): Impact of clustered depression and anxiety on mortality and rehospitalization in patients with heart failure. *J Cardiol* 64, 456–462

Thorndike AN, Regan S, McKool K, Pasternak RC, Swartz S, Torres-Finnerty N, Rigotti NA (2008): Depressive symptoms and smoking cessation after hospitalization for cardiovascular disease. *Arch Intern Med* 168, 186–191

Tokito F, Suzuki N, Hosoya M, Matsumoto H, Ohkubo S, Fujino M (1991): Epidermal growth factor (EGF) decreased endothelin-2 (ET-2) production in human renal adenocarcinoma cells. *FEBS Lett* 295, 17–21

Tsuchihashi-Makaya M, Kato N, Chishaki A, Takeshita A, Tsutsui H (2009): Anxiety and poor social support are independently associated with adverse outcomes in patients with mild heart failure. *Circ J* 73, 280–287

Verma S, Li S-H, Badiwala MV, Weisel RD, Fedak PWM, Li R-K, Dhillon B, Mickle DAG (2002): Endothelin antagonism and interleukin-6 inhibition attenuate the proatherogenic effects of C-reactive protein. *Circulation* 105, 1890–1896

Wagner OF, Christ G, Wojta J, Vierhapper H, Parzer S, Nowotny PJ, Schneider B, Waldhauser W, Binder BR (1992): Polar secretion of endothelin-1 by cultured endothelial cells. *J Biol Chem* 267, 16066–16068

Watkins LL, Koch GG, Sherwood A, Blumenthal JA, Davidson JRT, O'Connor C, Sketch MH (2013): Association of anxiety and depression with all-cause mortality in individuals with coronary heart disease. *J Am Heart Assoc* 2, e000068

Wei CM, Lerman A, Rodeheffer RJ, McGregor CG, Brandt RR, Wright S, Heublein DM, Kao PC, Edwards WD, Burnett JC, JR (1994): Endothelin in human congestive heart failure. *Circulation* 89, 1580–1586

Weitzberg E, Ahlborg G, Lundberg JM (1991): Long-lasting vasoconstriction and efficient regional extraction of endothelin-1 in human splanchnic and renal tissues. *Biochem Biophys Res Commun* 180, 1298–1303

- Wells KB, Golding JM, Burnam MA (1988): Psychiatric disorder in a sample of the general population with and without chronic medical conditions. *Am J Psychiatry* 145, 976–981
- Westlake C, Dracup K, Fonarow G, Hamilton M (2005): Depression in patients with heart failure. *J Card Fail* 11, 30–35
- Williams SA, Kasl SV, Heiat A, Abramson JL, Krumholz HM, Vaccarino V (2002): Depression and risk of heart failure among the elderly: a prospective community-based study. *Psychosom Med* 64, 6–12
- Woods M, Mitchell JA, Wood EG, Barker S, Walcot NR, Rees GM, Warner TD (1999): Endothelin-1 is induced by cytokines in human vascular smooth muscle cells: evidence for intracellular endothelin-converting enzyme. *Mol Pharmacol* 55, 902–909
- Wu AHB, Packer M, Smith A, Bijou R, Fink D, Mair J, Wallentin L, Johnston N, Feldcamp CS, Haverstick DM et al. (2004): Analytical and clinical evaluation of the Bayer ADVIA Centaur automated B-type natriuretic peptide assay in patients with heart failure: a multisite study. *Clin Chem* 50, 867–873
- Xu D, Emoto N, Giaid A, Slaughter C, Kaw S, deWit D, Yanagisawa M (1994): ECE-1: a membrane-bound metalloprotease that catalyzes the proteolytic activation of big endothelin-1. *Cell* 78, 473–485
- Yamashita J, Ogawa M, Inada K, Yamashita S, Matsuo S, Takano S (1991): A large amount of endothelin-1 is present in human breast cancer tissues. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol* 74, 363–369
- Yamine L, Frazier L, Padhye NS, Burg MM, Meininger JC (2014): Severe depressive symptoms are associated with elevated endothelin-1 in younger patients with acute coronary syndrome. *J Psychosom Res* 77, 430–434
- Zhang X, Yeung PKK, McAlonan GM, Chung SSM, Chung SK (2013): Transgenic mice over-expressing endothelial endothelin-1 show cognitive deficit with blood-brain barrier breakdown after transient ischemia with long-term reperfusion. *Neurobiol Learn Mem* 101, 46–54

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

Zimmerman RS, Martinez AJ, MacPhee AA, Barbee RW (1990): Cardio-renal effects of endothelin-3 in the rat. *Life Sci* 47, 2323–2332

Zwanzger P, Zavorotnyy M, Gencheva E, Diemer J, Kugel H, Heindel W, Ruland T, Ohrmann P, Arolt V, Domschke K et al. (2013): Acute shift in glutamate concentrations following experimentally induced panic with cholecystokinin tetrapeptide--a 3T-MRS study in healthy subjects. *Neuropsychopharmacology* 38, 1648–1654

Teilergebnisse dieser Dissertationsschrift wurden veröffentlicht in:

Meyer T, Chavanon ML, Herrmann-Lingen C, Roggentien M, Nolte K, Pieske B, Wachter R, Edelmann F. (2015): Elevated Plasma C-Terminal Endothelin-1 Precursor Fragment Concentrations Are Associated with Less Anxiety in Patients with Cardiovascular Risk Factors. Results from the Observational DIAST-CHF Study. PLoS One 10, e0136739

Danksagung

Mein herzlicher Dank gilt zunächst Herrn Prof. Dr. mult. Thomas Meyer für die Überlassung dieses interessanten Themas. Er war eine große und außergewöhnlich geduldige Unterstützung in Auswertung und Niederschrift, wobei er mit seinen Anregungen sehr zum Gelingen dieser Dissertation beitrug.

Außerdem bedanke ich mich bei allen Mitarbeitern sowie Doktorandinnen und Doktoranden des KNHI und den zahlreichen an DIAST-CHF teilnehmenden Patienten.