

Aus der
Medizinischen Klinik und Poliklinik I der Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor: Professor Dr. med. S. Massberg

**Präklinische und klinische Ansätze zur Verbesserung von Diagnose
und Therapie Stress-assoziiierter kardialer Erkrankungen**



Kumulative Habilitationsschrift

Zum Erlangen der Lehrbefugnis (venia legendi)

für das Fach Innere Medizin und Kardiologie

vorgelegt von

Dr. med. Korbinian Lackermair

(2019)

Inhaltsverzeichnis

1. Verzeichnis der in der Habilitationsschrift zusammengefassten Publikationen	
2. Hintergrund - Stress und kardiovaskuläre Erkrankungen	S. 2
3. Ergebnisse und Diskussion	S. 6
• Effekte von körperlicher Extrembelastung auf Thrombozytenfunktion und Immunsystem	S. 8
• Thrombozytenaktivierung durch moderate körperliche Belastung trotz dualer medikamentöser Plättchenhemmung bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung	S. 20
• Veränderung von Stressmarkern bei Patienten im Rahmen der interventionellen Therapie von Vorhofflimmern	S. 25
• Auswirkung von emotionalem Stress auf die Infarktgröße bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt	S. 30
4. Ausblick	S. 33
5. Zusammenfassung	S. 34
6. Literaturverzeichnis	S. 35
7. Abkürzungsverzeichnis	S. 37
8. Danksagung	S. 38
9. Lebenslauf	S. 39

1. Verzeichnis der in der Habilitationsschrift zusammengefassten Publikationen

- Brunner S, Rizas K, Hamm W, Mehr M, Lackermair K: "Effect of Physical Exercise on Platelet Reactivity in Patients with Dual Antiplatelet Therapy." Int J Sports Med. 2018 Jun 14. doi: 10.1055/a-0631-3302.
- Lackermair K, Scherr J, Waidhauser G, Methe H, Hoster E, Nieman DC, Hanley A, Clauss S, Halle M, Nickel T: "Influence of polyphenol-rich diet on exercise-induced immunomodulation in male endurance athletes." Appl Physiol Nutr Metab. 2017 Oct;42(10):1023-1030. doi: 10.1139/apnm-2017-0063.
- Lackermair K, Clauss S, Voigt T, Klier I, Summo C, Hildebrand B, Nickel T, Estner HL, Käab S, Wakili R, Wilbert-Lampen U: "Alteration of Endothelin 1, MCP-1 and Chromogranin A in patients with atrial fibrillation undergoing pulmonary vein isolation," PLoS One. 2017 Sep 8;12(9):e0184337. doi: 10.1371/journal.pone.0184337.
- Clauss S, Scherr J, Hanley A, Schneider J, Klier I, Lackermair K, Hoster E, Vogeser M, Nieman DC, Halle M, Nickel T: "Impact of polyphenols on physiological stress and cardiac burden in marathon runners - results from a substudy of the BeMaGIC study." Appl Physiol Nutr Metab. 2017 May;42(5):523-528. doi: 10.1139/apnm-2016-0457. Epub 2017 Jan 16.
- Nickel T, Lackermair K, Scherr J, Calatzis A, Vogeser M, Hanssen H, Waidhauser G, Schönermark U, Methe H, Horster S, Wilbert-Lampen U, Halle

M: "Influence of High Polyphenol Beverage on Stress-Induced Platelet Activation" J Nutr Health Aging. 2016;20(6):586-93. doi: 10.1007/s12603-016-0697-y.

- Eigenwillig A, Lackermair K, Deffner V, Küchenhoff H, Nickel T, Wilbert-Lampen U: "Extent of Myocardial Damage in Patients after Emotional Stress-Induced Myocardial Infarction during Euro Cup Soccer 2008". World J Cardiovasc Dis Vol.5 No.12 December 30, 2015. doi: 10.4236/wjcd.2015.512044

2. Hintergrund - Stress und kardiovaskuläre Erkrankungen:

Bereits der griechische Philosoph Hippokrates (460-377 v. Chr.) beschreibt den Begriff Stress. Er definiert ihn als Bedrohung der Homöostase und die folgende Adaptation an diese. Für den Stressforscher W. B. Cannon (1871-1945) umfasst der Begriff Stress die Auswirkungen emotionaler Prozesse auf physiologische Funktionen¹. H. Selye (1907 - 1982) dagegen versteht Stress als unspezifische Reaktion des Organismus auf übermäßige Belastungen¹. Dabei unterscheidet er nach der Wirkung zwei verschiedene Kategorien des Stresses. „Distress“ beschreibt einen als unangenehm erlebten, also negativ interpretierten Stress, der zu einer stark erhöhten Anspannung des Körpers mit Abnahme der Aufmerksamkeit und Leistungsfähigkeit führt¹. Bei Langzeitwirkung von Distress sowie fehlenden Kompensationsmöglichkeiten kommt es zur Schädigung des Organismus¹. „Eustress“ beschreibt hingegen den positiven Aspekt des Stresses. Er erhöht die Aufmerksamkeit und fördert die Leistungsfähigkeit des Körpers ohne schädigenden Effekt^{1,2}.

Üblicherweise wird mit Stress die schädigende Form, der Distress, oder der chronische Zustand der Imbalance im Sinne einer Stressreaktion beschrieben. Der Stressor kann sehr unterschiedlicher Natur sein (körperlich, emotional, psychisch,...), die Reaktion des Körpers läuft dabei jedoch uniform über feststehende Achsen:

Die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse (HPA-Achse), ein dreigliedriges neuroendokrines System. Oberstes Glied ist dabei der Hypothalamus, der die Stressreaktion im Körper initiiert. Dazu setzt er verschiedene Neurotransmitter frei, wobei CRH (Corticotropin-Releasing Hormone) eine Schlüsselrolle einnimmt¹. Diese kann zum einen über CRH2 Rezeptoren selbst Stresseffekte im nicht zentralnervösen System bewirken zum anderen über das Pfortadersystem zur Hypophyse gelangend die Ausschüttung von ACTH (Adrenocorticotropes Hormon) mit nachfolgender Glucocorticoidsynthese in der Zona fasciculata der Nebennierenrinde bewirken. Glucocorticoide bewirken die Bereitstellung von

Energie durch Induktion der Gluconeogenese, des Aminosäureabbaus sowie der Lipolyse und sichern somit eine gesteigerte Leistungsanpassung an Stressoren ¹.

Durch einen negativen Feedbackmechanismus mit Hemmung von Hypothalamus und Hypophyse kann die Stress-Reaktion bei fehlenden Stressoren wieder terminiert werden ³.

Der zweite Weg der physiologischen Stressreaktion geht auch vom Hypothalamus aus. In der Hypothalamus-Nebennierenmark-Achse (SA-Achse) erfolgt eine direkte Stimulation des Erfolgsorgans, des Nebennierenmarks. Konsekutiv kommt es zu einer vermehrten Freisetzung von Katecholaminen wie Adrenalin und Noradrenalin. Diese führen neben einem energiebereitstellenden Effekt auf Stoffwechselfunktionen auch zum Anstieg von Herzfrequenz und Blutdruck¹. Zusammengefasst führt diese Achse zur Steigerung der körperlichen Widerstandsfähigkeit. In Zusammenschau wird über Katecholamine vermittelt die akute Stressantwort über die SA-Achse vermittelt wobei die längerfristige und chronische Stressantwort mit den relevanten Effektoren CRH und Kortison über die HPA Achse vermittelt wird.

Einen Zusammenhang von derartigen primär zentralnervösen Vorgängen und kardiovaskulären Erkrankungen beschreibt erstmals Gutstein ⁴ in den 1980er Jahren am Beispiel der Atherosklerose. Er konnte in einem Tierversuch zeigen, dass es durch chronische elektrische Stimulation des Hypothalamus zu Vasospasmen und Endothelschäden sowie zu einer Proliferation von glatten Muskelzellen der Intima kommt.

Dreißig Jahre später ist der Zusammenhang von Stress und kardiovaskulären Krankheiten nicht mehr nur redensartlich präsent und intuitiv naheliegend, sondern, nicht zuletzt durch Vorarbeiten der Arbeitsgruppe, wissenschaftlich fundiert belegt. Wilbert-Lampen et al. konnten in der World Cup Event Studie im Rahmen der Fußballweltmeisterschaft 2006 in Deutschland belegen, dass das Verfolgen von Spielen der deutschen Nationalmannschaft im Fernsehen zu einer statistisch relevanten Zunahme von Myokardinfarkten führt verglichen zur vergleichbaren Jahreszeit in den Vorjahren (Abbildung 1) ⁵.

Copyright protected

Abbildung 1: Rate der täglichen kardiovaskulären Ereignisse (definiert als Myokardinfarkt mit oder ohne ST Hebungen sowie symptomatische kardiale Arrhythmien einschließlich Reanimationsbedürftigkeit) der Studienpopulation zwischen 1. Mai und 31. Juli in den Jahren 2003, 2005 und 2006.

Die FIFA Weltmeisterschaft 2006 in Deutschland startete am 9. Juni 2006 und endete am 9. Juli 2006. Die Zahlen 1-7 kennzeichnen die Spiele mit deutscher Beteiligung. 1: Deutschland gegen Costa Rica, 2: Deutschland gegen Polen, 3: Deutschland gegen Ecuador, 4: Deutschland gegen Schweden, 5: Deutschland gegen Argentinien, 6: Deutschland gegen Italien, 7: Deutschland gegen Portugal (Spiel um Platz 3), 8: Finale Italien gegen Frankreich. (modifiziert nach Wilbert-Lampen et al. 2008⁵)

Auf ähnliche Weise konnte ein akuter und mittelfristiger Anstieg kardiovaskulärer Erkrankungen nach Naturkatastrophen wie dem "Great East Japan Earthquake" 2011 von Aoki et al. beschrieben werden ⁶.

Als weit weniger beantwortet muss jedoch die Frage bezeichnet werden über welche Mechanismen Stress das Auftreten von kardiovaskulären Erkrankungen bedingt.

Das grundlegende Problem bei der Erforschung vom Zusammenhang von Stress und Erkrankungen findet sich in dem interindividuell sehr verschiedenen Empfinden von Stress als Folge vergleichbarer äußerer Umstände. Obwohl es daher schwer ist Stress messbar zu machen, konnten Vorarbeiten Serumparameter als Surrogat für Stress beschreiben.

Wilbert-Lampen et al. konnten bei einer vergleichenden Untersuchung an Patienten mit einem Myokardinfarkt in dessen anamnestischen Kontext "Stress" eruierbar war und Patienten ohne eine derartige Anamnese zeigen, dass bei diesen deutlich erhöhte Serumspiegel von bestimmten Biomarkern wie Chromogranin A (CGA) oder Endothelin 1 (ET-1) vorliegen ⁷.

CGA ist ein Bestandteil sekretorischer Vesikel wie z.B. in katecholaminbeinhaltenden Vesikeln im Nebennierenmark und kann damit als Maß für eine Aktivierung der SA-Achse betrachtet werden⁸. ET-1 wird vorwiegend in den Endothelzellen gebildet. Es besitzt potente vasokonstriktive Eigenschaften, es konnte jedoch auch gezeigt werden, dass es über einen Einfluss auf inflammatorische Zellen und deren Interaktion mit dem Endothel wesentlich am Prozess der Atherogenese beteiligt ist⁸.

Die Soccer World Cup Event Studie ⁵ konnte, wie oben dargestellt, eine Stress-assoziierte Zunahme von akuten Myokardinfarkten demonstrieren. Neben dieser Zunahme der Herzinfarkte zeigte sich jedoch auch ein deutlich vermehrtes Auftreten von Herzrhythmusstörungen, in vorderster Linie von Vorhofflimmern.

In der vorgelegten Arbeit wurde daher anhand Atherosklerose-assoziiierter kardiovaskulärer Erkrankungen (zuvorderst koronare Herzerkrankung und Myokardinfarkt) und kardialer Arrhythmien (z.B. Vorhofflimmern) untersucht:

- wie Stress diese mechanistisch beeinflusst und ob die Routinetherapie dieser Erkrankungen dem Rechnung tragen kann
- welche neuartigen präventiven Therapien denkbar sind

3. Ergebnisse und Diskussion

Effekte von körperlicher Extrembelastung auf Thrombozytenfunktion und Immunsystem

Zur Erforschung der pathophysiologischen Verbindung zwischen Stress und kardialen Erkrankungen wurde ein Modell des physischen Stresses verwendet. Eine Möglichkeit physischen Stress zu induzieren stellt körperliche Extrembelastung dar. Marathonlaufen ist in den vergangenen Jahren zunehmend beliebt geworden und erfreut sich, auch im Breitensport, zunehmender Beliebtheit. Obwohl die positiven gesundheitsförderlichen Aspekte regelmäßigen Ausdauersports unstrittig sind, muss festgehalten werden, dass regelmäßige körperliche Extremausdauerbelastung wie bei wiederholten Teilnahmen an Marathonläufen und das damit verbundene Training eine gesundheitsschädliche Nebenwirkung haben. Mohlenkamp et al. konnten an passionierten Marathonläufern ein Ausmaß koronarer Verkalkung (prädisponierend für z.B. Herzinfarkt) nachweisen, das deutlich über dem Erwartbaren lag und mit gängigen Risikofaktoren der Atherosklerose nicht erklärbar war⁹.

Entsprechend entwickelten wir die Hypothese, dass wiederholter Stress durch körperliche Extrembelastung im Rahmen eines Marathonlaufes Prozesse begünstigt die Atherosklerose befördern wie Aktivierung von Thrombozyten oder Modulation von Immunprozessen.

Flavonoide stellen eine wichtige Subgruppe der Polyphenole dar. Epidemiologische Untersuchungen konnten einen inversen Zusammenhang zwischen nutritiver Flavonoidaufnahme und der Inzidenz von kardiovaskulären Erkrankungen nachweisen¹⁰⁻¹².

Die vaskuloprotektiven Effekte der Flavonoide werden hierbei der Blutdruck- und Cholesterinsenkenden Wirkung^{13,14} sowie der Fähigkeit Thrombozyten-hemmend zu wirken und endotheliale Dysfunktion zu reduzieren¹¹.

Unser Ziel war es, neben der Analyse Stress-assoziiierter Veränderungen von Immunsystem und Thrombozytenfunktion, in einem randomisierten Studienansatz zu prüfen, ob etwaige Effekte durch eine Prä-Exposition mit Flavonoiden positiv beeinflussbar sind.

Zu diesem Zweck wurden männliche Probanden eingeschlossen, die als frei von kardiovaskulären Erkrankungen galten und zudem in der Vorgeschichte zumindest einen Marathonlauf erfolgreich absolviert hatten (die meisten mehrere).

Vier Wochen vor dem Marathonlauf waren die Probanden nach der Erhebung der Baseline Messwerte doppelt verblindet auf entweder ein Polyphenol-reiches Getränk (mit dem Ziel die durchschnittliche tägliche Polyphenolaufnahme um 30-50% zu steigern) oder auf ein Polyphenol-freies Getränk) randomisiert worden. Die zweite Messung erfolgte einen Tag vor dem Marathonlauf, die dritte unmittelbar nach Zieleinlauf. Die vierte und fünfte Messung wurden 24 bzw. 72 Stunden nach dem Marathonlauf erhoben.

Es konnte erwartbarerweise gezeigt werden, dass Marathonlaufen zu einer am NTproBNP messbaren kardialen Belastung führt, die 24 Stunden nach dem Lauf unverändert messbar ist und erst 72 Stunden nach dem Marathonlauf auf die Ausgangswerte zurückgeht (Abbildung 2a). Zudem konnte die katcholaminerge Stressreaktion anhand von CGA abgebildet werden (Abbildung 2b).

Copyright protected

Abbildung 2 a,b: Chromogranin A und NT-proBNP Plasmaspiegel im Studienverlauf. (A) Chromogranin A Plasmaspiegel. (B) NT-proBNP Plasmaspiegel. V1: 4 Wochen vor dem Marathon, V2: 1 Tag vor dem Marathon, V3: unmittelbar nach dem Marathon, V4: 24 h nach dem Marathon, V5: 72 Stunden nach dem Marathon.

Die Daten sind dargestellt als Median \pm SE. *, $p < 0.05$; **, $p < 0.01$; ***, $p < 0.001$. Es zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studiengruppen (modifiziert nach Clauss et al. 2017¹⁵).

Interessanterweise war der CGA Anstieg nach dem Rennen vor allem in der Hälfte der Athleten ausgeprägt, die als Erste angekommen waren und damit mutmaßlich einem größeren kompetitiven Stress ausgesetzt waren als die Läufer die lediglich das Ziel erreichen wollten (Abbildung 2c).

Copyright protected

Abbildung 2c: Chromogranin A Plasmaspiegel im Studienverlauf im Vergleich der schnellsten Hälfte der Läufer (links im Bild) und der langsamsten Hälfte der Läufer (rechtes Bild). V1: 4 Wochen vor dem Marathon, V2: 1 Tag vor dem Marathon, V3: unmittelbar nach dem Marathon, V4: 24 h nach dem Marathon, V5: 72 Stunden nach dem Marathon.

Die Daten sind dargestellt als Median \pm SE. Es zeigen sich erneut keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studiengruppen (modifiziert nach Clauss et al. 2017¹⁵).

Auch für den weiteren Stressmarker Endothelin 1 (siehe oben), konnte ein relevanter Anstieg nach Marathon gezeigt werden (Abbildung 2d).

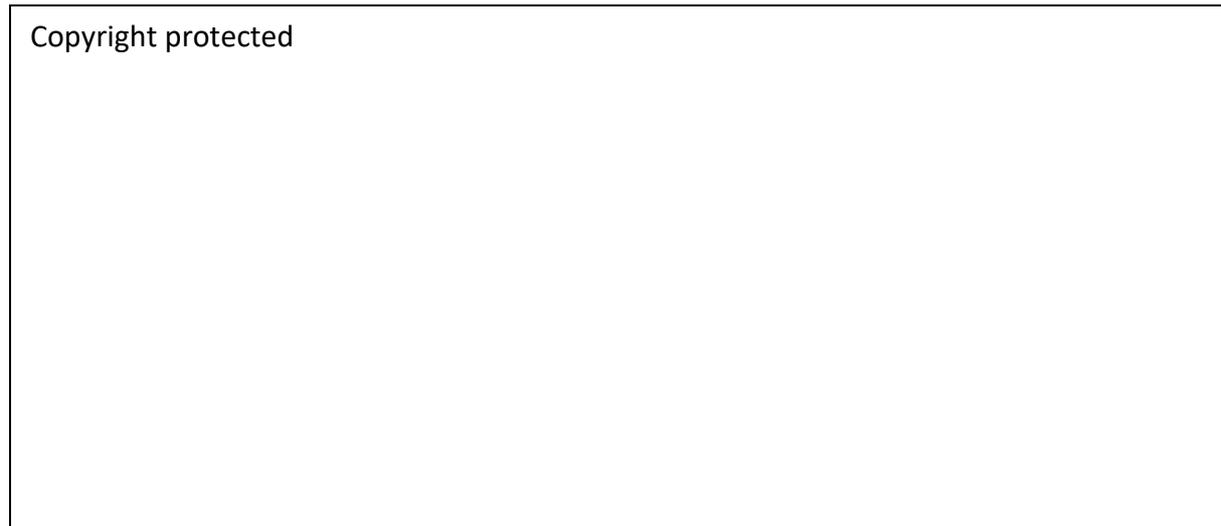


Abbildung 2d: Endothelin-1 Plasma Spiegel zu den jeweiligen Studienzeitpunkten. V1: 4 Wochen vor dem Marathon, V2: 1 Tag vor dem Marathon, V3: unmittelbar nach dem Marathon, V4: 24 h nach dem Marathon, V5: 72 Stunden nach dem Marathon. * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$ (modifiziert nach Nickel et al. 2016¹⁶).

Kein wesentlicher Unterschied betreffend NTproBNP, Endothelin 1 und CGA fand sich zwischen den beiden Polyphenolstudiengruppen (siehe Abbildungen 2 a-d)¹⁵.

Thrombozytenaktivierung spielt eine wesentliche Rolle bei der Auslösung von Herzinfarkten. Besonders bei Patienten mit vorerkrankten Herzkranzgefäßen kann eine deutliche Zunahme der Aggregationsbereitschaft bereits zum vollständigen Verschluss des Gefäßes beitragen. In der vorliegenden Studie wurde Thrombozytenaktivität mittels Impedanzaggregometrie gemessen. In einer Messzelle befinden sich zwei Elektrodenpaare. Nach Befüllen der Messzelle mit Blut wird der elektrische Widerstand zwischen den beiden Elektroden kontinuierlich registriert. Thrombozyten besitzen eine basale Aktivität die zur Anlagerung an den Elektroden und damit

zum Anstieg des elektrischen Widerstandes führt. Als Messergebnis wird die AUC unter der Widerstandskurve am Ende der standardisierten Messzeit angegeben.

Wir konnten zeigen, dass die spontane Bereitschaft zur Aggregation nach dem Marathonlauf 200% über dem Ausgangsniveau liegt (Abbildung 3a).

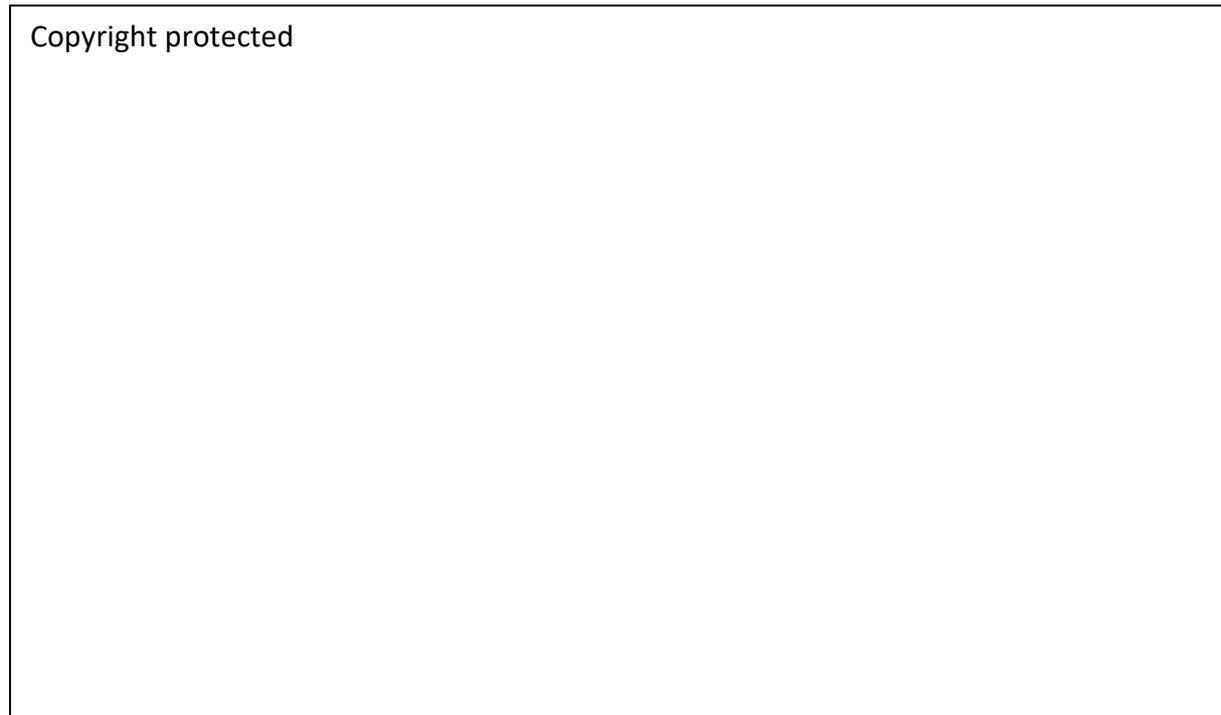


Abbildung 3a: Impedanzaggregometrisch gemessene spontane Thrombozytenaktivität aller Probanden zu den jeweiligen Studienzeitpunkten. V1: 4 Wochen vor dem Marathon, V2: 1 Tag vor dem Marathon, V3: unmittelbar nach dem Marathon, V4: 24 h nach dem Marathon, V5: 72 Stunden nach dem Marathon. * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$ (modifiziert nach Nickel et al. 2016¹⁶).

Vergleicht man die Probanden in der Polyphenolgruppe, die am meisten des Studiengetränks konsumiert haben (die obere Quartile nach Trinkmenge, entsprechend einer Steigerung der täglichen durchschnittlichen Aufnahme um 50%) mit den Probanden in der Placebogruppe zeigt sich, dass die Thrombozytenaktivierung nach dem Marathon ausbleibt (Abbildung 3b).

Copyright protected

Abbildung 3b: Impedanzaggregometrisch gemessene spontane Thrombozytenaktivität der Probanden in der Placebogruppe und der Probanden in der Verumgruppe mit der höchsten Trinkmenge zu den jeweiligen Studienzeitpunkten. V1: 4 Wochen vor dem Marathon, V2: 1 Tag vor dem Marathon, V3: unmittelbar nach dem Marathon, V4: 24 h nach dem Marathon, V5: 72 Stunden nach dem Marathon. * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$ (modifiziert nach Nickel et al. 2016¹⁶).

Ein ähnliches Bild mit gewisser zeitlicher Latenz zeigte sich bei der Abschätzung der Thrombozytenaktivierung durch Messung des löslichen P-Selectin (Abbildung 4)

Copyright protected

Abbildung 4: Messung des löslichen P-Selectin zu den jeweiligen Studienzeitpunkten.
** $p < 0.01$ (modifiziert nach Nickel et al. 2016¹⁶).

Auch wenn in unserem Kollektiv überwiegend junger gesunder Patienten keine akuten kardiovaskulären Ereignisse aufgetreten waren, konnte diese Stress-assoziierte Thrombozytenaktivierung eindeutig als ein Mechanismus beschrieben werden, über den Stress zum Auftreten kardiovaskulärer Erkrankungen beitragen kann. Besonders im primär- und sekundärprophylaktischen Setting erscheinen diesbezüglich innovative Präventionsstrategien wünschenswert, da von atherosklerotischen Erkrankungen eine Vielzahl von Menschen betroffen ist. Vor diesem Hintergrund ist der Effekt der polyphenolreichen Nahrungssupplementation zu sehen.

Atherosklerose ist eine chronische entzündliche Reaktion von Gefäßen. Vor diesem Hintergrund spielen Inflammation-vermittelnde Zellen eine Rolle. Eine wesentliche Zellpopulation in diesem Kontext stellen die dendritischen Zellen dar, die durch ihre Antigen-präsentierenden Fähigkeit nicht nur wichtiges Bindeglied zwischen angeborenem und

erworbenem Immunsystem darstellen, sondern auch bei Initiation und Progression atherosklerotischer Läsionen eine wichtige Rolle spielen¹⁷.

Von ihrer ursprünglichen immunologischen Funktion lassen sich zwei wesentliche Gruppen von zirkulierenden dendritischen Zellen unterscheiden.

Myeloide DCs (blood dendritic cell antigen 1 (BDCA1) positiv) sind verantwortlich für die Präsentation bakterieller Antigene über die toll like Rezeptoren (TLR) 1, 2, 4, 5, 6, und 8^{18,19}.

Myeloide DCs dagegen stammen aus dem Knochenmark. Sie migrieren von dort in entzündete Gewebe (wie z.B. atherosklerotische Läsionen) bevor sie in das lymphatische Gewebe zurückkehren. Plasmazytoide DCs (BDCA2 positiv) präsentieren virale Antigene über die intrazellulären TLR7 und 9^{20,21}.

Obwohl der Nutzen von sportlicher Betätigung unstrittig ist kann diese auch negative Effekte hervorrufen. Oben genannte Effekte von extremem Ausdauersport auf das individuelle Risiko für das Auftreten oder das vermehrte Auftreten kardialer Arrhythmien sind dabei zwar möglich aber selten. Der häufigste unerwünschte Nebeneffekt intensiver Ausdauersportbelastung ist eine vermehrte Empfänglichkeit für Infekte (sog. „open window Effekt“²²). Vor diesem Hintergrund sind bei unserem Kollektiv der Marathonläufer die zirkulierenden Fraktionen der aufgeführten DC Subpopulationen ebenso wie die Expression ausgewählter TLRs untersucht worden.

Für die Population der myeloiden dendritischen Zellen konnte nach dem Marathon ein deutlicher Anstieg gezeigt werden, der sich erst nach drei Tagen zurückgebildet hat (Abbildung 5a)

Copyright protected

Abbildung 5a: Prozentualer Anteil der myeloiden dendritischen Zellen (mDCs) an den gesamten Leukozyten zu den einzelnen Studienzeitpunkten. V1: 4 Wochen vor dem Marathon, V2: 1 Tag vor dem Marathon, V3: unmittelbar nach dem Marathon, V4: 24 h nach dem Marathon, V5: 72 Stunden nach dem Marathon.*, $p < 0.05$; **, $p < 0.01$ (modifiziert nach Lackermair et al. 2017²¹)

Der Vergleich zwischen den Studiengruppen zeigte für die Gruppe der Probanden mit dem polyphenolreichen Getränk einen signifikant schnelleren Wiederabfall der mDCs in der Placebogruppe (Abbildung 5b).

Copyright protected

Abbildung 5b: Prozentualer Anteil der myeloiden dendritischen Zellen (mDCs) an den gesamten Leukozyten zu den einzelnen Studienzeitpunkten. V1: 4 Wochen vor dem Marathon, V2: 1 Tag vor dem Marathon, V3: unmittelbar nach dem Marathon, V4: 24 h nach dem Marathon, V5: 72 Stunden nach dem Marathon. Dargestellt ist die Verumgruppe in den weißen und die Placebogruppe in den schraffierten Balken. *, $p < 0.05$; **, $p < 0.01$ (modifiziert nach Lackermair et al. 2017²¹)

Für die Gruppe der plasmazytoiden DCs, die für die Abwehr viraler Infekte Rechnung trägt, konnte auf die gesamte Studienpopulation betrachtet nach der Trainingsphase ein deutlicher Anstieg gezeigt werden. Unmittelbar nach dem Marathonlauf kommt es zu einem dramatischen Rückgang der zirkulierenden Zellen, der sich erst innerhalb von drei Tagen regeneriert (Abbildung 6a).

Copyright protected

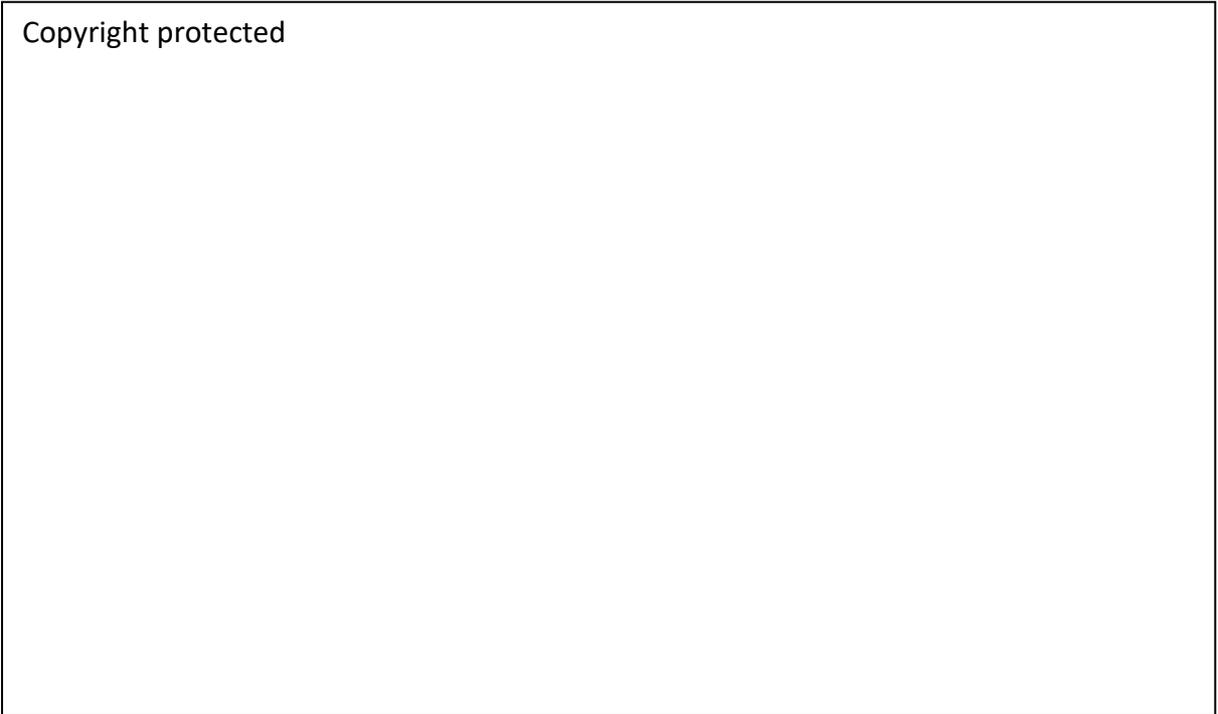


Abbildung 6a: Prozentualer Anteil der plasmazytoiden dendritischen Zellen (pDCs) an den gesamten Leukozyten zu den einzelnen Studienzeitpunkten. *, $p < 0.05$; **, $p < 0.01$ (modifiziert nach Lackermair et al. 2017²¹)

Keine wesentlichen Unterschiede ergaben sich zwischen den Studiengruppen (Abbildung 6b).

Copyright protected

Abbildung 6b: Prozentualer Anteil der myeloiden dendritischen Zellen (mDCs) an den gesamten Leukozyten zu den einzelnen Studienzeitpunkten. Dargestellt ist die Verumgruppe in den weißen und die Placebogruppe in den schraffierten Balken. *, $p < 0.05$; **, $p < 0.01$ (modifiziert nach Lackermair et al. 201721)

Die bekannte Infektneigung bei Marathonläufern nach dem Rennen manifestiert sich in einer erhöhten Inzidenz viraler oberer Atemwegsinfekte²³. Im Rahmen der beschriebenen Studie konnte ein positiver Effekt der des polyphenolreichen Getränks auf die Inzidenz eben dieser Infekte beschrieben werden²³. Quantitativ zeigte sich wie in Abbildung 6b dargestellt, kein Unterschied zwischen den Studiengruppen die Regeneration der zirkulierenden pDC-Fraktionen betreffend. Um den Effekt der Polyphenolsubstitution näher zu untersuchen wurde daher die Expression der wichtigen viralen Antigene präsentierenden TLR 7 untersucht. Untersucht wurde die Expressionsveränderung zwischen V2 und V3 sowie zwischen V3 und V4. Auf die gesamte Population konnte hier eine Abnahme der Expression post Marathon sowie eine erneute deutliche Zunahme der Expression im Laufe der ersten 24 Stunden nach Marathon nachgewiesen werden (Abbildung 7a).

Copyright protected

Abbildung 7a: Veränderungen der Expression des toll-like receptor 7 (TLR7) in der Gesamtpopulation. Die Expression reduzierte sich auf 40% zwischen V2 und V3. Zwischen V3 und V4 kommt es zum 4,3 fachen Anstieg. **, $p < 0.01$; (modifiziert nach Lackermair et al. 2017²¹)

Eine mögliche Erklärung für die reduzierte Inzidenz viraler Atemwegsinfekte liefert der Vergleich der Expressionsveränderung zwischen V3 und V5, der verbesserte „funktionelle Regeneration“ der pDC Funktion unter Polyphenolsubstitution belegt (Abbildung 7b).

Copyright protected

Abbildung 7b: Veränderungen der Expression des toll-like receptor 7 (TLR7) in der Gesamtpopulation, sowie unterteilt in Placebogruppe und obere Quartile der Verum Gruppe. Gesamt kommt es zwischen V3 und V6 zu einer Zunahme der Expression um 40%. Dabei nimmt die Expression in der Placebogruppe alleine aber um 40% ab, wohingegen die obere Quartile der Verum Gruppe die Expression auf das 11-fache steigert. *, $p < 0.05$; **, $p < 0.01$; (modifiziert nach Lackermair et al. 2017²¹)

Thrombozytenaktivierung trotz dualer medikamentöser Plättchenhemmung durch moderate körperlicher Belastung bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung

Um die in der BeMAGiC Studie beschriebenen Effekte von Stress auf Thrombozytenaktivierung im Hinblick auf mögliche klinische Relevanz zu untersuchen führten wir eine Studie an bereits an KHK erkrankten und mit Stent-Implantation behandelten Patienten durch. Wesentlicher Bestandteil der Therapie mit perkutaner Dilatation und Stentimplantation bei KHK stellt duale medikamentöse Hemmung der Thrombozytenaggregation (DAPT) dar. Diese besteht aus der Kombination von Acetylsalicylsäure (ASS) und einem oralen Inhibitor des thrombozytären Adenosindiphosphat (ADP) Rezeptors P2Y₁₂²⁴. Zwei verschiedene Gruppen dieses P2Y₁₂ Hemmer stehen zur Verfügung. Patienten mit Stentimplantation bei stabiler KHK (also in Abwesenheit eines akuten Koronarsyndroms) erhalten Clopidogrel. Bei Stentimplantation im Rahmen eines akuten Koronarsyndroms stehen die beiden Wirkstoffe Prasugrel und Ticagrelor zur Verfügung, für diese konnte im beschriebenen Setting eine Verbesserung des klinischen Outcomes, allerdings auf Kosten eines erhöhten Blutungsrisikos, gezeigt werden²⁴.

Trotz optimaler DAPT gibt es Berichte, dass Patienten in diesem Setting bei körperlicher Belastung akute Infarkte bei Stentverschlüssen erleiden²⁵. Das Auftreten von Stentthrombosen hängt wesentlich vom individuellen Ansprechen auf die P2Y₁₂ Hemmung ab. Das Ansprechen auf die Hemmung kann in der klinischen Routine mit einem standardisierten Test der ADP stimulierten impedanzaggregometrisch gemessenen Thrombozytenaktivität erfolgen (vom Messprinzip ähnlich unserer Messung in der Marathonstudie).

Das Ziel dieser Studie war es also zu untersuchen wie sich die Thrombozytenaktivität von Patienten unter dualer Plättchenhemmung bei moderater körperlicher Belastung verhält.

In die Studie eingeschlossen wurden 11 Patienten unter DAPT mit ASS und Copidogrel, 10 Patienten unter einer dualen Plättchenhemmung mit ASS und Prasugrel sowie 10 Patienten unter alleiniger Therapie mit ASS als Kontrollgruppe (siehe Abbildung 8).

Die körperliche Belastung wurde abgebildet im Rahmen eines Standard-Belastungs-EKGs, wie es in der klinischen Routine zur nicht-invasiven Testung auf relevante koronare Stenosierung verwendet wird. Hierbei wurden die Probanden auf einem Sitzfahrrad einem Stufenprotokoll folgend belastet. Die Leistung wurde dabei alle 2 Minuten von 50 Watt beginnend um 25 Watt gesteigert. Altersspezifisch ergibt sich für jeden Probanden eine Zielherzfrequenz, bei ergometrischer Belastung bis zu dieser Zielfrequenz gilt der Teilnehmer als „ausbelastet“ und die bestmögliche Aussagekraft im Hinblick auf relevante Koronarischämie ist gegeben.

Die erreichten Leistungen und die Dauer der Belastung sind ebenfalls in Abbildung 8 abgebildet.

Copyright protected

Abbildung 8: Baselinecharakteristika der Studienpatienten, erreichte maximale Leistung und Dauer der Ergometriebelastung (aus Brunner et al 2018²⁴)

Wie bei den Probanden in der Marathonstudie konnte ein mit der, hier sehr moderaten, körperlichen Belastung einhergehender signifikanter Anstieg von CGA nachgewiesen werden (Abbildung 9)

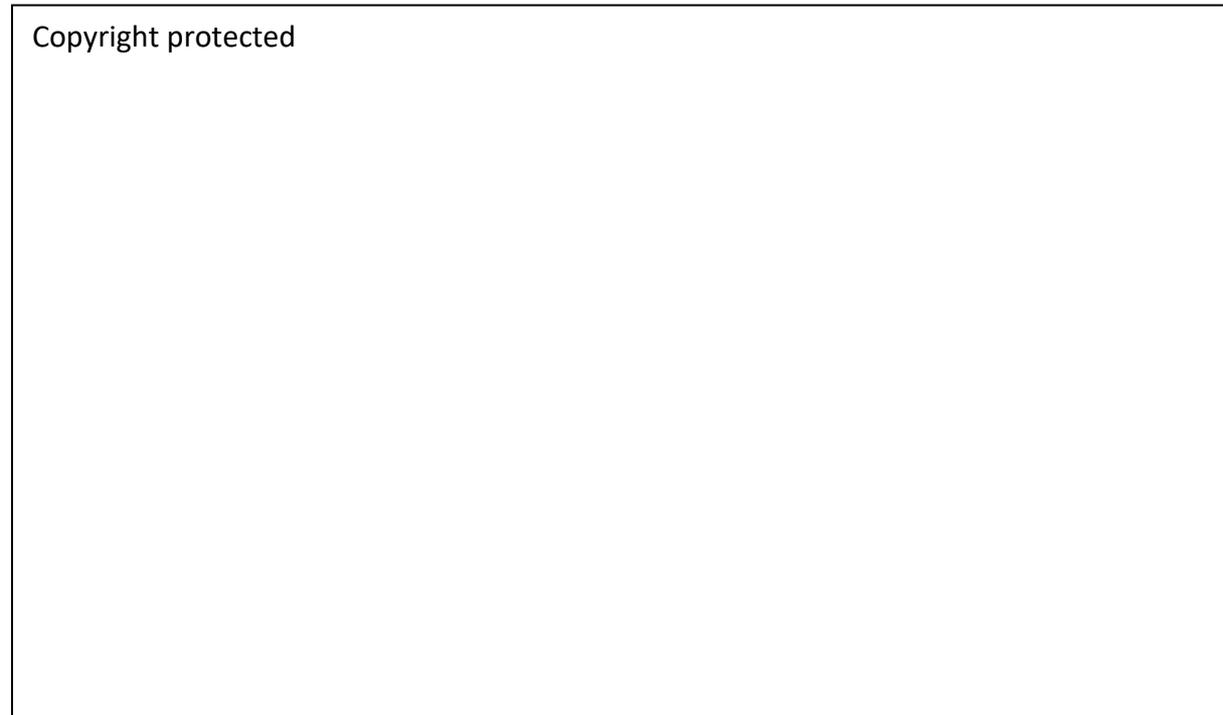


Abbildung 9: Plasmaspiegel von Chromogranin A vor (hellgrau) und nach (dunkelgrau) der ergometrischen Belastung (aus Brunner et al 2018²⁴).

Die geclusterte lineare Regressions-Analyse konnte zeigen, dass es bei den Patienten unter DAPT (unabhängig vom verwendeten Pharmakon) zu einem signifikanten Anstieg der ADP-induzierten Thrombozyten Aktivierung kommt (Abbildung 10)

Copyright protected

Abbildung 10: Subgruppenanalyse zur Untersuchung der Interaktion der vorliegenden Plättchen-hemmenden Medikation mit der Veränderung der ADP-stimulierten Thrombozytenaggregation (aus Brunner et al 2018²⁴).

Wie oben gezeigt war die Belastung im Rahmen der Ergometrie von kurzer Dauer und eher geringerer Intensität, dennoch konnten die beschriebenen Veränderungen der Thrombozytenaktivität gezeigt werden. Die potentielle klinische Relevanz wird von der Beobachtung unterstrichen, dass für die Thrombozyten-aktivierenden Effekte weder eine Korrelation zur Dauer der Ergometrie noch zur erreichten Spitzenleistung besteht (Abbildung. 11).

Copyright protected

Abbildung 11: Darstellung der Korrelation zwischen Zunahme der ADP-stimulierten Thrombozytenaktivität und maximaler Leistung (linkes Panel) und Dauer der ergometrischen Belastung (rechtes Panel), es zeigen sich keine signifikanten Korrelationen (aus Brunner et al 2018²⁴).

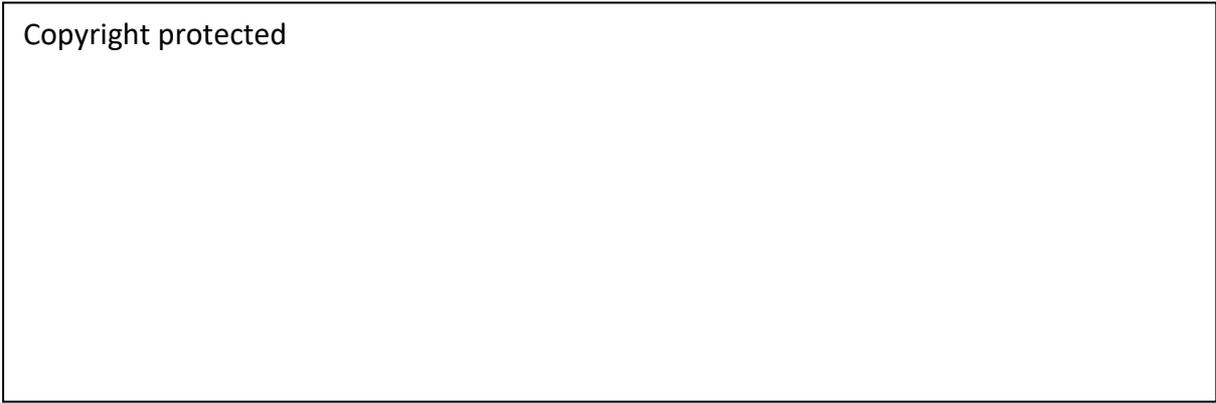
Veränderung von Stressmarkern bei Patienten im Rahmen der interventionellen

Therapie von Vorhofflimmern

In der Soccer World Cup Event Studie ⁵ konnte, wie oben dargestellt, eine Stress-assoziierte Zunahme von akuten Myokardinfarkten demonstriert werden. Neben dieser Zunahme der Herzinfarkte zeigte sich jedoch auch ein deutlich vermehrtes Auftreten (etwa das Dreifache) von Herzrhythmusstörungen, in vorderster Linie von Vorhofflimmern.

Vorhofflimmern ist die häufigste anhaltende Arrhythmie in Europa ²⁶, entsprechend hoch ist der Bedarf an effektiver Therapie von Vorhofflimmern. Neben medikamentösen Therapieoptionen kann eine Katheterablation zu einer Wiederherstellung des Sinusrhythmus beitragen ²⁶. Um die Rolle von Stress im Kontext von Vorhofflimmern zu untersuchen wurden in der vorliegenden Arbeit daher an Patienten, die sich einer derartigen Katheterablation unterzogen, die in der Soccer World Cup Event Studie beschriebenen "Stressmarker"⁷ ET-1, MCP-1 und CGA untersucht.

96 Patienten mit einer Vorgeschichte von symptomatischem Vorhofflimmern und 40 gesunde Kontrollpersonen ohne Vorgeschichte von Vorhofflimmern wurden untersucht. Die Baselinecharakteristika zeigt Abbildung 12.



Copyright protected

Abbildung 12: Baselinecharakteristika der Studienpopulation (Aus Lackermair et. al. 2017⁸)

Gemessen wurden die beschriebenen Parameter am Vortag der Ablation. Verglichen mit den Patienten ohne Vorhofflimmern zeigt sich im Vorhofflimmerkollektiv eine signifikant höhere Spiegel von ET-1, ein niedriger Spiegel von CGA und ein erhöhter Spiegel von MCP-1 (siehe Abbildung 13).

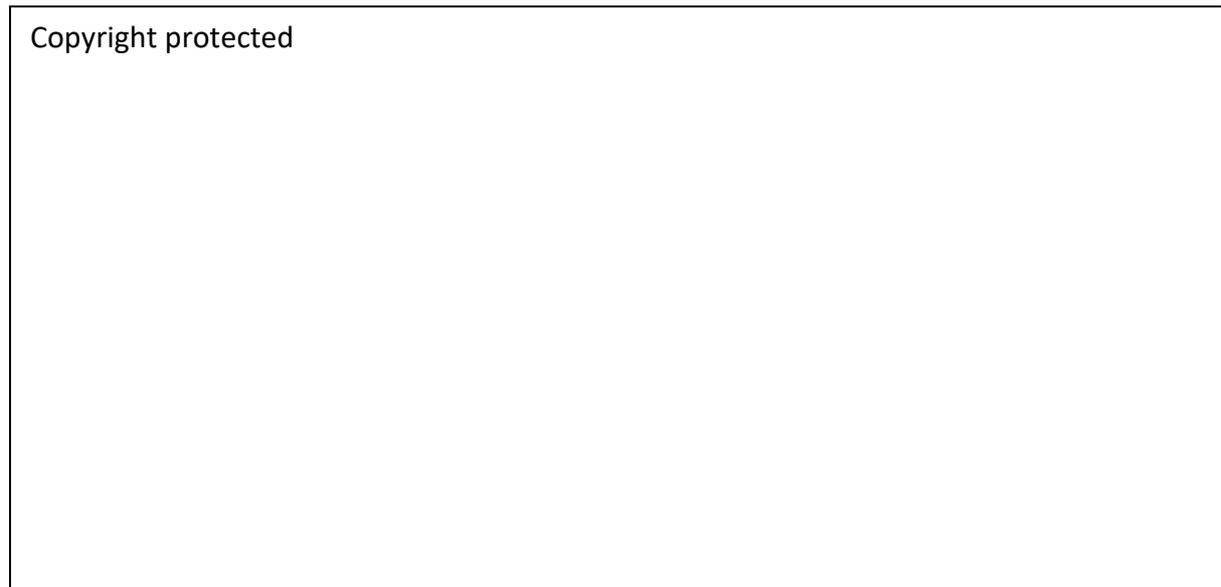


Abbildung 13: Vergleich der untersuchten Parameter ET-1, MCP-1 und CGA zwischen gesunden Probanden (jeweils links im Bild) und Vorhofflimmerpatienten vor der Ablation (jeweils rechts im Bild). *:p<0,05, **:p<0,01 (modifiziert nach Lackermair et al. 2017)

Die Erfolgsaussicht der Katheterablation bzgl. einer anhaltenden Freiheit von Vorhofflimmern, liegt je nach individuellen Voraussetzungen im Bereich von etwa 50-70%. Aus diesem Grund werden die Patienten postinterventionell routinemäßig klinisch nachuntersucht. Bei den Patienten wurde dabei bei der Dreimonatskontrolle erneut eine Bestimmung der aufgeführten Parameter vorgenommen. Erwartbarerweise zeigten zu diesem Zeitpunkt bereits einige Patienten ein Rezidiv. Wie Abbildung 14 zu entnehmen bestehen zu diesem Zeitpunkt keine signifikanten Unterschiede relevante klinische Risikofaktoren betreffend.

Copyright protected

Abbildung 14: Klinische Charakteristika der Vorhofflimmerpatienten unterteilt nach Rezidivstatus zum Zeitpunkt 3 Monate (Aus Lackermair et al 2017⁸)

Nach Ablation zeigt sich bei Patienten ohne Rezidiv ein hochsignifikanter Abfall von ET-1, der bei Patienten mit Rezidiv nicht sichtbar wird. Zudem zeigen Patienten mit späterem Rezidiv bereits vor der Ablation signifikant höhere ET-1 Spiegel (Abbildung 15).

Copyright protected

Abbildung 15: ET-1 bei Patienten mit Vorhofflimmern vor Ablation (linkes Bild) bzw. vor (weiß) und nach (grau) Ablation (rechtes Bild). *:p<0,05, **:p<0,01 (Aus Lackermair et al 2017⁸).

MCP-1 zeigt sich nach Ablation sowohl bei Patienten mit als auch ohne Rezidiv signifikant erhöht im Vergleich zum Vorwert vor Ablation. Patienten mit späterem Rezidiv wiesen vor Ablation höhere, aber nicht signifikant unterschiedliche Werte von MCP-1 auf (Abbildung 16).

Copyright protected

Abbildung 16: MCP-1 bei Patienten mit Vorhofflimmern vor Ablation (linkes Bild) bzw. vor (weiß) und nach (grau) Ablation (rechtes Bild). *:p<0,05, **:p<0,01 (Aus Lackermair et al 2017⁸).

Patient mit späterem Rezidiv zeigten bei Baseline gering niedrigere CGA Spiegel (nicht signifikant). Nach erfolgreicher Behandlung kommt es zu einem hochsignifikanten Anstieg der Spiegel, die bei Rezidiv nicht abbildbar waren (Abbildung 17)

Copyright protected

Abbildung 17: MCP-1 bei Patienten mit Vorhofflimmern vor Ablation (linkes Bild) bzw. vor (weiß) und nach (grau) Ablation (rechtes Bild). *:p<0,05, **:p<0,01 (Aus Lackermair et al 2017⁸).

Auswirkung von emotionalem Stress auf die Infarktgröße bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt

Wie oben ausgeführt kann Stress, z.B. emotionaler Stress im Rahmen des Verfolgens einer Fußballübertragung, zu einer messbaren Steigerung der Inzidenz von Myokardinfarkten führen. Unklar bleibt dabei wie das Outcome dieser Patienten in Relation zu Patienten ohne einem „Stressereignis“ im Zusammenhang mit dem Infarkt ist.

Unter der Vorstellung, dass sich Stress auf das Ausmaß des ventrikulären Schadens auswirkt wurden während der Europameisterschaft 2008 prospektiv Patienten mit Infarkt nach emotionalem Stress (z.B. im Rahmen des Fußball Schauens) mit einer Kontrollgruppe verglichen. Die Zuordnung zur jeweiligen Gruppe erfolgte anhand eines standardisierten Fragebogens. In die Studie eingeschlossen wurden 51 Patienten mit Stress und 55 Patienten ohne Stressereignis im zeitlichen Zusammenhang mit dem Infarktgeschehen.

Als Endpunkt der ventrikulären Schädigung wurden die Troponinwerte 4 Tage nach Krankenhausaufnahme und echokardiographisch beurteilt die linksventrikuläre Pumpfunktion (ebenfalls nach 96 Stunden) herangezogen.

In der Studiengruppe zeigten sich etwa 40 % höhere Troponinwerte 96 Stunden nach Aufnahme (Abbildung 18a). In der Multivariaten Analyse zeigt sich der Effekt des emotionalen Stresses im Rahmen des Fußball Schauens als nicht signifikant (Abbildung 18b).

Copyright protected

Abbildung 18a: logarithmische Darstellung der Troponinwerte (Essays für Troponin I bzw. T) für Referenz- (R) und Studien- (S) gruppe (aus Eigenwillig et al 2015²⁷)

Copyright protected

Abbildung 18b: Multivariate Analyse zum Troponinwert 96 Stunden nach Krankenhausaufnahme (modifiziert nach Eigenwillig et al 2015²⁷)

Auch für die linksventrikuläre Ejektionsfraktion zeigt sich in der Studiengruppe eine stärkere Reduktion, die jedoch in der multivariaten Analyse ebenfalls nicht signifikant ist (Abbildung 19a,b).

Copyright protected

Abbildung 19a: Echokardiographisch beurteilte LV EF 96 Stunden nach Krankenhausaufnahme in Referenz (R) und Studien-(S) gruppe (aus Eigenwillig et al. 2015²⁷).

Copyright protected

Abbildung 19b: Multivariate Analyse linksventrikulären Pumpfunktion 96 Stunden nach Krankenhausaufnahme (modifiziert nach Eigenwillig et al 2015²⁷)

4. Ausblick

In unserem Arbeitsalltag ist Stress und seine Folgen allgegenwärtig und tendenziell zunehmend: Nach einer Forsa Umfrage von 2009 leiden 32 Prozent der Deutschen häufig oder sogar ständig unter Stress. Damit verbunden nimmt auch das Auftreten Stress-assoziiierter Erkrankungen im psychiatrischen, orthopädischen aber vorm allem auch kardiovaskulären Bereich zu, was erhebliche Volkswirtschaftliche Implikationen mit sich bringt.

In einer gesellschaftlichen Konstellation, in der kurzfristige Veränderung der Rahmenbedingungen schwierig erscheinen kommt der Erforschung von Mechanismen wie Stress zu bestimmten Erkrankungen führt eine steigende Bedeutung bei. Insbesondere dort wo Stress-bedingte Erkrankungen andere Mechanismen oder Ausmaße nehmen als vergleichbare Erkrankungen ohne Stress als Auslöser und damit eine besondere Therapie erfordern.

Die unterschiedliche Suszeptibilität für Stress-assoziierte Erkrankungen wird gemeinhin mit psychologischen sowie sozialen Faktoren erklärt, es erscheint jedoch auch denkbar, dass unterschiedliche Reagibilität maßgeblicher pathophysiologischen Mechanismen von Bedeutung sind.

Die Identifikation dieser pathophysiologischen Mechanismen und die Erforschung der Reagibilität in großen Kohorten ist die notwendige Voraussetzung vor der Entwicklung von gezielten Therapieansätzen zur Prävention Stress-assoziiierter Erkrankungen.

Aufbauend auf die Ergebnisse der vorgelegten Arbeit ergeben sich zwei Fragestellungen:

- Besitzt Polyphenolsubstitution ein klinisch verwendbares Potential zur Prävention Stress-assoziiierter kardialer Erkrankungen
- Ist die beschriebene Aktivierung von Thrombozyten bei Patienten unter DAPT von klinischer Relevanz

5. Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit setzte sich zum Ziel zu untersuchen wie der redensartige und in Beobachtungsstudien belegte Zusammenhang zwischen Stress und kardialen Erkrankungen pathophysiologisch erklärbar sein könnte. Im Marathonmodell an gesunden Ausdauerathleten als Simulation für physischen Stress konnte eine erhebliche Thrombozytenaktivierung ebenso gezeigt werden wie ein Einfluss auf die zirkulierenden Fraktionen von Antigen-präsentierenden Zellen sowie deren Rezeptorexpression. Als nicht-medikamentöse Intervention konnte eine gezielte Steigerung der Aufnahme von Polyphenolen diese Effekte positiv beeinflussen und die Stress-assoziierten Veränderungen reduzieren, oder wie im Fall der Thrombozytenaktivierung, komplett unterbinden.

Um den Effekt der Stress-assoziierten Thrombozytenaktivierung im klinisch relevanten Setting zu prüfen wurde der Effekt von moderater körperlicher Belastung an Patienten mit KHK untersucht. Hier konnten wir zeigen, dass der Effekt der medikamentösen Thrombozytenaggregationshemmung bereits bei moderater körperlicher Belastung eingeschränkt sein kann. Die klinische Implikation dieser Beobachtung muss zum gegenwärtigen Zeitpunkt als ungeklärt bezeichnet werden.

Neben der Bedeutung von Stress auf vaskuläre Erkrankungen konnten wir eine Alteration von „Stressmarkern“ bei Patienten mit Vorhofflimmern dokumentieren. Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass eine erfolgreiche Therapie von einer Normalisierung dieser Marker begleitet wird, bzw. eine Erhöhung dieser Parameter mit einer schlechteren Erfolgsaussicht. Vor allem dieser Aspekt kann einen Beitrag zur Therapieentscheidung leisten.

Literatur

1. Wilbert-Lampen U. Experimentelle und epidemiologische Untersuchungen zu Stressvermittelten kardiovaskulären Erkrankungen: Von der Endothel- und Monozytendysfunktion zu akuten kardialen Ereignissen. 2009.
2. Selye H. *The Stress of Life*. McGraw-Hill, New York; 1956.
3. Delbende C, Delarue C, Lefebvre H, et al. Glucocorticoids, transmitters and stress. *Br J Psychiatry Suppl*. 1992(15):24-35.
4. Gutstein WH, Anversa P, Guideri G. Spasm of small coronary arteries and ischemic myocardial injury induced by hypothalamic stimulation in the rat. *Am J Pathol*. 1987;129(2):287-294.
5. Wilbert-Lampen U, Leistner D, Greven S, et al. Cardiovascular events during World Cup soccer. *The New England journal of medicine*. 2008;358(5):475-483.
6. Aoki T, Fukumoto Y, Yasuda S, et al. The Great East Japan Earthquake Disaster and cardiovascular diseases. *European heart journal*. 2012;33(22):2796-2803.
7. Wilbert-Lampen U, Nickel T, Leistner D, et al. Modified serum profiles of inflammatory and vasoconstrictive factors in patients with emotional stress-induced acute coronary syndrome during World Cup Soccer 2006. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;55(7):637-642.
8. Lackermair K, Clauss S, Voigt T, et al. Alteration of Endothelin 1, MCP-1 and Chromogranin A in patients with atrial fibrillation undergoing pulmonary vein isolation. *PLoS One*. 2017;12(9):e0184337.
9. Mohlenkamp S, Lehmann N, Breuckmann F, et al. Running: the risk of coronary events : Prevalence and prognostic relevance of coronary atherosclerosis in marathon runners. *European heart journal*. 2008;29(15):1903-1910.
10. Nickel T, Hanssen H, Sisic Z, et al. Immunoregulatory effects of the flavonol quercetin in vitro and in vivo. *Eur J Nutr*. 2011;50(3):163-172.
11. Nickel T, Schlichting CL, Weis M. Drugs modulating endothelial function after transplantation. *Transplantation*. 2006;82(1 Suppl):S41-46.
12. Oomen CM, Ocke MC, Feskens EJ, Kok FJ, Kromhout D. alpha-Linolenic acid intake is not beneficially associated with 10-y risk of coronary artery disease incidence: the Zutphen Elderly Study. *Am J Clin Nutr*. 2001;74(4):457-463.
13. Duffy SJ, Vita JA. Effects of phenolics on vascular endothelial function. *Curr Opin Lipidol*. 2003;14(1):21-27.
14. Gaytan RJ, Prisant LM. Oral nutritional supplements and heart disease: a review. *Am J Ther*. 2001;8(4):255-274.
15. Clauss S, Scherr J, Hanley A, et al. Impact of polyphenols on physiological stress and cardiac burden in marathon runners - results from a substudy of the BeMaGIC study. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2017;42(5):523-528.
16. Nickel T, Lackermair K, Scherr J, et al. Influence of High Polyphenol Beverage on Stress-Induced Platelet Activation. *J Nutr Health Aging*. 2016;20(6):586-593.
17. Nickel T, Pfeiler S, Summo C, et al. oxLDL downregulates the dendritic cell homing factors CCR7 and CCL21. *Mediators Inflamm*. 2012;2012:320953.
18. Kadowaki N, Ho S, Antonenko S, et al. Subsets of human dendritic cell precursors express different toll-like receptors and respond to different microbial antigens. *J Exp Med*. 2001;194(6):863-869.
19. Patterson S, Donaghy H, Amjadi P, Gazzard B, Gotch F, Kelleher P. Human BDCA-1-positive blood dendritic cells differentiate into phenotypically distinct immature and

- mature populations in the absence of exogenous maturational stimuli: differentiation failure in HIV infection. *J Immunol.* 2005;174(12):8200-8209.
20. Blanco P, Palucka AK, Pascual V, Banchereau J. Dendritic cells and cytokines in human inflammatory and autoimmune diseases. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2008;19(1):41-52.
 21. Lackermair K, Scherr J, Waidhauser G, et al. Influence of polyphenol-rich diet on exercise-induced immunomodulation in male endurance athletes. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2017;42(10):1023-1030.
 22. Kakanis MW, Peake J, Brenu EW, et al. The open window of susceptibility to infection after acute exercise in healthy young male elite athletes. *Exerc Immunol Rev.* 2010;16:119-137.
 23. Scherr J, Nieman DC, Schuster T, et al. Nonalcoholic beer reduces inflammation and incidence of respiratory tract illness. *Med Sci Sports Exerc.* 2012;44(1):18-26.
 24. Brunner S, Rizas K, Hamm W, Mehr M, Lackermair K. Effect of Physical Exercise on Platelet Reactivity in Patients with Dual Antiplatelet Therapy. *Int J Sports Med.* 2018;39(8):646-652.
 25. Zwart B, Van Kerkvoorde TC, van Werkum JW, Breet NJ, Ten Berg JM, Van 't Hof AW. Vigorous exercise as a triggering mechanism for late stent thrombosis: A description of three cases. *Platelets.* 2010;21(1):72-76.
 26. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Europace.* 2016;18(11):1609-1678.
 27. Eigenwillig A LK, Deffner V, Küchenhoff H, Nickel T, Wilbert-Lampen U. Extent of Myocardial Damage in Patients after Emotional Stress-Induced Myocardial Infarction during Euro Cup Soccer 2008. *World Journal of Cardiovascular Diseases.* 2015;Vol5 (No 12).

7. Abkürzungsverzeichnis

ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
BDCA	Blood dendritic antigen
CGA	Chromogranin A
CRH	Corticotropin releasing hormone
DAPT	Duale Thrombozytenaggregationshemmung
ET-1	Endothelin 1
HPA-Achse	Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse
MCP-1	Monozytäres Chemoattraktant Peptid
mDC	Myeloide dendritische Zelle
pDC	Plasmozytoide dendritische Zelle
SA-Achse	Hypothalamus-Nebennierenmark-Achse
TLR	Toll like Rezeptor

1

8. Danksagung

Mein Dank gilt Herrn Professor Dr. med. Steffen Massberg, Direktor der Medizinischen Klinik und Poliklinik I des Klinikums der Universität München für die klinische Ausbildung und seine kontinuierliche Unterstützung meiner wissenschaftlichen Aktivitäten. Als Vorsitzender des Fachmentorats hat er meinen wissenschaftlichen Fortgang ermöglicht.

Mein besonderer Dank gilt Frau Priv. Doz. Dr. med. Ute Wilbert-Lampen, Leiterin der Arbeitsgruppe Stress und kardiovaskuläre Erkrankungen für ihre fortwährende Inspiration und zuverlässige Unterstützung meiner wissenschaftlichen Tätigkeit.

In gleichem Maße danke ich Herrn Priv. Doz. Dr. med. Thomas Nickel, ebenfalls Mitglied der Arbeitsgruppe und entscheidende Triebfeder in der Durchführung der „Marathonstudie“. Sein kritischer und wissenschaftlicher Zugang zu klinischen Fragestellungen, zusammen mit seiner großen klinischen Erfahrung, ist mir Vorbild und Motivation zugleich.

Ein besonderer Dank gilt auch meinem Freund Prof. Dr. Stefan Brunner, der mir in manch nachdenklicher Stunde nach der Auflösung der Arbeitsgruppe Wilbert-Lampen die Freude an der wissenschaftlichen Arbeit zurückgegeben hat.

Darüber hinaus möchte ich mich bei meinen Kollegen meiner neuen klinischen und wissenschaftlichen Heimat, der Rhythmologie, bedanken. Zuvorderst hier bei Frau Prof. Dr. Heidi Estner und Frau Dr. Stefanie Fichtner.

Danken möchte ich auch Sebastian Meisinger für seine beständige, unkonventionelle Inspiration.

Nicht zuletzt gilt mein Dank meiner Ehefrau Michaela und meinen Eltern für ihre beständige Unterstützung während meiner klinischen und wissenschaftlichen Arbeit

.

9. Lebenslauf

Online nicht verfügbar

Publikationsverzeichnis

• **Originalarbeiten als Erst- oder Letztautor:**

1. Riesinger L, Fichtner S, Schuhmann CG, Estner HL, Czermak T, Graw M, Fischer F, Lackermair K: "Postmortem interrogation of cardiac implantable electrical devices may clarify time and cause of death" *Int J Legal Med* 2018 Sep 20. doi: 10.1007/s00414-018-1932-3
2. Lackermair K, Kellner S, Kellnar A, Riesinger LM, Wakili R, Sinner MF, Rizas KD, Fichtner S, Estner HL: "Initial single centre experience with the novel Rhythmia© high density mapping system in an all comer collective of 400 electrophysiological patients" *Int J Cardiol.* 2018 Dec 1;272:168-174. doi: 10.1016/j.ijcard.2018.07.141. Epub 2018 Aug 2.
3. Lackermair K, Schuhmann CG, Kubieniec M, Riesinger LM, Klier I, Stocker TJ, Kääb S, Estner HL, Fichtner S: "Impairment of Quality of Life among Patients with Wearable Cardioverter Defibrillator Therapy (LifeVest®): A Preliminary Study" *Biomed Res Int.* 2018 Jun 27;2018:6028494. doi: 10.1155/2018/6028494. eCollection 2018.
4. Brunner S, Rizas K, Hamm W, Mehr M, Lackermair K: "Effect of Physical Exercise on Platelet Reactivity in Patients with Dual Antiplatelet Therapy." *Int J Sports Med.* 2018 Jun 14. doi: 10.1055/a-0631-3302.
5. Lackermair K, Clauss S, Voigt T, Klier I, Summo C, Hildebrand B, Nickel T, Estner HL, Kääb S, Wakili R, Wilbert-Lampen U: "Alteration of Endothelin 1, MCP-1 and Chromogranin A in patients with atrial fibrillation undergoing pulmonary vein isolation," *PLoS One.* 2017 Sep 8;12(9):e0184337. doi: 10.1371/journal.pone.0184337.
6. Lackermair K, Scherr J, Waidhauser G, Methe H, Hoster E, Nieman DC, Hanley A, Clauss S, Halle M, Nickel T: "Influence of polyphenol-rich diet on exercise-induced immunomodulation in male endurance athletes." *Appl Physiol Nutr Metab.* 2017 Oct;42(10):1023-1030. doi: 10.1139/apnm-2017-0063.
7. Lackermair K, Sattler S, Huber BC, Grabmaier U, Weckbach LT, Bauer A, Theiss HD, Hausleiter J, Mehilli J, Massberg S, Brunner S: "Retrospective analysis of circulatory support with the Impella CP® device in patients with therapy refractory cardiogenic shock." *Int J Cardiol.* 2016 Sep 15;219:200-3. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.06.023. Epub 2016 Jun 14.
8. Nickel T, Lackermair K, Scherr J, Calatzis A, Vogeser M, Hanssen H, Waidhauser G, Schönermark U, Methe H, Horster S, Wilbert-Lampen U, Halle M: "Influence of High Polyphenol Beverage on Stress-Induced Platelet Activation" *J Nutr Health Aging.* 2016;20(6):586-93. doi: 10.1007/s12603-016-0697-y.

• **Originalarbeiten als Koautor:**

9. Stocker TJ, Scheck F, Orban M, Braun D, Hertell H, Lackermair K, Deseive S, Mehr M, Orban M, Karam N, Nabauer M, Massberg S, Hausleiter J. "Physical activity tracking in correlation to conventional heart failure monitoring assessing improvements after transcatheter mitral and tricuspid valve repair" Eur J Heart Fail., accepted 18.12.2018
10. Fichtner S., Wakili R, Rizas K, Siebermair J, Sinner MF, Wiktor T, Lackermair K., Schuessler F, Olesch L, Rainer S, Curta A, Kramer H and Estner HL. "Benefit of Contact Force Sensing Catheter Technology for Successful Left Atrial Anterior Line Formation: A Prospective Randomized Trial." Biomed Res Int. 2018 Sep 18;2018:9784259
11. Weckbach LT, Maurer U, Schramm R, Huber BC, Lackermair K, Weiss M, Meiser B, Hagl C, Massberg S, Eifert S, Grabmaier U: "Lower frequency routine surveillance endomyocardial biopsies after heart transplantation." PLoS One. 2017 Aug 25;12(8):e0182880. doi: 10.1371/journal.pone.0182880.
12. Clauss S, Scherr J, Hanley A, Schneider J, Klier I, Lackermair K, Hoster E, Vogeser M, Nieman DC, Halle M, Nickel T: "Impact of polyphenols on physiological stress and cardiac burden in marathon runners - results from a substudy of the BeMaGIC study." Appl Physiol Nutr Metab. 2017 May;42(5):523-528. doi: 10.1139/apnm-2016-0457. Epub 2017 Jan 16.
13. Grabmaier U, Kania G, Kreiner J, Grabmeier J, Uhl A, Huber BC, Lackermair K, Herbach N, Todica A, Eriksson U, Weckbach LT, Brunner S: "Soluble Vascular Cell Adhesion Molecule-1 (VCAM-1) as a Biomarker in the Mouse Model of Experimental Autoimmune Myocarditis (EAM)". PLoS One. 2016 Aug 8;11(8):e0158299. doi: 10.1371/journal.pone.0158299. eCollection 2016.
14. Eigenwillig A, Lackermair K, Deffner V, Küchenhoff H, Nickel T, Wilbert-Lampen U: "Extent of Myocardial Damage in Patients after Emotional Stress-Induced Myocardial Infarction during Euro Cup Soccer 2008". Vol.5 No.12 December 30, 2015
15. Nickel T, Pfeiler S, Summo C, Kopp R, Meimarakis G, Sicic Z, Lambert M, Lackermair K, David R, Beiras-Fernandez A, Kaczmarek I, Weis M: "oxLDL downregulates the dendritic cell homing factors CCR7 and CCL21." Mediators Inflamm. 2012;2012:320953. doi: 10.1155/2012/320953. Epub 2012 Apr 30.
16. Nickel T, Bigdeli A, von Ziegler F, Wilbert-Lampen U, Lackermair K, Horster S, Hoster E, Uberfuhr P, von Scheidt W, Weis M, Kaczmarek I: "Coronary dilatation after heart transplantation." Transplantation. 2011 Sep 27;92(6):697-702. doi: 10.1097/TP.0b013e31822989d8.

• **Übersichtsartikel/Reviews**

17. Estner H, Lackermair K: "Heart rhythm disturbances in family doctor's practice." MMW Fortschr Med. 2018 Apr;160(7):52-62.

Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass

- die schriftliche Habilitationsleistung selbständig verfasst wurde und die Herkunft des verwendeten oder zitierten Materials ordnungsgemäß kenntlich gemacht wurde
- mir bisher kein akademischer Grad entzogen wurde und kein Verfahren gegen mich anhängig ist, welches die Entziehung eines akademischen Grades zur Folge haben könnte
- ich noch kein Habilitationsverfahren im gleichen Fach erfolglos beendet habe.

München, 18.07.2019

Dr. med. Korbinian Lackermair