

Seelische Gesundheit als Forschungsgegenstand in der MONICA-KORA-Studie

Karl-Heinz Ladwig^{1,2}, Hamimatunnisa Johari^{1,3}, Johannes Kruse³, Peter Henningsen², Annette Peters¹, Seryan Atasoy^{1,2,3}

Summary

Mental health research opportunities in the MONICA-KORA study

Goal: Initially, part of the worldwide MONICA (*Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease*) Project of the World Health Organization (WHO), the project was pursued 1996 as KORA (*Cooperative Health Research in the Region Augsburg*) Study, which now substantially expands the former focus on cardiovascular medicine. Major research questions within the mental health focus emphasize the prognostic impact of psychosocial stress on the incidence of somatic endpoints and the gender-driven crosstalk of psycho-neuro-immunological conditions with somatic diseases.

Methods: Three independent representative population-based MONICA/KORA surveys (S1 to S3) starting in 1984/85 and performed in 5-years intervals, constitute the backbone of the psychosocial MONICA sub study. An extensive set of psychosocial baseline data captured in the S1 to S3 surveys are available for a total of approximately 13000 participants in the age range of 25 to 75 years. Here, data allow estimates of work-stress conditions, social isolation, social network, life satisfaction and the Type A Behavior Pattern. The Follow-up studies (F3, F4, FFF4) allow for prospective, time-dependent analyses. In the follow-up (F) surveys, psychosomatic research was strengthened with the inclusion of standardized assessments of depression, anxiety, Type D personality and (in F4) for Posttraumatic Stress Disorder (PTSD), psychosocial stress and life satisfaction. Combined analyses with genetic, epigenetic and metabolomic datasets are feasible.

Results: The initial S1 to S3 surveys provided psychosocial baseline data for approximately 13000 participants in the age range of 25 to 75 years. The Follow-up studies (F3, F4, FFF4) each included approximately 3000 participants with validated datasets with a median of 9 to 15 years of follow-up period from baseline. An increasing number of co-operations dealing with sophisticated basic research tools are currently ongoing.

Discussion: Prospective assessments of psychosocial stress conditions on the onset of somatic disease conditions and research on the interaction with autonomic, endocrine and inflammatory pathways result in new insights of established disease conditions and may contribute as a game-changer in the current disease understanding.

Z Psychosom Med Psychother 66/2020, 324–336

- ¹ Institut für Epidemiologie, Mental Health Research Unit, Helmholtz Zentrum München, Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt, München-Neuherberg.
- ² Klinik und Poliklinik für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie, Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München.
- ³ Klinik für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie des Universitätsklinikums Gießen und Marburg (UKGM), Marburg.

Key words

Mental Health – Psychosomatic Medicine – Cardiovascular Risks – T2 Diabetes Mellitus – MONICA/KORA Studies

Zusammenfassung

Fragestellung: Ursprünglich ein Studienzentrum des weltweiten MONICA-Projektes (*Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease*) der Weltgesundheitsorganisation (WHO), wurde die Studie 1996 fortgesetzt und die Fragestellungen wurden über die herz-kreislaufbezogenen Schwerpunkte erweitert. Hauptfragestellungen zur psychische Gesundheit in der MONICA/KORA-Studie beziehen sich unter anderem auf die prognostische Bedeutung von psychosozialen Stress auf die Inzidenz von somatischen Endpunkten und auf geschlechtsbezogene Wechselwirkungen psychoneuroimmunologischer Konditionen mit somatischen Erkrankungen.

Methode: Drei in jeweils Fünfjahresabständen (1984/5, 1990/91, 1994/95) durchgeführte unabhängige repräsentative bevölkerungsbezogene MONICA/KORA-Surveys bilden die Basis-erhebung der MONICA/KORA-Studie. Hier wurden unter anderem Daten zur Arbeitssituation, zur sozialen Isolation und sozialen Netzwerken und zum Typ-A-Verhalten erhoben. In den Nachfolgeuntersuchungen F3, F4 und FFF4 wurden darüber hinaus affektive Störungsbilder (Depression, Angststörungen, Type D, Posttraumatische Belastungsstörung (PTBS)) neu erfasst. In F4 war die ICD-10-kompatible Fallerfassung von PTBS-Patienten ein Schwerpunkt. Einschluss-Kriterium für die KORA-AGE-Studie für Teilnehmer der S-Survey war ein Alter von über 65 Jahren.

Ergebnisse: Die initialen S1- bis S3-Surveys erzielten valide Datensätze für etwa 13.000 Teilnehmer im Alter von 25 bis maximal 75 Jahren mit Ausschöpfungsraten zwischen etwa 76 % und 59 %. Die Folgeuntersuchungen F3, F4 und FFF4 erfassen Nachverfolgungszeiträume von im Median neun bis über 15 Jahren mit jeweils validen Datensätzen von etwa 3.000 Teilnehmern. Ausgewählte publizierte Ergebnisse werden vorgestellt.

Diskussion: Die prospektive Erfassung von psychosozialen Stresskonditionen und ihre Assoziation mit inzidenten somatischen Erkrankungen (Herz/Kreislauf, Diabetes Mellitus) und das Studium der Wechselwirkung dieser Stressfaktoren mit autonomen, endokrinen und entzündlichen Prozessen eröffnen neue Einblicke in das Verständnis dieser Erkrankungen und der Rolle, die psychosozialer Stress hier spielen.

1. Hintergrund

Das MONICA-Projekt (*Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease*) der Weltgesundheitsorganisation (WHO) wurde Anfang der 1980er Jahre geplant und weltweit 1984/85 zur Erfassung von Trends und Determinanten der Herz-Kreislauf-(HKK) Mortalität und -Morbidity ins Leben gerufen. Den beteiligten Wissenschaftlern gelang es, in einem Zeitraum von zehn Jahren, beginnend von Mitte der 80er bis Mitte der 90er Jahre, eine Megastudie zu realisieren, in der über 13 Millionen Menschen unter wissenschaftlicher Beobachtung standen und

166,000 Herzinfarktpatienten registriert wurden. Dabei wurden in 39 Populationen aus 21 Ländern der Erde (Europa, Asien, Australien, Neuseeland und Nordamerika) über 300,000 Menschen (Altersgruppe 35–64 Jahre) auf Stichprobenbasis auf ihr kardiovaskuläres Risikofaktorenprofil hin untersucht (Keil 2005).

Schon die deskriptive Basisauswertung der 39 Studienzentren ergab eine überraschende, nicht vorhersehbare Varianz in der repräsentativen Verteilung der homogen gemessenen HKK-Risikofaktoren in den verschiedenen MONICA-Populationen: der Anteil der Raucher variierte beispielsweise zwischen 34% und 62 % bei Männern und 3 % und 52 % bei Frauen. Der Median des systolischen Blutdrucks (SBP) zeigte eine Varianz von 121 bis 145 mmHg bei Männern und von 117 bis 143 mmHg bei Frauen (Keil u. Kuulasmaa 1989).

Von den in Deutschland an den Start gegangenen Studien mit den Regionen Augsburg, Bremen, Chemnitz, Erfurt und Zwickau hat nur das Studienzentrum MONICA-Augsburg das zehnjährige Laufzeitende der Studie überlebt und wurde als KORA-Studie (*Kooperative Gesundheitsforschung in der Region Augsburg*) weitergeführt. Dabei wurde die Philosophie des Projektes erweitert – standen am Anfang die HKK im Vordergrund, wurde das weitergeführte KORA-Projekt als eine Forschungs-Plattform realisiert, die einer großen Zahl von Forschergruppen die Möglichkeit bietet, Zusammenhänge von Gesundheit, Krankheit und den Lebensumständen der Bevölkerung mit eigenen Forschungsmitteln und Fragestellungen zu untersuchen, wobei dabei Typ II-Diabetes, Herz-Kreislauf- und Lungenerkrankungen im Mittelpunkt stehen.

2. Gesamtüberblick der MONICA-KORA-Studie

Die Abbildung 1 gibt einen Überblick über das gesamte MONICA-KORA-Studiendesign. Die Studienregion besteht aus der Bevölkerung der Stadt Augsburg und angrenzender Landkreise mit insgesamt über 600,000 Einwohnern. Das MONICA-KORA-Projekt besteht aus vier unabhängigen Querschnittstudien (Survey S1–S4), die in Fünfjahresabständen realisiert worden sind. Hierzu wurden mit Hilfe von Daten der Einwohnermeldeämter Zufallsstichproben gezogen. Die Teilnehmer wurden zu einer ausführlichen medizinischen Untersuchung in das MONICA-KORA-Studienzentrum eingeladen, bei der unter anderem Blutproben gesammelt und standardisierte Befragungen durchgeführt wurden. In zunächst zwei schriftlichen Nachbefragungen (GEFU1 und 2) wurde der Morbiditäts- und Mortalitätsstatus der Untersuchten erfasst. Auf diese Weise wurde aus einem querschnittlichen Design einer Bevölkerungsstudie eine Längzeitnachsverfolgungsstudie. Wie die Abbildung weiter zeigt, wurden solche Nachbefragungen bislang noch zweimal (GEFU 3 und GEFU 4) für die Gesamtstudie realisiert und ermöglicht mittlerweile damit eine deutlich mehr als 20-jährige Beobachtungszeit.

In sogenannten F-Studien (*Follow-up-Studien*) wurden alle Teilnehmer der querschnittlichen S3- und S4-Studie zu einer Nachuntersuchung ins Studienzentrum ein-

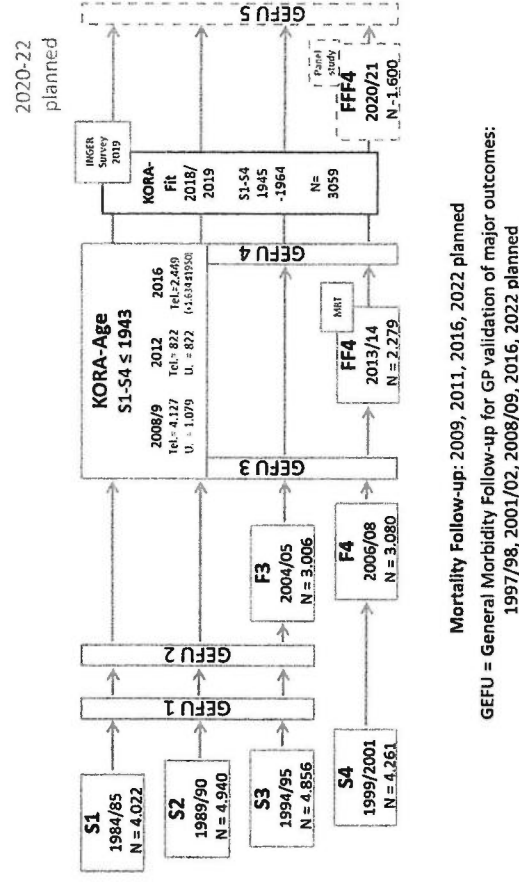


Abbildung 1: Übersicht über das Studiendesign der MONICA-KORA-Studien über den Zeitraum von 1984/85 bis 2020/21 (mit freundlicher Genehmigung des KORA Vorstandes)

geladen. Hierbei wurden Wiederholungsmessungen durchgeführt, aber auf dem Stand des Wissens von 2004/4 beziehungsweise 2006/7 neue Fragestellungen und Messmethoden etabliert. Dies trifft in besonderem Maße auf die ab diesem Zeitpunkt eingesetzten Instrumente zur seelischen Gesundheit zu (s. Abschnitt 4 und 5).

Darüber hinaus wurde kontinuierlich über den Gesamtzeitraum ein Herzinfarktregister zur Erfassung der HKK-Morbidität und -Mortalität je 100,000 Einwohner etabliert, welches auch kontinuierlich die 28-Tage-Letalität nach akutem Herzinfarkt (in % aller Fälle) inklusive der prä-hospitalen Todesfälle aller 25- bis 84-jährigen Patienten mit klinisch bestätigtem Herzinfarkt in Augsburg und angrenzenden Landkreisen dokumentiert.

3. Die S1- bis S3-Survey-Studien

Unsere Längzeitstudien zur seelischen Gesundheit fokussieren auf den S1- bis S3-Surveys (in S4 wurden keine psychologischen Datensätze erhoben) als Basisuntersuchungen (baseline). In der Tabelle 1 sind die Fragebögen aufgelistet, die zu Beginn der 80er Jahre aus einer eher eher medizin-soziologischen Perspektive in diesen Surveys eingesetzt wurden. Die Grundgesamtheit der Probanden mit auswertbaren Datensätzen aus S1 bis S3 besteht aus 13,426 Teilnehmern (6,724 Männer und 6,702 Frauen). Um ein zentrales Kernkonzept der Psychokardiologie für die Studie verfügbar zu machen, haben wir in einem relativ aufwendigen Validierungsprojekt aus dem

Datensatz ein Instrument zur Depression und Erschöpfung (DEEX – Depression and Exhaustion- Scale) entwickelt, das im Folgenden in einer Vielzahl von Studien wertvolle Ergebnisse generiert konnte (Ladwig et al. 2004). Das Studiendesign bietet einen sehr umfangreichen Datenschatz und einzigartige Möglichkeiten, Risikokohorten über einen deutlich über 10-jährigen Zeitraum nachzuverfolgen.

In der „wirklichen“ Welt (*real world perspective*) kommen mentale Stressfaktoren und Risiken praktisch nie isoliert vor. Entsprechend erfolgversprechend ist es, auch in der psychosozialen Bevölkerungsepidemiologie kombinierte Effekte zu untersuchen.

Tabelle 1: Psychosoziale Datensätze in den MONICA-Surveys (S1-S3) (Auswahl)

Modul	S1(1984)	S2 (1990)	S3 (1995)
Selbsteinschätzung des Gesundheitszustandes ⁽¹⁾	X	X	X
Schlafstörungen	X	X	X
Ärger und Aufregung ⁽²⁾		X	X
Von Zerrissen Beschwerdeliste ⁽⁴⁾	X	X	X
Seelische Gesundheit (Short Form, SF36 Modul) ⁽⁵⁾			X
Typ A Verhalten ⁽⁶⁾	X	X	X
Arbeitsplatz-Anforderungsprofil ⁽⁷⁾	X	X	X
Interpersonelle Beziehungen am Arbeitsplatz ⁽⁸⁾	X	X	X
Sozialer Netzwerk-Index ⁽⁹⁾	X	X	X

⁽¹⁾ Zwei Items nach Kaplan GA, Camacho T. (1984)

⁽²⁾ 11-stufige Ärgerskala, modifiziert nach Spielberger et. al (1984)

⁽⁴⁾ 24 Items umfassende Symptomliste, 5-fach skaliert

⁽⁵⁾ 9 Items umfassendes, 6-fach skaliertes Mental Health Modul aus dem SF-36 (Ware1993)

⁽⁶⁾ 10 vierfach skalierte Items der Framingham Skala (Jenkins et al. 1978)

⁽⁷⁾ 11 vierfach skalierte Items (Karasek et al. 1975)

⁽⁸⁾ allgemeine Zufriedenheit am Arbeitsplatz (Siegrist et al. 1980)

⁽⁹⁾ Berkman Index (Alemeda County Study 1978)

Ein gutes Beispiel für solche kombinierten Effekte und für den Nutzen einer sehr langen Nachverfolgungszeit ist eine kürzlich publizierte Arbeit von Li et al. (2019), die wir im Rahmen einer Kooperation mit Peter Angerer (Arbeitsmedizin, Uni Düsseldorf) realisieren konnten (Li et al. 2019). Menschen unter Arbeitsstress berichten häufig gleichzeitig über eine schlechte Schlafqualität – beides Faktoren, die unabhängig voneinander als singuläre HKK-Risikofaktoren (RF) identifiziert worden sind. Die naheliegende Hypothese, dass das gleichzeitige Auftreten solcher HKK-Risikofaktoren das HKK-Risiko verstärken kann, wurde bislang nicht untersucht. Dieser Fragestellung sind wir in einer besonders vulnerablen Population nachgegangen, nämlich bei Arbeitern mit Hypertonie. In dem S1- bis S3-Datensatz wurden 1,959 hypertensive Arbeiter ohne erkennbare Zeichen einer HKK zur Basisuntersuchung identifiziert

und im Mittel über 17,8 Jahre (entspricht 34,900 Personen-Jahre) nachverfolgt. In dieser Zeit wurden in dieser Untersuchungspopulation 134 fatale HKK-Ereignisse (einschließlich 73 akute Myokardinfarkte) dokumentiert. Es zeigte sich eine klare Dosis-Wirkungsbeziehung: im Gegensatz zu hypertensiven Arbeitern ohne Stress und Schlafstörungen (Kontrollgruppe) hatten Teilnehmer mit Arbeits-Stress (Hazard ratio (HR) 1.56, 95 % CI 0.81–2.98) oder Schlafstörungen (HR 1.76, 95 % CI 0.96–3.22) ein deutlich erhöhtes Erkrankungsrisiko – wenn sie aber gleichzeitig dauerhaft an beiden Stressfaktoren litten, gerieten diese Teilnehmer in ein Exzess-Risiko (HR 2.94, 95 % CI 1.18–7.33). Diese Menschen hatten ein absolutes Mortalitäts-Risiko von 7.13 Fällen im Gegensatz zu 3.05 Fällen pro 1,000 Personen-Jahre in der Referenzgruppe. Diese Ergebnisse zeigen sehr deutlich, dass neben den klassischen somatischen Risikofaktoren auch psychosoziale HKK-Risikofaktoren zu den KHK beitragen: hierzu zählen ein niedriger sozialer Status und beruflicher Stress sowie affektive Störungsbilder mit depressiver Stimmung und Erschöpfung als bestuntersuchter Faktor, der ein robuster unabhängiger 10-Jahres-Risikoprädiktor und in der prädiktiven Effektstärke den somatischen HKK-Risikofaktoren ebenbürtig ist.

4. Die KORA-F3-Studie

Für die KORA-F3-Studie wurden alle Teilnehmer der S3-Stichprobe (ca. 5,300 Probanden) zu einer standardisierten Nachfolgeuntersuchung (Februar 2004 – August 2005) ins Studienzentrum eingeladen. Die Tabelle 2 gibt einen Überblick über die in der Studie eingesetzten psychosozialen Instrumente. Von der Grundgesamtheit ergab sich nach Ausschluss der Verstorbenen, Weggezogenen, Verweigerern etc. eine Kern-Studienpopulation von 3,079 Männern und Frauen im Alter zwischen 35 und 84 Jahren.

Tabelle 2: Psychosoziale Datensätze in dem KORA-F3-Survey 2004/2005

1. Brief Patient Health Questionnaire (Brief PHQ) Modul Depression
2. Selbstbericht lebensbezogene Gesundheit (Short Form SF 12)
3. Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS-D)
4. Beschwerdeliste von Zerrissen-Skala (VZ)
5. Framingham Type A- Verhalten – Scala (TABP)
6. Soziale Inhibition und negativer Affekt (Typ-D) Skala
7. Fagerström-Test for Nicotine Dependence (FTND-G)

Mit den in Tabelle 2 aufgelisteten Datensätzen konnte eine große Zahl von querschnittlichen Untersuchungen realisiert werden. Als Beispiel für einen Forschungsgegenstand, der in Bevölkerungsstudien eher weniger häufig thematisiert wird, greifen

wir das Phänomen der „suizidalen Phantasien (SP)“ (*suicidal ideation*) auf – nahe-
legend der klinisch bedeutsamste Risikofaktor für Suizidalität. Mit einer unerwartet
hohen Prävalenz von 5.4 % (95 % CI 4.6–6.2) identifizierten wir in dem F3-Datensatz
170 Menschen, die akut Episoden von SP berichteten. Die alters-adjustierte Prävalenz
war bei Frauen mit 6.0 %, (95 % CI 4.9–7.2) höher als bei Männern (4.0 %, 95 %
CI 3.1–5.1) und stieg mit dem Alter stieg nochmals deutlich an (>10 % in der höch-
sten Altersgruppe 75–84 Jahre; Ladwig et al. 2008). Was trägt nun zu einem erhöhten
SP-Risiko bei? Angst und Somatisierung war mit SP assoziiert, aber das klinische Bild
des SP-Patienten wurde mit einem sechsfach adjustierten Risiko durch ein depressives
Syndrom dominiert. Bei Männern trugen Arbeitslosigkeit und Alleinleben zusätzlich
signifikant zu dem SP-Phänotyp bei (Ladwig et al. 2010).

5. Die KORA-F4-Studie

Die Grundgesamtheit der KORA-F4-Studie bestand aus einer Grundgesamtheit von
4,261 Teilnehmern des KORA-S4 Surveys (1999–2001). KORA F4 wurde von Oktober
2006 bis Mai 2008 durchgeführt und konnte valide Datensätze für Fragestellungen der
seelischen Gesundheit von 3,080 Teilnehmern einschließen. Die zweite S4-Follow-
up-Untersuchung FF4 (2013/14) konnte nochmals 2,279 Teilnehmer rekrutieren.

Tabelle 3: Psychosoziale Datensätze im KORA-Survey F4 (2006/2008) und FF4 (2013/2014)

1. Brief Patient Health Questionnaire (Brief PHQ) Modul Depression
2. Selbstbericht lebensbezogener Gesundheit (Short Form SF 12)
3. Generalized Anxiety Disorder Scale (GAD-7)
4. Beschwerdeliste von Zerssen-Skala (VZ)
5. Soziale Inhibition und negativer Affekt (Typ-D) Skala
6. Post-Traumatic Diagnostic Scale (PDS)
7. Impact of Event Scale (IES)
8. Short Form SF-12 Health Survey
9. Uppsala Sleep Inventory
10. Childhood Trauma Screen (CTS)

Die Erfassung von Störungsbildern seelischer Gesundheit in den großen Bevölke-
rungsstudien basiert in der Regel auf Screening-Instrumenten, die ein Symptom-
cluster, aber keine DSM-5- oder ICD-10-basierte Diagnosen erfassen können (also
z. B. Depressivität und nicht Major Depression). In F4 haben wir einen Schwerpunkt
auf die Erfassung der Symptome einer posttraumatischen Belastungsstörung (PTBS)
gelegt und glauben mit den hier verfügbaren Datensätzen einer Identifizierung von
PTBS-Fällen sehr nahe gekommen zu sein, die zu einer Vielzahl von aus unserer

Sicht wichtigen Publikationen geführt hat. Unter anderem konnten Lukaschek et al.
(2013) einen messbaren Zusammenhang zwischen PTBS und dem Auftreten von
T2DM belegen. Ladwig et al. (2013) zeigten, dass PTBS, nicht aber eine depressive
Stimmungslage, mit vorzeitigem Altern – gemessen mittels des epigenetischen Phä-
nomen des Verschleißes von Leukozyten-Telomeren – assoziiert war. Telomere sind
nicht-kodierende Basenbase, die die DNA-Chromosomen vor Verschleiß schützen.
Flaquer et al. (2015) führten eine genetische Assoziationsstudie der DNA von Mito-
chondrien durch (deren DNA nicht als Doppelhelix, sondern ringförmig angeordnet
ist) und konnten erworbene genetische Varianten im Erbgut bei PTSD-Patienten
sichern, die dazu beitragen zu verstehen, warum PTBS-Patienten häufig chronisch
niederschwellig erhöhte Entzündungsparameter aufweisen.

6. Die KORA-AGE-I/II-Studien

Basierend auf der erfolgreichen Einwerbung von Forschungsmitteln im Rahmen
einer BMFT-Ausschreibung zur Gesundheit im Alter, konnte die KORA-AGE-Studie
realisiert werden (eine ausführliche Darstellung des Teil-Projektes zur seelischen
Gesundheit bei Lacruz et al. 2010). Haupteinschlusskriterium für KORA-AGE-Teil-
nehmer, die alle aus den querschnittlichen S1 bis S4-Surveys rekrutiert wurden, war
ein Alter von mindestens 65 Jahren zu einem definierten Stichtag im Dezember 2008.
Die mittlere Nachverfolgungszeit betrug neun Jahre bei Teilnehmern aus dem S4-Sur-
vey und steigerte sich zu 24 Jahren aus dem S1-Survey. Insgesamt 4,565 Teilnehmern
wurde postalisch ein Fragebogen zugeschildt, indem der allgemeine Gesundheits-
zustand (GEFU3) erfasst wurde. Ein standardisiertes Telefoninterview wurde bei
4,127 Teilnehmern durchgeführt und eine ausgedehnte klinische Untersuchung
fand bei 1,079 Personen im Studienzentrum statt. Von diesen Teilnehmern wurden
822 Personen in AGE-II nachuntersucht.

Eine enge Zusammenarbeit mit Endokrinologen aus der LMU (Dr. Martin Bidling-
meier) hat in dem KORA-AGE-I-Projekt die Erfassung einer Reihe von Hormonen
im Tagesprofil ermöglicht (darunter im Saliva gemessenes Cortisol und Melatonin).
Darüber hinaus stehen uns Analysen von DHEAS, Oxytocin sowie von Wachstums-
hormonen zur Verfügung, die die Bearbeitung wichtiger psychoneuro-endokriner
Fragestellungen ermöglicht haben.

Nach ersten Hinweisen für die Bedeutung einer Regulationsstörung des Stress-
Hormons Kortisol bei Typ 2-Diabetikern, konnten Johar et al. (2016) bei 757 Teil-
nehmern der KORA-AGE-I-Studie im Alter von 65 bis 90 Jahren zeigen, dass
Typ 2-Diabetes-Patienten schlechterspezifisch gegenüber einer Kontrollgruppe ein
messbar verändertes Kortisolsekretionsprofil zeigten. Die untersuchten männlichen
Typ 2-Diabetes-Patienten im höheren Lebensalter zeigten eine überschießende Korti-
sol-Stress-Antwort in der Aufwachsituation (*Cortisol Awakening Response* (CAR)
(p = 0.02) während die weiblichen Teilnehmerinnen einen signifikant erhöhten
Spätabend-Kortisolspiegel aufwiesen (Late Night LNSC)(P = 0.04), was mit einer

andauernden belastenden Grübelneigung zur späten Stunde in Zusammenhang gebracht werden kann. Dieser Befund einer gestörten Stressantwort des biologischen Stress-Systems von Typ 2-Diabetes-Patienten ist ein wichtiger Baustein für ein erweitertes Verständnis der Pathogenese des Diabetes, das nicht nur krankhafte Veränderungen im Pankreas, sondern auch in der Steuerung zwischen höheren Hirnregionen und der Peripherie in den Fokus nimmt (*im Sinne einer zentralnervösen Glukoseregulation*).

Tabelle 4: Seelische Gesundheitsmodule in KORA-AGE-2

1. Telefon-Interview (n = 810) • PHQ Somatische Symptome • Resilienz (RS-5) • Depression (GDS-15) • Angst (GAD-7) • Kognitiver Status (TICS)
2. Klinische Untersuchung im Studienzentrum (n = 822) • Selbstwirksamkeit • Selbstwahrgenommene Gesundheit • Altersidentität • WHO-5 • Wide Spread Pain (WSP) • Depression (PHQ-4) • Stressbedingte Lebensereignisse • Selbst erlebter allgemeiner Stress • Selbst erlebte Autonomie • Schlafstörungen
3. Fragebogen (n = 794) • Körperwahrnehmung • Einsamkeit • Harninkontinenz • Lebensprioritäten • Alterswahrnehmung • Lebenszufriedenheit

Im Gegensatz zu KORA-AGE-I, in dem der Schwerpunkt auf psychoneuro-immunologische Prozesse in im Verständnis des Alterungsprozesses gelegt war, fokussiert das AGE-II-Projekt deutlich mehr auf psychologische Faktoren des Alterwerdens. KORA-AGE-II bietet eine Vielzahl von Instrumenten, die bislang nie in großen Bevölkerungsstudien eingesetzt wurden und zentrale Aspekte der Psychologie des Alterungsprozesses (der Altersidentität, dem Gewahrwerden des alternden Körpers und andere mit Scham behaftete Alterungsprozesse (wie Harninkontinenz)) einfangen.

7. Grundlagenorientierte Forschungsmöglichkeiten

Ein wichtiges Alleinstellungsmerkmal der MONICA-KORA-Studien ist die „big science“ Anbindung der Datensätze auf dem HMGU-Campus an die neuesten Entwicklungen in der Biotechnologie mit dem Link zu genetischen, epigenetischen und weiteren Auswertungs-Konzepten (s. auch Abschnitt zu F4). Hierzu ein Beispiel:

In einem Projekt zur Frage, ob anhaltende Angstzustände einen epigenetischen Fingerabdruck in der molekularen Basis unseres Körpers hinterlassen, profitierten wir davon, dass für die F4-Studie in einer genomweiten Analyse die CpG Methylierung (ein wichtiger Marker der Epigenetik) mittels eines Illumina 450K BeadChip im Vollblut sowie zirkulierende Immunparameter (hs-CRP und IL-18) gemessen worden waren. In einer Untergruppe von 1.522 Teilnehmern im Alter von 32 bis 72 Jahren konnte auf dieser Basis unsere Arbeitsgruppe untersuchen, ob und wo genau die mit dem GAD-7 phänotypisierten Angstpatienten CpG-Veränderungen aufwiesen. Diese Untersuchung konnte in der Promotorregion eines bestimmten Genortes (Asb1) eine hochsignifikante Auffälligkeit dokumentieren (Emeny et al. 2018). Schwere Angstzustände waren assoziiert mit einer 48.5 % gesteigerten Methylierung an einem einzelnen CpG Ort (cg12701571) in der Promotorregion des Gens, das für die Kodierung des Asb1-Proteins verantwortlich ist (Bonferroni) = 0.005) – einem Protein, das vermutlich für die Regulation von Zytokin-Signalkaskaden verantwortlich ist. Ein spannendes Ergebnis schon so – aber in einer Kooperation mit dem Max-Planck-Institut konnten wir noch einen entscheidenden Schritt weitergehen: den MPI-Kollegen (u. a. mit Antony Zannas und Elisabeth Binder) gelang es, mit den gleichen Instrumenten die Befunde in einem klinischen Sample von Patienten mit Angststörungen zu replizieren und zugleich in einem Mausmodell funktionell zu evaluieren. Unter Stress war bei den Mäusen die Asb1-Gen-Expression signifikant in einer gewebespezifischen Art hochreguliert (p=0.006) und korrelierte passgenau mit der Hochregulierung des neuro-immuno-modulierenden Zytokin Interleukin 1 beta. Folglich sprechen diese Befunde dafür, dass Asb1 ein stress-responsives Protein ist, dessen kodierendes Gen Asb-1 bei Angstzuständen reagiert und einen Verursachungsweg für die Bedeutung von immunologischen Prozessen bei seelischen Störungsbildern aufzeigt.

8. MONICA-KORA-Projekte für das GESA-Konsortium

Die großen genomweiten Assoziationsstudien (GWAs) verdanken ihren Erfolg weitgehend der Strategie, Konsortien zu bilden und verschiedene große bevölkerungsbasierte Datensätze zu kombinieren. In der Forschung zu psychosozialen Risikofaktoren gab es solche Strategien bislang nicht – sicherlich auch deshalb nicht, weil die Kombination und Feinabstimmung von psychosozialen Datensätzen in aller Regel wesentlich komplexer ist als auf der Ebene des Genoms. Unter der Federführung von M. Beutel (Uni Mainz) ist es gelungen, im Rahmen eines BMBF-finanzierten

Projektes mit dem Titel: *Gender-Sensitive Analyses of mental health trajectories and implications for prevention: A multi-cohort consortium (GESA)* mit einer innovativen Datenmanagementtechnik, die von der Uni Freiburg bereitgestellt wurde, einen gemeinsamen psychosozialen Datensatz aus der Gutenberg Gesundheitsstudie (Mainz), der SHIP-Studie Greifswald und der MONICA-KORA-Studie zu erstellen, um eine Reihe von geschlechtsspezifischen psychosomatischen Fragestellungen zu bearbeiten. Der Umfang der Datenbank beträgt je nach Fragestellung bis zu 36.000 eingeschlossene Probanden. Mit dem in dem GESA-Projekt erstmals eingesetzten Datenshield-Konzept ist eine erfolgversprechende Prozedur in Gang gekommen, die weit über das Laufzeitende des Projektes dazu beitragen wird, komplexe Datenmengen zu homogenisieren und auswertbar zu machen.

Die MONICA-KORA-Studie ist gegenwärtig mit zwei Projekten an dem GESAKonsortium beteiligt. Johar et al. analysieren in dem Projekt: „*Gender-specific association of alcohol consumption and loneliness in middle-aged adults: Findings from the GESA consortium*“ den Zusammenhang zwischen Alkoholkonsum und Einsamkeit und ermitteln, ob die Sozialschicht und die Geschlechtszugehörigkeit hier einen erkennbaren Einfluss aufweisen. Atasoy et al. analysieren in dem Projekt: „*Post-traumatic Stress Disorder Mediates the Link between Childhood Emotional Neglect and Type 2 Diabetes: Findings from the GESA Consortium*“, ob Menschen, die in ihrer Kindheit negativen Kindheitserfahrungen (Vernachlässigung, Gewalt, Missbrauch) ausgesetzt waren, dann ein besonderes Risiko aufweisen, einen Typ 2-Diabetes im Erwachsenenleben zu entwickeln, wenn sie zusätzlich durch eine Traumaerfahrung psychisch verletzt worden sind („*second hit theory*“).

9. Schlussbemerkung

Die MONICA-KORA-Studie ist eine der umfangreichsten und am längsten bestehenden Bevölkerungsstudien in Europa, die sich nach wie vor in einem dynamischen Wachstumsprozess befindet. Die hier gesammelten psychosozialen Datensätze erlauben auch in der Zukunft eine nicht limitierte Fülle von Auswertungsprojekten. Ein besonderes Merkmal der KORA-Studienplattform ist die Kooperation mit grundlagenorientierten Daten-Eignern (Inflammationsspezialisten, Endokrinologen etc.), die es der psychosomatischen Medizinforschung erlaubt, neue Horizonte zu gewinnen.

Danksagung

Wir bedanken uns bei den Teilnehmerinnen und Teilnehmern der MONICA-KORA-Gesundheitsstudie für die Teilnahme und die Einwilligung in die Bereitstellung von Daten und Biomaterial. Weiterhin danken wir den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern im KORA-Studienzentrum für ihre engagierte Arbeit.

Die KORA-Forschungsplattform und die KORA-Studien werden durch das Helmholtz Zentrum München (HMGU) finanziert, das durch das Deutsche Bundesministerium für Bildung und Wissenschaft und durch den Freistaat Bayern gefördert wird.

Acknowledgements

The KORA research platform and the KORA Augsburg studies are financed by the Helmholtz Zentrum München, German Research Center for Environmental Health, which is funded by the German Federal Ministry of Education and Research (BMBF) and by the State of Bavaria.

Literatur

- Emeny, R. T., Baumert, J., Zannas, A. S., Kunze, S., Wahl, S., Iurato, S., Arloth, J., Erhardt, A., Balsevich, G., Schmidt, M. V., Weber, P., Kretschmer, A., Pfeiffer, L., Kruse, J., Strauch, K., Roden, M., Herder, C., Koenig, W., Gieger, C., Waldenberger, M., Peters, A., Binder, E. B., Ladwig, K.H. (2018): Anxiety Associated Increased CpG Methylation in the Promoter of Asb1: A Translational Approach Evidenced by Epidemiological and Clinical Studies and a Murine Model. *Neuropsychopharmacology* 43, 342–353.
- Flaquer, A., Baumbach, C., Ladwig, K. H., Kriebel, J., Waldenberger, M., Grallert, H., Baumert, J., Meitinger, T., Kruse, J., Peters, A., Emeny, R., Strauch, K. (2015): Mitochondrial genetic variants identified to be associated with posttraumatic stress disorder. *Transl Psychiatry* 5, e524.
- Johar, H., Emeny, R. T., Bidlingmaier, M., Kruse, J., Ladwig, K. H. (2016): Sex-related differences in the association of salivary cortisol levels and type 2 diabetes. Findings from the cross-sectional population based KORA-age study. *Psychoneuroendocrinology* 69, 133–141.
- Keil, U. (2005): The Worldwide WHO MONICA Project: results and perspectives. *Gesundheitswesen* 67(1), 38–45.
- Keil, U., Kuulasmaa, K. (1989): WHO MONICA Project: risk factors. *Int J Epidemiol* 18, 46–55.
- Lacruz, M. E., Emeny, R. T., Bickel, H., Cramer, B., Kurz, A., Bidlingmaier, M., Huber, D., Klug, G., Peters, A., Ladwig, K. H. (2010): Mental health in the aged: prevalence, covariates and related neuroendocrine, cardiovascular and inflammatory factors of successful aging. *BMC Med Res Methodol* 10, 36.
- Ladwig, K. H., Marten-Mittag, B., Baumert, J., Lowel, H., Doring, A., Kora Investigators (2004): Case-finding for depressive and exhausted mood in the general population: reliability and validity of a symptom-driven diagnostic scale. Results from the prospective MONICA/KORA Augsburg Study. *Ann Epidemiol* 14, 332–338.
- Ladwig, K. H., Klupsch, D., Ruf, E., Meisinger, C., Baumert, J., Erazo, N., Wichmann, H. E., Kora Investigators (2008): Sex- and age-related increase in prevalence rates of death wishes and suicidal ideation in the community: results from the KORA-F3 Augsburg Study with 3,154 men and women, 35 to 84 years of age. *Psychiatry Res* 161, 248–252.

Ladwig, K. H., Klupsch, D., Meisinger, C., Baumert, J., Erazo, N., Schneider, A., Wichmann, H. E. Kora Investigators (2010): Gender differences in risk assessment of death wishes and suicidal ideation in the community: results from the KORA Augsburg F3 study with 3079 men and women, 35 to 84 years of age. *J Nerv Ment Dis* 198, 52–58.

Ladwig, K. H., Brockhaus, A. C., Baumert, J., Lukaschek, K., Emeny, R. T., Kruse, J., Codd, V., Hafner, S., Albrecht, E., Illig, T., Samani, N. J., Wichmann, H. E., Gieger, C., Peters, A. (2013): Posttraumatic stress disorder and not depression is associated with shorter leukocyte telomere length: findings from 3,000 participants in the population-based KORA F4 study. *PLoS One* 8, e64762.

Li, J., Atasoy, S., Fang, X., Angerer, P., Ladwig, K. H. (2019): Combined effect of work stress and impaired sleep on coronary and cardiovascular mortality in hypertensive workers: The MONICA/KORA cohort study. *Eur J Prev Cardiol*, 2047487319839183.

Lukaschek, K., Baumert, J., Kruse, J., Emeny, R. T., Lacruz, M. E., Huth, C., Thorand, B., Holle, R., Rathmann, W., Meisinger, C., Ladwig, K. H., Kora Investigators (2013): Relationship between posttraumatic stress disorder and type 2 diabetes in a population-based cross-sectional study with 2970 participants. *J Psychosom Res* 74, 340–345.

Korrespondenzadresse: Prof. Dr. Karl-Heinz Ladwig, Klinik und Poliklinik für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie, Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München (TUM), Langerstr. 3, D-81675 München, Germany, E-Mail: karl-heinz.ladwig@tum.de

Die Anwendung der Beschwerdeliste-38 zur Erhebung subjektiver Gesundheitsbeschwerden in einer epidemiologischen Kohortenstudie (Study of Health in Pomerania, SHIP)

Philip Horsfield¹, Johanna Klinger-König², Toni Fleischer¹, Manfred E. Beutel³, Hans J. Grabe², Georg Schomerus¹

Summary

The application of the BL-38 subjective complaints scale in an epidemiological cohort study (Study of Health in Pomerania)

Objective: We provide an overview of the application of the BL-38 complaints scale in the epidemiological Study of Health in Pomerania. We examine the influence of socio-demographic variables on complaint burden and the stability of complaint burden over time.

Methods: 16 studies that used the BL-38 in analyses of SHIP-data were examined in terms of how the BL-38 was operationalised and the statistically significant results yielded. We conduct linear regression analyses to assess effects of sociodemographic variables on complaint burden in four SHIP populations and assess test-retest-reliability over a 17-year period.

Results: The BL-38 is predominantly used flexibly to depict specific complaints in analyses covering a heterogeneous range of disciplines and study questions. Total, somatic and mental complaint burden have different determinant, predictive and confounding effects. Test-retest-reliability was moderate.

Discussion: The BL-38 allows consideration of (specified) health complaint patterns across many research disciplines. Cross-sectional and longitudinal reproducibility of significant results underlines its validity. The results underscore the importance of subjective health complaints in epidemiological and psychosomatic research.

Z Psychosom Med Psychother 66/2020, 337–354

Key words

Subjective Health Complaints – Study of Health in Pomerania – Population-based Survey – BL-38 Complaints Scale

¹ Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Universitätsklinikum Leipzig.

² Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Universitätsmedizin Greifswald.

³ Klinik und Poliklinik für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie, Universitätsmedizin Mainz.