

# Komorbidität zwischen kardiovaskulären Erkrankungen und Depressionen

M. W. Agelink<sup>1</sup>, B. Baumann<sup>2</sup>, D. Sanner<sup>1</sup>, I. Kavuk<sup>1</sup>, M. Mueck-Weymann<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Institut für Biologische Psychiatrie und Klinik für Psychiatrie, Psychotherapie und Psychosomatik an den Evangelischen Kliniken Gelsenkirchen

<sup>2</sup> Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universität Magdeburg

<sup>3</sup> Institut für Physiologie und Kardiologie der Universität Erlangen Nürnberg

**psycho**neuro 2004; 30 (10): 541–547

Schon im Jahr 1937 ließ eine faszinierende Untersuchung von Malzberg (33) einen signifikanten Zusammenhang zwischen depressiven Erkrankungen und kardiovaskulären Erkrankungen vermuten. Diese Studie ist aus heutiger Sicht deshalb einzigartig, weil es zum damaligen Untersuchungszeitpunkt noch keine spezifische Therapie für depressive Störungen gab. In der in New York zwischen 1928 und 1931 durchgeführten Untersuchung konnte gezeigt werden, dass kardiale Erkrankungen bei Patienten mit „Melancholie“ 8-fach häufiger anzutreffen waren als in der Allgemeinbevölkerung. Die Zahl der Todesfälle war über 6-fach höher als in der Allgemeinbevölkerung; in etwa 40% der Todesfälle wurden kardiale Todesursachen vermutet.

Nachdem auch die Ergebnisse neuerer epidemiologischer Studien weitgehend übereinstimmend Hinweise für eine signifikante Komorbidität zwischen depressiven und kardiovaskulären Erkrankungen lieferten, wurde in den letzten Jahren einem pathophysiologischen Zusammenhang zwischen diesen beiden Erkrankungen vermehrt Beachtung geschenkt (21). Zusammenfassend wurde festgestellt, dass etwa 16–23% aller Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen gleichzei-

*Etwa 20–25% aller Patienten mit Herz-Kreislauf-Erkrankungen leiden gleichzeitig an Depressionen. Depressive Erkrankungen erhöhen das kardiovaskuläre Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko. Vieles spricht für eine multikausale Interaktion zwischen depressiven und kardiovaskulären Erkrankungen; neben genetischen Faktoren werden endokrine, neurokardiologische, metabolische und behaviorale Faktoren diskutiert. Obwohl Depressionen überzufällig häufig ältere und multimorbide Patienten betreffen, werden sie in der klinischen Praxis nur bei etwa der Hälfte dieser Patienten korrekt diagnostiziert, und selbst im Falle einer korrekten Diagnose zumeist nur unzureichend behandelt. Die meisten dieser Patienten werden primär nicht von Psychiatern, sondern von Ärzten anderer Fachrichtungen betreut. In Anbetracht der signifikanten Interaktion zwischen depressiven und kardiovaskulären Erkrankungen ist eine engmaschige Vernetzung aller am Behandlungsprozess beteiligten Arztgruppen nicht zuletzt auch aus ökonomischen Gründen zur Vermeidung von Folgekosten zwingend notwendig.*

tig an schweren, behandlungsbedürftigen Depressionen (in der internationalen Literatur sog. „Major Depression“ nach DSM-III-R bzw. DSM-IV) leiden, wobei sich die Punktprävalenz für depressive Syndrome auf über 40% erhöht, wenn leichtere Formen einer Depression (sog. „Minor Depression“) mit berücksichtigt werden (35). Dabei besteht offenbar kein Zusammenhang zwischen dem Grad der körperlichen Behinderung durch die kardiale Erkrankung und dem Ausprägungsgrad des depressiven Syndroms bzw. der Intensität der depressiven Symptome (8, 15, 16, 40). Weiter konnte gezeigt werden, dass depressive Syndrome das relative Risiko für eine spätere Manifestation kardiovaskulärer Erkrankungen auch bei zunächst Gesunden er-

höhen (4, 11–14, 36, 37), wobei allerdings die Angaben über die relative Risikoerhöhung für kardiovaskuläre Erkrankungen mit dem 1,7- bis 4,5-fachen Risiko (13, 37) in der Literatur noch erheblich streuen. Bei Patienten mit bereits zuvor bestehenden Herz-Kreislauf-Erkrankungen gelten depressive Syndrome als ein unabhängiger, prognostisch negativer Faktor, wobei das Vorhandensein einer Depression das kardiovaskuläre Mortalitätsrisiko signifikant erhöht (15–17, 20, 27).

Bezüglich dieser Datenlage wurde oftmals hinterfragt, ob depressiv Erkrankte nicht ohnehin ein höheres kardiovaskuläres Risikoprofil haben würden, z.B. durch Zigarettenrauchen, Bewegungsmangel, eine ungesunde Ernährung und mangelhafte Mitarbeit sowohl bei Rehabili-

**Tab. 1** Hypothesen zur Pathophysiologie der Interaktion zwischen depressiven und kardiovaskulären Erkrankungen

| Thesen  | Wesentliche Befunde  |
|---|--|
| Genetische Assoziation  | Polymorphismen der das ACE-System und G-Proteine kodierenden Gene (Genotypen ACE I D/DD und G $\beta$ 3 TT); Polymorphismen der Serotonin-Transporter-Gene   |
| Depression konzeptualisiert als „chronische Stresserkrankung“ | Erhöhung von CRF, ACTH und Kortisol (u.a. Hyperlipidämie, Insulinresistenz, arterieller Hypertonus); zusätzlich sympatho-adrenale Überaktivität mit Anstieg der Noradrenalin-konzentration im Plasma |
| Störungen der Hämostase                                       | Störungen der Blutgerinnung; erhöhte Thrombozyten-aggregabilität   |
| Störungen des Fettstoffwechsels                               | Verringerung des HDL-Cholesterin; Erniedrigung von Omega-3-Fettsäuren  |
| Störungen der Funktion des autonomen Nervensystems            | gesteigerte sympathische und/oder reduzierte kardiovagale Modulation mit der Folge einer erhöhten Herzfrequenz und reduzierten Herzratenvariabilität   |
| Verhaltensfaktoren; verändertes Gesundheitsbewusstsein        | ungesunde Ernährung, Rauchen, Bewegungsmangel, unzureichende Compliance bei Therapie- und Rehabilitationsmaßnahmen   |

tationsmaßnahmen als auch bei der Einnahme der verordneten Medikation (6, 19). Aber auch wenn die hier genannten Faktoren statistisch adäquat berücksichtigt wurden, zeigten depressiv Erkrankte im Vergleich zu psychisch Gesunden ein relativ höheres kardiovaskuläres Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko (3, 4, 12, 36, 37), wengleich auch wenige Studien keine derartige Risikohöherung ergaben (10, 18, 46).

### Hypothesen zur Pathophysiologie der Komorbidität

In den letzten Jahren konnte die biologische Psychiatrie eine Vielzahl neuer biochemischer, neuroendokrine, und neurophysiologischer Befunde hinzu gewinnen, die das Spektrum der Hypothesen zur Erklärung der beschriebenen Interaktion zwischen depressiven und kardiovaskulären Erkrankungen erweitert haben (Tab. 1). So wird ein genetischer Zusammenhang zwischen depressiven Erkrankungen und der koronaren Herzerkrankung diskutiert; ersten Ergebnissen zufolge sollen definierte Polymorphismen von den das Renin-Angiotensin-System und G-Protein-Untereinheiten (G $\beta$ 3) kodierenden Kandidatengenen einerseits das Risiko für einen Herzinfarkt, andererseits die Vulnerabilität für affektive Erkrankungen erhöhen (7). Das ACE-System ist an der Regula-

tion der Hypothalamus-Hypophysen-Achse beteiligt; G-Proteine sind in die Signaltransduktion auf zellulärer Ebene involviert. G $\beta$ 3-Proteineinheiten sind an der Vermittlung der vaskulären Gefäßreaktion auf hormonelle Stimuli (z.B. Angiotensin oder Noradrenalin) beteiligt (47). Somit offeriert diese Hypothese theoretisch die Möglichkeit der Verknüpfung zwischen neuroendokriner und vegetativer Regulation, die beide bei Depressiven im Vergleich zu Gesunden gestört sind (Tab. 1). Zusätzlich zum Noradrenalin wird auch dem Serotonin eine maßgebliche Bedeutung in der Pathobiochemie depressiver Störungen zugeschrieben. Auf der genetischen Ebene kommen wahrscheinlich den Serotonintransport regulierende Kandidatengene in Betracht, wobei definierte Polymorphismen dieser Transportergene gleichermaßen sowohl mit Herzerkrankungen (9) als auch mit Depressionen (49) assoziiert sind.

Mentaler Stress begünstigt das Auftreten myokardialer Ischämien und arrhythmogener Ereignisse bis hin zum plötzlichen Herztod (22, 30). Depressive Syndrome können als eine „chronische Stresserkrankung“ mit einer gesteigerten Aktivität der physiologischen, neuroendokrinen Stress-Systeme konzeptualisiert werden. Ein stabiler Be-

fund ist der Nachweis einer Hyperaktivität der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse bei Depressionen. In der Folge kommt es zu vermehrter Freisetzung von CRF, ACTH und Kortisol mit den bekannt schädlichen Auswirkungen auf den Organismus (z.B. Adipositas mit Erhöhung des viszeralen Fettanteils, Hyperlipidämie, Insulinresistenz, arterieller Hypertonus), welche das Risiko für Gefäßerkrankungen erhöhen. Parallel dazu findet sich bei depressiven Patienten eine Aktivierung des sympatho-adrenalen Systems. Oftmals wurden erhöhte Konzentrationen von Noradrenalin nachgewiesen, was mit entsprechenden, bei andauernder Wirkung im Ergebnis negativen Effekten auf das Herz-Kreislaufsystem, den Lipidstoffwechsel, die Vulnerabilität der Gefäßendothelien und die Thrombozytenaktivierung einhergeht (35). Darüber hinaus mag die Funktion der Thrombozyten selbst verändert sein; depressive Patienten zeigten im Vergleich zu Gesunden eine erhöhte Aktivierbarkeit von Thrombozyten, was in einer gesteigerten Reaktivität bzw. Aggregationsbereitschaft resultiert (26, 35). Bezüglich des Fettstoffwechsels depressiver Patienten wurde eine Erniedrigung des HDL-Cholesterin beschrieben (32). Neuere Studien fanden eine Erniedrigung der Konzentration der Omega-3-Fettsäuren bei depressiven Patienten und bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung, wobei hohe Konzentrationen von Omega-3-Fettsäuren das Risiko für einen plötzlichen Herztod vermindern sollen (42).

Eine weitere These zur Erklärung der Interaktion zwischen depressiven und kardiovaskulären Erkrankungen fokussiert auf Störungen der Funktion des autonomen Nervensystems (ANS, 39). Eine erhöhte sympathische Nervenaktivität bei Depressiven im Vergleich zu Gesunden wurde anhand erhöhter Konzentrationen von Noradrenalin und dessen Abbauprodukten nachgewiesen (25). Neurophysiologischer Studien haben ergeben, dass Störungen der ANS-Funktion bei Depressiven durch eine Erniedrigung der vagalen, eine Erhöhung der sympathi-

schen und /oder eine gestörte Interaktion der Modulation beider Äste des ANS gekennzeichnet sind (2). Dies mag erklären, warum depressive Patienten im Vergleich zu Gesunden eine höhere Herzfrequenz haben, ein Befund, der oftmals bestätigt wurde (1, 38). Eine hohe Ruhe-Herzfrequenz gilt als unabhängiger Prädiktor für eine erhöhte kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität (23). Klinische Studien konnten sowohl bei Probanden mit nicht näher bezeichneten, depressiven Syndromen (24, 28) als auch bei herzgesunden (1, 2) und herzkranken Patienten (43) mit einer schweren Depression übereinstimmend zeigen, dass eine inverse Korrelation besteht zwischen der klinischen Ausprägung depressiver Symptome und der kardiovagalen Modulation der Herzfrequenz; je schwerer die depressiven Symptome, desto geringer war die kardiovagale Modulation. Dem Vagotonus wird ein kardioprotektiver Effekt bezüglich des Auftretens arrhythmogener Ereignisse zugeschrieben (5). Umgekehrt soll eine Erniedrigung der vagalen Modulation die Schwelle für das Auftreten arrhythmogener Ereignisse senken (31, 50). Zusätzlich mag eine erhöhte sympathische Nervenaktivität die Entwicklung einer koronaren Herzerkrankung und das Auftreten kardialer Arrhythmien begünstigen (34, 41, 45). Somit erscheint es plausibel, Störungen der ANS-Funktion depressiver Patienten als einen pathophysiologisch relevanten Faktor für ihre im Vergleich zu psychisch Gesunden höhere kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität zu diskutieren.

Es gibt gute Argumente für einen kausalen Zusammenhang zwischen depressiven und kardiovaskulären Erkrankungen (Tab. 2). Wahrscheinlich handelte es sich bei der Interaktion zwischen diesen beiden Erkrankungen tatsächlich um ein multifaktorielles Geschehen; jeder der diskutierten Mechanismen entfaltet einzeln betrachtet vermutlich nur einen kleinen Effekt. Es ist jedoch gut vorstellbar, dass bei Vorliegen einer depressiven Erkrankung alle genannten Faktoren im Zusammenwirken die Entwicklung und Progre-

dienz kardiovaskulärer Komplikationen begünstigen, und zwar sowohl bei Patienten mit bereits klinisch manifesten Herz-Kreislauf-Erkrankungen als auch bei mit Ausnahme der psychischen Erkrankung zunächst somatisch Gesunden.

### **Bedeutung der Komorbidität für die klinische Praxis**

Depressive Störungen sind in der Folge nicht nur mit einer erheblichen Einbuße an Lebensqualität verbunden, sondern auch mit den daraus resultierenden, individuell und allgemein negativen, sozialen und wirtschaftlichen Konsequenzen. Allein deshalb schon sind die frühzeitige Diagnose einer begleitenden Depression und deren konsequente Behandlung zwingend notwendig. Neueren epidemiologischen Studien zufolge leidet etwa ein Fünftel der Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen gleichzeitig an einer schweren Depression. Das bedeutet, dass in einer kardiologischen Praxis, die durchschnittlich nur 30 Patienten am Tag versorgt, etwa 5–6 dieser Patienten an behandlungsbedürftigen Depressionen leiden. Auch wissen wir, dass die Depression schon heute eine der häufigsten psychischen Erkrankungen im Senium ist; z.B. wurden in der Berliner Altersstudie depressive Symptome bei über einem Viertel der Patienten nachgewiesen, wobei 9,1% der Patienten die DSM-III-R (Diagnostisches und statistisches Manual III; revidierte Fassung, 1987) Kriterien für depressive Störungen erfüllten (29). Zumeist sind multimorbide und polypharmakologisch behandelte Patienten betroffen.

Der überwiegende Teil älterer und multimorbider Patienten wird primär nicht von Psychiatern, sondern von Ärzten anderer Fachrichtungen, zumeist Allgemeinärzten oder Internisten, betreut. Statistisch gesehen wird eine Depression im Senium immer noch nur in etwa der Hälfte der Fälle korrekt diagnostiziert, und wiederum nur in der Hälfte dieser Fälle adäquat behandelt. Vor diesem Hintergrund scheint die Forderung nach einer engen Kooperation und Vernetzung zwischen Allgemeinärzten, Internisten, Kardiologen und psychiatrisch tätigen Arztgruppen allein schon unter dem Aspekt der Kostenprävention zwingend begründet. Zumindest bei der Behandlung von Patienten in fortgeschrittenem Lebensalter und von Patienten mit bereits manifesten kardiovaskulären Erkrankungen sollte ernsthaft diskutiert werden, psychiatrische Screening-Untersuchungen routinemäßig in das diagnostische Prozedere zu integrieren. In einem Krankenhaus obliegt diese Aufgabe idealerweise dem psychiatrischen Konsiliardienst. Eine kürzlich durchgeführte Untersuchung bestätigte, dass im Konsiliardienst größerer Kliniken überwiegend ältere und multimorbide Patienten vorgestellt wurden, wobei in den meisten Fällen allerdings nicht nur die Diagnose, sondern auch eine differenzierte, psychopharmakologische Therapie und flankierende, psychosoziale Betreuungsmaßnahmen nachgefragt wurden (48). Im ambulanten Bereich müssen die Rahmenbedingungen für eine solche, fächerübergreifende Kooperation und Vernetzung drin-

### **Tab. 2 Argumente für einen kausalen Zusammenhang zwischen Depression und koronarer Herzerkrankung**

- Depression ist ein hoher Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen
- Das Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen ist abhängig vom Schweregrad der Depression (Risiko bei schweren Depressionen, sog. „Major Depression“, größer als bei einzelnen depressiven Symptomen allein)
- Gesicherter zeitlicher Zusammenhang der Ereignisse Depression und kardiovaskuläre Erkrankung
- Weitgehend konsistente Befunde epidemiologischer Studien (unabhängig von der untersuchten Population)
- Es existieren plausible Thesen über eine pathophysiologische Interaktion der beiden Erkrankungen

gend geschaffen werden. Weitere Studien sind erforderlich, um für diesen Zweck geeignete psychiatrische Screeningtests auszuwählen und deren Praktikabilität im Praxisalltag und ihren Stellenwert in der Diagnostik zu evaluieren.

Nach vorliegenden Daten sollen depressive Erkrankungen auch bei Gesunden die kardiovaskuläre Morbidität und bei Patienten mit bereits manifesten kardiovaskulären Erkrankungen deren Mortalität signifikant erhöhen. Zumindest aber gelten depressive Erkrankungen als prognostisch ungünstiger Faktor für den weiteren Krankheitsverlauf, so z.B. nach einem stattgehabten Myokardinfarkt. Umgekehrt ergibt sich daraus die wichtige Frage, ob eine frühzeitige und adäquate Behandlung einer begleitenden Depression die Prognose von Patienten mit bestehender Herz-Kreislauf-Erkrankung verbessern kann. In Anbetracht der nur spärlichen Datenlage steht eine schlüssige Beantwortung dieser Frage leider aus; vielmehr besteht hier zukünftig noch erheblicher Forschungsbedarf. Kürzlich wurden in einer aufwändigen Studie 2481 Patienten mit einer schweren oder leichten Depression (diagnostiziert nach DSM-IV-Kriterien) innerhalb von 28 Tagen nach einem stattgehabten Myokardinfarkt randomisiert entweder im Rahmen der üblichen klinischen Routine oder mit antidepressiver Verhaltenstherapie (bei stark ausgeprägten depressiven Symptomen zusätzlich mit einem Serotonin-Rückaufnahme-Hemmer) behandelt. Innerhalb einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 29 Monaten ergaben sich keine signifikanten Unterschiede in der Häufigkeit kardiovaskulärer Komplikationen bzw. Folgeereignisse (z.B. Tod oder Re-Infarkt) zwischen den beiden Therapiegruppen (44). Überraschend war der prozentuale Anteil komplikationsfreier Verläufe auch in der klinischen Routinegruppe bemerkenswert hoch (75,9% vs. 75,8% in der Interventionsgruppe), wobei die Ursachen dafür nicht eindeutig zu identifizieren waren, somit also auch systematische Fehler nicht ausgeschlossen werden konnten.

#### ■ Fazit

Obwohl sich schon vor Jahrzehnten Hinweise für eine signifikante Komorbidität zwischen depressiven und kardiovaskulären Erkrankungen ergaben, wurde einer möglichen Interaktion zwischen diesen beiden Erkrankungen erst in jüngster Zeit vermehrt wissenschaftliche und klinische Beachtung zuteil. Im Zuge der modernen biologischen Psychiatrieforschung ergaben sich zahlreiche neue Befunde, die einen multikausalen Zusammenhang einschließlich genetischer, endokriner, autonom-nervaler und metabolischer Interaktionen zwischen beiden Erkrankungen wahrscheinlich machen. Etwa 20–25% der Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen leiden an Depressionen. Häufig sind ältere und multimorbide Patienten betroffen, die primär nicht von Psychiatern, sondern von Ärzten anderer Fachrichtungen betreut werden. Depressive Erkrankungen sind ein unabhängiger Risikofaktor für eine höhere kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität. Vor diesem Hintergrund sollte der klinisch tätige Arzt dieses Problem reflektieren, und bei seinen Patienten an eine klinisch manifeste oder latente Komorbidität der beiden Erkrankungen denken. Für eine rationale Diagnostik und Therapie erscheint insbesondere in der ambulanten Versorgung eine engmaschige Vernetzung zwischen Kardiologen oder anderweitig tätigen Internisten, Allgemeinärzten und Psychiatern dringend erforderlich.

#### Comorbidity between cardiovascular diseases and depression

*Some 20–25% of all patients with cardiovascular diseases simultaneously suffer from depression. Depressive diseases increase the cardiovascular morbidity and mortality risk. There is much evidence for a multicausal interaction between depressive and cardiovascular diseases; apart from genetic factors, endocrine, neurocardiological, metabolic and behavioural factors are under discussion. Although depression is found disproportionately often in the elderly and multimorbid patient, it is correctly*

*diagnosed in only about one-half of these patients, and even when correctly diagnosed, is usually inadequately treated. Most of these patients are under the care not of psychiatrists, but other specialists. In light of the significant interaction between depressive and cardiovascular diseases, close cooperation of all the physicians involved in the management process is urgently mandated, not least for economic reasons to avoid follow-up costs.*

#### Key Words:

depression – cardiovascular disease – affective illness

#### Literatur

1. Agelink MW, Boz C, Ullrich H, Andrich J. Relationship between major depression and heart rate variability: clinical consequences and implications for antidepressive treatment. *Psychiatry Res* 2002; 113: 139–149
2. Agelink MW, Majewski T, Wurthmann C et al. Autonomic neurocardiac function in patients with major depression and effects of antidepressive treatment with nefazodone. *J Affect Dis* 2001; 62: 187–198
3. Anda R, Williamson D, Jones D et al. Depressed affect, hopelessness, and the risk of ischemic heart disease in a cohort of US adults. *Epidemiology* 1993; 4: 285–294
4. Barefoot JC, Schroll M. Symptoms of depression, acute myocardial infarction, and total mortality in a community sample. *Circulation* 1996; 93: 1976–1980
5. Ben-David J, Zipes DP. Autonomic neural modulation of cardiac rhythm: Part I. Basic concepts. *Modern Concepts of Cardiovascular Disease* 1988; 57: 41–46
6. Blumenthal JA, Williams RS, Wallace AG, Williams RB, Needles TL. Physiological and psychological variables predict compliance to prescribed exercise therapy in patients recovering from myocardial infarction. *Psychosom Med* 1982; 44: 519–527
7. Bondy B, Baghai TC, Zill P et al. Combined action of the ACE D- and the G-protein beta-3-T-allele in major depression: a possible link to cardiovascular disease? *Mol Psychiatry* 2002; 7: 1120–1126
8. Carney RM, Rich MW, teVelde A, Saini J, Clark K, Jaffe AS. Major depressive disorder in coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1987; 60: 1273–1275
9. Comings DE, McMurray JP, Gonzales N, Ferry L, Peters WR. Association of the serotonin transporter gene with serum cholesterol levels and heart disease. *Mol Genet Metab* 1999; 67: 248–253
10. Coryell W, Turvey C, Leon A et al. Persistence of depressive symptoms and cardiovascular death among patients with affective disorder. *Psychosom Med* 1999; 61: 755–761
11. Davidson K, Jonas BS, Dixon E, Markowitz JH. Do depression symptoms predict early hypertension – incidence in young



- adults in the CARDIA study. *Arch Intern Med* 2000; 160: 1495–1500
12. Everson SA, Goldberg DE, Kaplan GA, Cohen RD, Pukkala E, Tuomilehto J, Salonen JT. Hopelessness and risk of mortality and incidence of myocardial infarction and cancer. *Psychosom Med* 1996; 58: 113–121
  13. Ferketich AK, Schwartzbaum JA, Frid DJ, Moeschberger ML. Depression as an antecedent to heart disease among women and men in the NHANES I study. *Arch Intern Med* 2000; 160: 1261–1268
  14. Ford DE, Mead LA, Chang PP, Cooper-Patrick L, Wang NY, Klag MJ. Depression is a risk factor for coronary artery disease in men. *Arch Intern Med* 1998; 158: 1422–1426
  15. Frasure-Smith N, Lesperance F, Talajic M. Depression and 18-month prognosis after myocardial infarction. *Circulation* 1995; 91: 999–1005
  16. Frasure-Smith N, Lesperance F, Talajic M. Depression following myocardial infarction: impact on 6-month survival. *JAMA* 1993; 270: 1819–1861
  17. Glassman AH, Shapiro PA. Depression and the course of coronary artery disease. *Am J Psychiatr* 1998; 155: 4–11
  18. Goldberg EL, Comstock GW, Hornstra RK. Depressed mood and subsequent physical illness. *Am J Psychiatr* 1979; 136: 530–534
  19. Hayward C. Psychiatric illness and cardiovascular disease risk. *Epidemiol Rev* 1995; 17: 129–138
  20. Herrmann C, Brand-Driehorts S, Buss U, Rürger U. Effects of anxiety and depression on 5-year mortality in 5057 patients referred for exercise testing. *J Psychosom Res* 2000; 48: 455–462
  21. Heßlinger B, Härter M, Barth J et al. Komorbidität von depressiven Störungen und kardiovaskulären Erkrankungen. *Nervenarzt* 2002; 73: 205–218
  22. Jiang W, Babyak M, Krantz DS et al. Mental stress-induced myocardial ischemia and cardiac events. *JAMA* 1996; 275: 1651–1656
  23. Kannel WB, Kannel C, Paffenbarger RS, Cupples LA. Heart rate and cardiovascular mortality: The Framingham Study. *Am Heart J* 1987; 113: 1489–1494
  24. Kittayaphong R, Cascio WE, Light KC et al. Heart rate variability in patients with coronary artery disease: Differences in patients with higher and lower depression scores. *Psychosom Med* 1997; 59: 231–235
  25. Lake CR, Pickar D, Ziegler MG, Lipper S, Slater S, Murphy DL. High plasma norepinephrine levels in patients with major affective disorder. *Am J Psychiatry* 1982; 139: 1315–1318
  26. Lederbogen F, Gilles M, Maras A et al. Increased platelet aggregability in major depression. *Psychiatry Res* 2001; 102: 255–261
  27. Lesperance F, Frasure-Smith N, Juneau M, Theroux P. Depression and 1-year prognosis in unstable angina. *Arch Intern Med* 2000; 160: 1354–1360
  28. Light KC, Kothandapani RV, Allen MT. Enhanced cardiovascular and catecholamine responses in women with depressive symptoms. *Int J Psychophysiol* 1998; 28: 157–166
  29. Linden M, Kurtz G, Baltes MM et al. Depression in the very elderly. *Nervenarzt* 1998; 69: 27–37
  30. Lown B, Verrier RL, Rabinowitz SH. Neural and psychologic mechanisms and the problem of sudden cardiac death. *Am J Cardiol* 1977; 39: 890–902
  31. Lown B, Verrier RL. Neural activity and ventricular fibrillation. *N Engl J Med* 1976; 294: 1165–1170
  32. Maes M, Smith R, Christophe A et al. Lower serum high-density lipoprotein cholesterol (HDL) in major depression and in depressed men with serious suicidal attempts: relationship with immune-inflammatory markers. *Acta Psychiatr Scand* 1997; 95: 212–221
  33. Malzberg B. Mortality among patients with in involution melancholia. *Am J Psychiatr* 1937; 93: 1231–1238
  34. Meredith IT, Broughton A, Jennings GL, Esler MD. Evidence of a selective increase in cardiac sympathetic activity in patients with sustained ventricular arrhythmias. *N Engl J Med* 1991; 325: 618–624
  35. Musselman DL, Evans DL, Nemeroff CB. The relationship of depression to cardiovascular disease. Epidemiology, biology and treatment. *Arch Gen Psychiatr* 1998; 55: 580–592
  36. Penninx BWJH, Beckman ATF, Honig A et al. Depression and cardiac mortality. *Arch Gen Psychiatr* 1991; 58: 221–227
  37. Pratt LA, Ford DE, Crum RM, Armenian HK, Gallo J, Eaton WW. Depression, psychotropic medication and risk of myocardial infarction. *Circulation* 1996; 94: 3123–3129
  38. Rechlin T, Weis M, Spitzer A, Kaschka WP. Are affective disorders associated with alterations of heart rate variability? *J Affect Dis* 1994; 32: 271–275
  39. Roose SP, Yeragani V. Antidepressants and mortality in depressed patients with concomitant illness. *Eur Neuropsychopharmacol* 2002; 12 (Suppl 3): S162
  40. Schleifer SJ, Macari-Hinson MM, Coyle DA et al. The nature and course of depression following myocardial infarction. *Arch Intern Med* 1989; 149: 1785–1789
  41. Schwartz PJ, La Rovere MT, Vanoli E. Autonomic nervous system and sudden cardiac death. Experimental basis and clinical observations for post myocardial infarction risk stratification. *Circulation* 1992; 85 (Suppl 1): 177–191
  42. Severus WE, Littman AB, Stoll AL. Omega-3 fatty acids, homocysteine, and increased risk of cardiovascular mortality in major depressive disorder. *Harv Rev Psychiatry* 2001; 9: 280–293
  43. Stein PK, Carney RM, Freedland KE et al. Severe depression is associated with markedly reduced heart rate variability in patients with stable coronary heart disease. *J Psychosom Res* 2000; 48: 493–500
  44. Berkman LF, Blumenthal J, Burg M et al. Study Group Of Enhancing Recovery In Coronary Heart Disease Patients. Effects of treating depression and low perceived social support on clinical events after myocardial infarction: the Enhancing Recovery in Coronary Heart Disease Patients (ENRICHD) Randomized Trial. *JAMA* 2003; 289: 3106–3116
  45. Verrier RL, Calvert A, Lown B. Effect of posterior hypothalamic stimulation on ventricular fibrillation threshold. *Am J Physiol* 1975; 228: 923–927
  46. Vogt T, Pope C, Mullooly J, Hollis J. Mental health status as a predictor of morbidity and mortality: a 15-year follow-up of members of a health maintenance organization. *Am J Public Health* 1994; 84: 227–231
  47. Wenzel RR, Siffert W, Bruck H, Philipp T, Schafers RF. Enhanced vasoconstriction to endothelin-1, angiotensin II and noradrenaline in carriers of the GNB3 825T allele in the skin microcirculation. *Pharmacogenetics* 2002; 12: 489–495
  48. Wetterling T, Junghanns K. Gerontopsychiatrischer Konsiliardienst. *Psychiatr Prax* 2002; 29: 311–314
  49. Whyte EM, Pollock BG, Wagner WR et al. Influence of serotonin transporter promoter region polymorphism on platelet activation in geriatric depression. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 2074–2076
  50. Zaza A, Schwartz PJ. Role of the autonomic nervous system in the genesis of early ischemic arrhythmias. *J Cardiovasc Pharmacol* 1985; 7 (Suppl): S8–S12

**Nachdruck aus DMW 13/04  
mit freundlicher Genehmigung  
des Verlages**

**Korrespondenzadresse:**

Dr. Marcus W. Agelink  
Institut für Biologische Psychiatrie und  
Klinik für Psychiatrie, Psychotherapie und  
Psychosomatik  
Evangelische Kliniken Gelsenkirchen  
Ruhr Universität Bochum  
45879 Gelsenkirchen