

Diplomarbeit

**Zusammenhang zwischen kardiovaskulären  
Erkrankungen und depressiven Störungen**  
- Übersicht der Vermittlungsmechanismen

eingereicht von

**Nina Maria Hornof**

Mat.Nr.: 0433538

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktorin der gesamten Heilkunde**  
**(Dr. med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt an der

**Universitätsklinik für Psychiatrie**

unter der Anleitung von den Betreuern

Univ.-Prof. Dr. Dr. Hans-Peter Kapfhammer

Univ.-Prof. Dr. Dr. Johann Fabisch

## **I. Eidesstattliche Erklärung**

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwende habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 04.03.2011

*Werner Stangl*

Anmerkung: Es wurde in dieser Diplomarbeit aufgrund der besseren Lesbarkeit auf eine geschlechterspezifische Differenzierung verzichtet. Die verwendeten maskulinen Begriffe beziehen sich gleichermaßen auf männliche und weibliche Personen.

## **II. Danksagung**

An dieser Stelle möchte ich all jenen danken, die mich bei der Erstellung dieser Diplomarbeit unterstützt haben.

Besonders möchte ich meinen beiden Diplomarbeitsbetreuern, Herrn Univ. Prof. Dr. Dr. Hans-Peter Kapfhammer und Univ.-Prof. Dr. Dr. Johann Fabisch, meinen Dank aussprechen, die mir die Möglichkeit eröffneten, meine Diplomarbeit bei Ihnen zu verfassen und bedanke mich für die professionelle Betreuung.

Außerdem danke ich meinen Eltern ganz herzlich, die mir das Medizinstudium überhaupt erst ermöglicht haben und die mich während meiner ganzen Studienzeit unterstützten.

Auch meinem Bruder und meinem Lebenspartner gebührt mein herzlicher Dank, da sie mich immer motivierten und jederzeit verständnisvoll für mich da waren.

### III. Inhaltsverzeichnis

1. EINLEITUNG.....	13
1.1 Epidemiologie.....	13
1.2 Die psychosozialen Risikofaktoren der KHK.....	18
1. Negative Emotionen.....	19
a. depressive Symptomatik.....	19
b. Angst.....	21
c. Ärger.....	21
2. Persönlichkeits- und Verhaltensmerkmale.....	22
a. Typ-A-Verhaltensmuster.....	22
b. Negative Affektivität.....	23
3. Stress.....	23
a. akuter Stress.....	23
b. chronischer Stress.....	24
4. Soziale Isolation.....	25
5. Niedriger sozioökonomischer Status.....	25
1.3 Depression nach einer Herzerkrankung.....	26
1.4 Trauma und Krankheitsbewältigung.....	27
2. METHODE.....	29
3. ERGEBNISSE.....	31
3.1 Depression und inflammatorische Marker.....	31
- Depression und Cytokine.....	33
3.2 Depression und Herzratenvariabilität.....	34
3.3 Depression und Blutplättchen-Aktivität.....	35
- Psychophysiologie der Blutgerinnung.....	41
3.4 Depression und endotheliale Funktion.....	42
3.5 Depression und Atherosklerose.....	46
3.6 Depression und Persönlichkeit.....	51

3.7 Depression und Stress.....	53
a. Stresssysteme.....	53
b. Psychophysiologie der Stressreaktion.....	57
c. Krankheitsbewältigung.....	58
3.8 Post-Myokard-Stadium.....	62
4. DISKUSSION.....	64
5. LITERATURVERZEICHNIS.....	68

## IV. Abkürzungsverzeichnis

KHK	Koronare Herzkrankheit
SAM-Achse	sympatho-adrenomedulläre Achse
VLDL	Very Low Density Lipoprotein
HPA-Achse	Hypothalamus-Hypophysen-Adrenokortex-Achse
LDL	Low Density Lipoprotein
CRP	C-reaktives Protein
IL	Interleukin
INF-alpha	Interferon-alpha
CRH	Corticotropin-Releasing-Hormon
SSRI	Selektive Serotonin Reuptake Inhibitoren
GPIIa/IIIb	Glykoprotein IIa/IIIb
BMI	Body Mass Index
TAT	Thrombin-Antithrombin-Komplexen
vWF	von Willebrand Faktor
tPA	Tissue plasminogen activator
AVP	Arginin-Vasopressin
ACTH	Adrenokortikotropes Hormon
NNR	Nebennierenrinde

## **V. Abbildungsverzeichnis**

Abb.1: Interaktion von Angst/Depression und koronarer Herzkrankheit

Abb.2: Darstellung des Bewältigungsvorganges

Abb.3: Zusammenhänge zwischen akutem Stress, sympathischer Aktivierung und Reaktionen im kardiovaskulären Organsystem

Abb.4: Das transaktionale Stress-Modell von Lazarus

Abb.5: Psychische Verarbeitung einer schweren oder chronischen Krankheit – normaler Verlauf

Abb.6: Psychische Verarbeitung einer schweren oder chronischen Krankheit – pathologischer Verlauf

## **VI. Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1: Mortalitätsrate der Herz-Kreislaufkrankungen nach verschiedenen Merkmalen von 1997 bis 2008

Tabelle 2: Häufigkeit von Depression bei körperlichen Erkrankungen

Tabelle 3: Psychophysiologische Mediatoren der Streßwirkung auf die Entwicklung einer koronaren Herzkrankheit

Tabelle 4: Biochemische und physiologische Faktoren und deren Zusammenhang mit Depressivität

Tabelle 5: Forschungsstand bezüglich der Thrombozytenaktivität bei Depression laut Bruce et al. (2005, Seite 35)

Tabelle 6: Veränderung der Blutgerinnung unter akutem und chronischem Stress

Tabelle 7: Multiple Verbindungen zwischen Depression, kardiovaskulären Risikofaktoren und Arten der koronaren Arterienerkrankung bei 292 Teilnehmer mit Brustschmerzen

Tabelle 8: Ausgewählte inflammatorische Marker, Kennwerte der endothelialen Funktion und Herzraten-Variabilität bei depressiven Zustandsbild

Tabelle 9: Charakteristische Merkmale der Studienprobanden

Tabelle 10: Zusammenhang zwischen verschiedenen extrakoronaren Mittelwerten einer Atherosklerose und einer Depression in Odds Ratio ausgedrückt

Tabelle 11: Zusammenhang zwischen koronarer Verkalkung und Depression in Odds Ratio

Tabelle 12: Kardiovaskuläre Veränderungen bei Patienten mit einer Depression

Tabelle 13: Zustände, die mit erhöhter oder verminderter Aktivität der HPA-Achse einhergehen, und ihr Einfluss auf immunvermittelte Entzündungsprozesse

Tabelle 14: Vergleich der Kategorien von Lebensereignissen mit Patienten mit akuter koronarer Herzkrankheit und der Kontrollgruppe

Tabelle 15: Depression und Blutplättchen-Aktivität

Tabelle 16: Depression und endotheliale Funktion

Tabelle 17: Depression und Atherosklerose

Tabelle 18: Depression und Persönlichkeit

## VII. Zusammenfassung

**EINLEITUNG:** Über 20% der Patienten mit einer KHK, die, wie es Rudolf et al. (2008, S. 251) erwähnt, heute zu den wichtigsten Erkrankungen der Psychokardiologie zählt, weisen laut Schüßler et al. (2008, S. 356) eine Depression auf. Verschiedene Risikofaktoren führen durch unterschiedliche pathophysiologische Mechanismen zur Entstehung der KHK (Uexküll et al. 2003, S. 864). Zu diesen zählen neben den somatischen und verhaltensbezogenen auch psychosoziale, die sehr starke Bedeutung in der Psychosomatik haben. Die erhöhte Komorbidität von Depression und koronarer Herzkrankung hat enorme biopsychosoziale Folgen (Schüßler et al. 2008, S. 362).

**METHODE:** Die in dieser Arbeit verwendete Methode ist eine Literaturrecherche. Hierzu wurde nach relevante Literatur in der Datenbanken „high wire“, sowie über die Suchmaschinen „ovid“, „medpilot“ und „pubmed“ gesucht.

**ERGEBNISSE:** In diesem Zusammenhang konnten mehrere Wirkmechanismen aufgefunden gemacht werden: So können Stressfaktoren, wie eine Depression oder eine koronare Herzkrankheit, laut Pasic et al (2003, S. 185), die Aktivität des Immunsystems verändern. Erhöhte CRP-Werte und eine gesteigerte Produktion an Interleukinen konnten, wie beispielsweise in Pasic et al. (2003, S. 185) beschrieben, bei einer Depressivität nachgewiesen werden. Auch gibt es eine Korrelation mit der endothelialen Funktion, die bei Depressiven vermindert ist und durch erhöhte Entzündungswerte negativ beeinflusst wird (Lavoie et al. 2010, S.20). Bezüglich der Blutplättchenaktivität konnte, wie unter anderem von Ziegelstein et al. (2007, S.1366) beschrieben, bei Depressiven eine erhöhte Thrombozytenaktivität und -sekretion, sowie eine erhöhte Anzahl an GPIIa/IIIb und des Thrombozytenfaktors 4 nachgewiesen werden. Weitere Zusammenhänge gibt es laut Tiemeier et al. (2004, Seite 373f) zwischen einer depressiven Störungen und der Intima-Media-Dicke, sowie mit Stress. Hier kam man zu dem Ergebnis, dass eine Depression eine Überaktivität der Stresssysteme verursacht und so einen typischen Risikofaktor für eine KHK darstellt (Lederbogen et al. 2005, Seite 95).

**DISKUSSION:** Die meisten Untersuchungen zu psychosozialen Aspekten kardialer Erkrankungen beschränken sich hauptsächlich auf männliche Patienten. Laut Büchner et al. (2005, S. 416) können diese Befunde nicht ohne weiters auf Frauen übertragen werden. Weiters hat sich die Anzahl der Studien im Vergleich zu den Jahren davor signifikant gesteigert.

## VIII. Abstract

**INTRODUCTION:** More than 20% of the patients with a coronary heart disease which counts today to the most important illnesses of the psychocardiology, so it is described like Rudolf et al. (2008, page 251), show a depression (Schübler et al. 2008, page 356). Different risk factors lead according to Uexküll et al. (2003, page 864) by different pathophysiological mechanisms for the emergence of the coronary heart disease. To these, there belongs beside somatic and behaviour-related also psychosocial ones, which have a very strong meaning in the psychosomatics. The increased comorbidity of depression and coronary heart disease has according to Schüssler et al. (2008, page 362) enormous biopsychosocial consequences.

**METHOD:** The used method in this work was the literature review.

For this, it was searched for relevant literature in the data banks "high wire", as well as in the searching machines "ovid", "medpilot" and "pubmed".

**RESULTS:** In this context several mechanism of action occurred: So stress factors, like a depression or coronary heart disease, according Pasic et al. (2003, page 185), can change the activity of the immune system. Increased CRP values and an increased production of interleukines could be found at a depressiveness, so it is for example described in Pasic et al. (2003, page 185).

Also there is a correlation with the endothelial function, which is decreased in depressive ones and is negatively affected by increased inflammatory markers (Lavoie et al. 2010, page 20). In term of the platelet activity, e.g. Ziegelstein et al. (2007, page 1366), depressive ones had an increased platelet activity and secretion of platelets, as well as increased numbers of GPIIa/IIIb and the platelet factor 4. Tiemeier et al. (2004, page 373f) says, that there is a further connection between depressive disorders and the intima-media thickness, as well as with stress. In order to stress, there is an evidence that depression causes an overactivity of the stress systems and represents so a typical risk factor for a coronary heart disease (Lederbogen et al. 2005, page 95).

**DISCUSSION:** Most investigations to psychosocial aspects of cardiac diseases are limited mainly to male patients. According to Büchner et al. (2005, page 416) these findings can't be transferred without further studies to women. Furthermore the number of studies increased significantly in the last years.

# 1. EINLEITUNG

Bereits im Altertum beschäftigten sich die Menschen laut Rudolf et al. (2008, Seite 251) mit der psychischen Einwirkung auf das Herz. Es wurde festgehalten, dass ein griechischer Arzt namens Erasistratos, der als einer der Väter der antiken Medizin beschrieben wurde, den Kronprinzen Antiochus heilen konnte, indem er die Ursache für seine Herzerkrankung erkannte. Antiochus verliebte sich in die Prinzessin Stratonike, die jedoch seinem Vater zur Frau gegeben wurde und litt seither an einer unerklärlichen Herzkrankheit. Diese wurde geheilt, als Erasistratos den Zusammenhang zwischen Emotionen und Herz erkannte und daraufhin überlies der König dem Sohn seine geliebte Stratonike.

Auch laut Ahrens et al. (2002, Seite 425) wird berichtet, dass das Herz seit jeher als seelisches Ausdrucksorgan bekannt ist und negative Emotionen bzw. depressive Störungen Auswirkung auf das kardiovaskuläre System zeigen und dadurch eine Herzerkrankung entstehen kann.

So entstanden Ausdrücke wie „das bricht mir das Herz“ (Ahrens et al. 2002, Seite 425) oder „das Herz schlägt mir bis zum Halse“ (Ahrens et al. 2002, Seite 425).

Es gibt also, laut Schüßler et al. (2008, Seite 355), eine Komorbidität von Depression/Angst und körperlichen Erkrankungen wie die koronare Herzkrankheit. Am Anfang der Forschung im Bereich der Psychosomatik beschäftigte man sich mit Persönlichkeitsstilen und Belastungsfaktoren bei körperlichen Erkrankungen, wobei zur Zeit Angsterkrankungen und depressive Störungen bei chronisch körperlichen Erkrankungen im Mittelpunkt stehen.

Weiters steht auch laut Schüßler et al. (2005, Seite 128f) fest, dass eine bestehende Herzerkrankung häufig zu einer Depression führen kann.

## 1.1 Epidemiologie

Mehr als 20% der Patienten mit einer koronaren Herzerkrankung weisen eine Depression oder Angsterkrankung auf und somit ist die Prävalenz dieser Depression bzw.

Angsterkrankung, wie laut Schüßler et al. (2008, Seite 356) zusammengefasst, deutlich erhöht als in der Allgemeinbevölkerung.

Nach Rudolf et al. (2008, Seite 251) zählt die KHK heute zu der am stärksten charakterisierten psychosomatischen Erkrankung und zu den Wichtigsten in der Psychokardiologie.

Statistik Austria (2009) berichtet, dass Herz-Kreislaufkrankungen für die größte Gruppe an Todesfällen verantwortlich sind und verwitwete Menschen die höchste Mortalitätsrate aufweisen.

Tabelle 1: Mortalitätsrate der Herz-Kreislauferkrankungen nach verschiedenen Merkmalen von 1997 bis 2008

**An Herz-Kreislauferkrankungen (ICD-Codes: I00-199) Gestorbene nach verschiedenen Merkmalen seit 1997**

Merkmale	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008
<b>Insgesamt</b>	<b>42.991</b>	<b>42.544</b>	<b>42.111</b>	<b>40.111</b>	<b>38.385</b>	<b>36.906</b>	<b>34.914</b>	<b>32.486</b>	<b>32.636</b>	<b>32.489</b>	<b>32.864</b>	<b>32.294</b>
<b>Alter</b>												
unter 1 Jahr	-	3	1	8	10	-	-	3	1	4	1	-
1 - 4 Jahre	6	10	3	1	1	-	-	1	3	4	1	4
5 - 14 Jahre	7	11	11	7	9	-	3	4	7	3	1	1
15 - 24 Jahre	33	31	31	31	37	30	16	18	15	18	17	20
25 - 34 Jahre	95	107	91	84	102	75	49	41	38	53	43	33
35 - 44 Jahre	355	366	414	350	335	297	235	211	215	208	221	182
45 - 54 Jahre	1.154	1.070	973	1.014	996	792	712	614	663	608	660	639
55 - 64 Jahre	2.641	2.542	2.606	2.326	2.273	2.009	1.839	1.661	1.672	1.571	1.541	1.473
65 - 74 Jahre	7.614	7.191	6.881	6.139	5.604	4.999	4.452	3.998	3.953	3.874	3.779	3.528
75 - 84 Jahre	14.218	13.804	13.240	12.793	12.534	12.825	12.641	12.151	12.189	11.807	11.645	10.925
85 Jahre und älter	16.868	17.409	17.860	17.358	16.484	15.879	14.967	13.784	13.880	14.339	14.955	15.489
<b>Geschlecht</b>												
Männer	17.968	17.586	17.093	16.259	15.518	14.783	13.653	12.946	13.048	13.170	13.398	13.129
Frauen	25.023	24.958	25.018	23.852	22.867	22.123	21.261	19.540	19.588	19.319	19.466	19.165
<b>Geburtsland</b>												
Österreich	37.702	37.310	37.090	35.410	33.927	32.622	30.781	28.575	28.683	28.722	28.793	28.454
Ausland	5.289	5.234	5.021	4.701	4.458	4.284	4.133	3.911	3.953	3.767	4.071	3.840
<b>Staatsangehörigkeit</b>												
Österreich	42.200	41.791	41.364	39.450	37.766	36.222	34.245	31.833	32.004	31.891	32.214	31.895
Ausland	791	753	747	661	619	684	669	653	632	598	650	399
<b>Bundesland</b>												
Burgenland	1.737	1.675	1.660	1.527	1.442	1.494	1.401	1.251	1.299	1.267	1.355	1.343
Kärnten	2.704	2.708	2.645	2.618	2.415	2.491	2.206	2.197	2.360	2.267	2.257	2.241
Niederösterreich	9.069	8.905	8.707	8.534	7.935	7.765	7.184	6.540	6.613	6.491	6.718	6.448
Oberösterreich	6.443	6.571	6.507	6.093	5.885	5.753	5.634	5.165	5.193	5.233	5.319	5.291
Salzburg	2.099	2.106	2.148	2.077	2.057	1.986	1.992	1.770	1.745	1.825	1.762	1.730
Steiermark	6.515	6.419	6.461	6.085	5.780	5.432	5.245	5.134	4.937	5.028	5.051	5.141
Tirol	2.696	2.620	2.601	2.534	2.485	2.275	2.185	2.086	2.047	2.053	2.050	2.075
Vorarlberg	1.259	1.339	1.290	1.215	1.213	1.105	1.136	1.016	1.009	1.056	1.065	1.009
Wien	10.469	10.201	10.092	9.428	9.173	8.605	7.931	7.327	7.433	7.269	7.287	7.016
<b>Obduktionen</b>												
klinisch	-	-	-	-	-	-	-	5.762	5.444	5.211	5.107	4.901
sanitätsbehördlich	-	-	-	-	-	-	-	1.215	1.334	1.286	976	524
gerichtlich	-	-	-	-	-	-	-	273	281	313	225	259
ja	11.032	10.851	10.484	9.729	9.276	8.507	7.898	-	-	-	-	-
nein	31.945	31.688	31.627	30.382	29.109	28.399	27.016	25.236	25.577	25.679	26.556	26.610
unbekannt	14	5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>Ort des Todes</b>												
in Krankenanstalten	22.164	21.674	21.364	20.387	19.370	18.524	17.672	16.254	16.273	15.907	16.058	15.840
außerhalb von Krankenanstalten	20.827	20.870	20.747	19.724	19.015	18.382	17.242	16.232	16.363	16.582	16.806	16.454
<b>Familienstand</b>												
ledig	4.257	4.394	4.329	4.009	3.792	3.865	3.591	3.390	3.334	3.320	3.312	3.182
verheiratet	14.315	14.018	13.750	12.997	12.313	11.611	10.863	10.237	10.240	10.351	10.428	10.130
verwitwet	21.770	21.481	21.350	20.417	19.751	19.086	18.253	16.815	16.868	16.605	16.838	16.697
geschieden	2.649	2.651	2.682	2.688	2.529	2.344	2.207	2.044	2.194	2.213	2.286	2.285

Q: STATISTIK AUSTRIA, Todesursachenstatistik. Erstellt am 16.06.2009.

(Statistik Austria 2009)

Auch depressive Erkrankungen, wie von Initiative Arznei & Vernunft (2006, Seite 4) berichtet wird, zählen weltweit zu den am häufigsten vorkommenden Erkrankungen und

man konnte erkennen, dass depressive Störungen die Entstehung einer KHK begünstigen und den Verlauf verschlechtern können.

Die Prävalenz von Patienten mit einer Herzerkrankung, die auch an einer Depression leiden, liegt laut Rudisch et al. (2003, Seite 228) zwischen 17 und 27%.

Tabelle 2: Häufigkeit von Depression bei körperlichen Erkrankungen

Chronischer Schmerz	15–50 % (Tunks et al. 2008)
COPD	10–50 % (Ng 2007)
Diabetes mellitus Typ 2	11–15 % (Anderson et al. 2001)
Herzerkrankungen	17–27 % (Rudish und Nemeroff 2003)
HIV-Infektion	5–23 % (Atkinson et al. 1988)
Krebserkrankungen	4–50 %, im Mittel 24 % (Evans et al. 2005)
IFN- $\alpha$ Behandlung	20–50 % (Raison et al. 2005)

(Schübler et al. 2008, Seite 361)

Es ist zu erkennen, dass, bezogen auf die Risikofaktoren, den weiteren Verlauf und die Behandlung der KHK, neben den somatischen und verhaltensbezogenen Faktoren, immer mehr psychosoziale Faktoren aufeinander einwirken. Ein Modell einer Bio-Psycho-Soziodynamik entsteht, in dem sich diese Faktoren beeinflussen.

Diese Komorbidität zwischen Depression und koronarer Herzerkrankung ist für die weiteren Therapiemaßnahmen und die Prognose äußerst relevant und so gibt es nach Schübler et al. (2008, Seite 356f) mehrere Entstehungsmuster, da der Zusammenhang zwischen diesen beiden Erkrankungen multifaktoriell bedingt ist.

1. Aufgrund der organischen Auswirkung kann die koronare Herzerkrankung das Auftreten von Depression und Angst begünstigen. Die KHK wird als chronisch-inflammatorischer Prozess angesehen, der zu neuropsychiatrischen Veränderungen und schlussendlich zu einer Depression führen kann. Auch bei den Medikamenten, die zur Behandlung der KHK eingesetzt werden, sind depressiogene Nebenwirkungen bekannt.

2. Angst und Depression, sowie ihre biologischen Auswirkungen können die Entstehung einer KHK begünstigen, da es bei Depressionen zu neurobiologischen Veränderungen kommt, die zu erhöhten proinflammatorischen Prozessen führen. Es kann zu Veränderungen der Endothelregeneration oder der Thrombozytenaktivität kommen, wobei gleichzeitig Faktoren wie Stress, Bewegung, Nikotinabusus auch zur Entstehung einer KHK beitragen können. An depressiven Störungen Erkrankte wiesen ein zweifach erhöhtes Risiko eines Herzinfarktes auf und bei bereits erlittenem Herzinfarkt ist es um das zwei- bis vierfache erhöht, einen Re-Infarkt zu erleiden bzw. an einem zu sterben.
3. Auch gemeinsame Ursachen der KHK und der Depression können zu diesem Zusammenhang führen, da durch früh belastende Lebensumstände eine Prädisposition besteht, die das Risiko für eine KHK, als auch für eine Depression erhöht.
4. Weiters können seelische Störungen Folge einer KHK sein. Patienten, die schon vor einem Herzinfarkt an einer Depression litten, sind jünger, häufig weiblich und weisen häufig belastende Lebensereignisse in ihrer Kindheit auf, als jene, die die Depression erst nach einem Myokardinfarkt entwickelten.
5. Durch eine KHK kann auch die psychische Störung verstärkt werden. Dies zeigt sich zum Beispiel bei Patienten, die früher schon seelische Störungen hatten und die nach einem Myokardinfarkt wieder ausgelöst wurden.
6. Psychosoziale Risikobedingungen in der Vorgeschichte erhöhen die Wahrscheinlichkeit für die Entstehung einer KHK, weiters erhöht sich auch das Risiko einer depressiven Erkrankung.
7. Multiple Interaktionen bestehen, die zur Beeinflussung von Depression und KHK führen.



- 2) Persönlichkeits- und Verhaltensmerkmale
  - a. Typ-A-Verhaltensmuster
  - b. Negative Affektivität
  
- 3) Stress
  - a. akuter Stress
  - b. chronischer Stress
  
- 4) Soziale Isolation
- 5) Niedriger sozioökonomischer Status

#### Ad 1) Negative Emotionen

- a. Depressive Symptomatik

Bereits mehrere epidemiologische Studien konnten aufweisen, dass das Risiko bei physisch Gesunden, an einem Myokardinfarkt zu erkranken, erhöht ist, wenn diese vorher an depressiven Symptomen leiden. Auch kann sicher gesagt werden, dass eine optimistische Grundhaltung vor allem bei Männern das KHK-Risiko vermindern kann. Weiters kommt es auch nach einer koronaren Herzerkrankung zu einer Beeinflussung auf die Prognose beziehungsweise auch auf den weiteren Krankheitsverlauf, der wiederum durch depressive Verstimmungen gelenkt wird. Interessant ist der Zusammenhang zwischen einem medizinischen Eingriff wie zum Beispiel die Angiographie oder der koronarer Bypass-Operation und das Vorhandensein einer Depression. Hier kam man zu dem Ergebnis, dass die Wahrscheinlichkeit, innerhalb eines Jahres an einer kardialen Erkrankung zu leiden, um mehr als das Doppelte ansteigt, wenn eine kardiale Untersuchung oder Eingriff gleichzeitig mit einer Depression vorliegt.

Nach Hoffmann et al. (2009, Seite 343) entwickeln ungefähr 15 bis 20% aller Patienten, die einen Myokardinfarkt erlitten, eine Depression, die nach ICD-10 in eine mittelgradige bis schwere depressive Episode zugeordnet wird. Dadurch verschlechtert sich die Prognose und

das Risiko einen weiteren Infarkt zu erleiden, ist in den nächsten 6 Monaten im Vergleich zu jenen Patienten, die an keiner Depression leiden, um das sechsfache, nach 18 Monaten um das vierfache erhöht.

Die Betroffenen, so wie es Uexkül et al. (2003, Seite 867) beschrieben, leiden an starker Müdigkeit, Antriebslosigkeit, atypischen Schmerzen in der Brust und respiratorische Probleme. Zusammenfassend kann noch nicht sicher interpretiert werden, ob die depressive Symptomatik aufgrund einer depressive Erkrankung auftritt, oder ob diese einen Schutz darstellt, um den Körper nicht zu überlasten. Es ist jedoch bekannt, dass die depressiven Beschwerden weniger ausgeprägt und eher atypisch geschildert werden, als die Symptome psychiatrischer Patienten. Auffallend ist weiters, dass KHK-Patienten von ihren Emotionen ablenken und sie als Symptom ihrer eigentlichen Erkrankung deuten. Patienten, die an einer Depression erkrankt sind, können auch untypische Beschwerden wie Nervosität, Feindseligkeit und Angst zeigen. In diesem Fall kann ein Patient auch eine klinisch relevante Depression aufweisen, auch wenn er weniger als 5 typische Kriterien dafür erfüllt.

Hoffmann et al. (2009, Seite 343) bezeichnet die Ursachen der Depression nach einem kardialen Ereignis als emotionale Reaktion auf den Autonomieverlust, vermindertes Selbstwertgefühl und die Angst vor dem Verlustes des Arbeitsplatzes.

Auch ist bekannt, dass das Auftreten von Angst zu einer besseren Prognose führen kann, da man in dieser Situation häufiger die Bereitschaft zunimmt, seinen Lebensstil zu modifizieren.

Verleugnet man jedoch seine Erkrankung, so hat dies eher einen negativen Einfluss darauf. Wie Hoffmann et al. (2009, Seite 343) beschreibt, ist die Verleugnung ein Hauptabwehrmechanismus, der bei vielen Patienten nach einem Myokardinfarkt auftritt. Die Wahrnehmung äußerer Gefahren und dadurch resultierende Gefühle werden bewusst ausgeblendet und so soll die Angst reduziert werden. Durch die Verleugnung einer lebensbedrohlichen Situation können therapeutische Maßnahmen oft nicht angewandt werden.

## b. Angst

Uexküll et al. (2003, Seite 869) beschrieben, dass in mehreren kleinen Studien eine Korrelation zwischen Angst und kardialer Ereignisse beobachtet wurde, jedoch konnten diese Ergebnisse in weiteren Studien teils nicht bestätigt werden.

Angst bewirkt eine Steigerung des Sympathikustonus, wodurch der Parasympathikustonus vermindert wird. Die sympatho-adrenomedulläre Achse (SAM) weist eine gesteigerte Aktivität auf und führt zu einer Erhöhung der Katecholaminfreisetzung, steigert den Blutdruck, die Herzfrequenz, erhöht den Spiegel freier Fettsäuren und die Blutgerinnung. Dies kann Rythmusstörungen verursachen, jedoch ist nicht sicher geklärt, ob durch Angst Risikofaktoren, wie arterielle Hypertonie, langfristig auftreten können.

Wie kurz vorher schon durch Hoffmann et al. (2009, Seite 343) erläutert wurde, ist auch Uexküll et al. (2003, Seite 869) der Meinung, dass Angst eine Auswirkung auf das Gesundheitsverhalten ausübt. Im post-myocardialen Stadium kann das Auftreten von Angst den Krankheitsverlauf verschlechtern. Weiters wird die Wahrscheinlichkeit erörtert, dass bei einer vorhandenen koronaren Herzkrankheit akute Angst ein Auslöser für einen Myokardinfarkt sein kann, da eine myocardiale Ischämie nach akuter Stresssituation nachgewiesen werden konnte.

## c. Ärger

Ärger kann, wie Uexküll et al. (2003, Seite 869) berichteten, einen Herzinfarkt verursachen, da es wahrscheinlich zu einer Aktivierung der sympatho-adrenomedulläre Achse (SAM) kommt und weiters zu einer atherosklerotischen Plaqueruptur. Der dadurch entstehende Thrombus kann zu einem Herzinfarkt führen. Weiters konnte beschrieben werden, dass akuter Ärger zu einer Zunahme der Thrombozytenadhäsion führt.

## Ad 2) Persönlichkeits- und Verhaltensmerkmale

### a. Typ-A-Verhaltensmuster

Ein, für herzkranken Patienten typisches Verhaltensmuster, ist das so genannte Typ-A-Verhaltensmuster, das laut Ahrens et al. (2002, Seite 422) keine echte Typologie ist.

Zusammenfassend versteht man nach Uexküll et al. (2003, Seite 869f) darunter einen Komplex aus Handlung und Emotion, wobei hier Zeitnot und Feindseligkeit im Vordergrund stehen. Jene Personen, die solch einen Verhaltenstypus ausweisen, haben ein zweifach höheres Risiko der koronaren Herzerkrankung als jene, die kein Typ-A-Verhalten aufweisen.

Wie von Ahrens et al. (2002, Seite 422) erörtert wurde, zeigen sich zu den emotionalen auch motorische Merkmale. So wurde eine beschleunigte Sprache, grimassierende Bewegungen und Gestiken wie unwillkürliches Fäusteballen beobachtet. Es konnte bewiesen werden, dass es einen Zusammenhang zwischen der Prävalenz von koronarer Herzerkrankung und dem Typ-A-Verhalten gibt und weiters, dass dieses Verhalten nicht nur einen eigenen Risikofaktor darstellt, sondern auch andere Risikofaktoren in deren pathogenetischen Effekt verstärkt.

Ahrens et al. (2002, Seite 422) berichteten, dass sich in diesem Typ-A-Verhalten mehrere Determinanten befinden, die in verschiedenen Personen unterschiedlich aktiviert werden und dies, zu unterschiedlichen Situationen. Zu diesen Determinanten gehören zum Beispiel das Streben nach Anerkennung, sowie Aggressivität, Ungeduld und Rastlosigkeit.

Weiters zeigten Uexküll et al. (2003, Seite 870) auf, dass dieses rastlose Streben in einer Erschöpfung und schlussendlich in einer KHK münden kann.

Rudolf et al. (2008, Seite 252) wiesen auf eine Studie hin, in der belegt werden konnte, dass sich das Risiko für koronare Herzkrankheit bei Männern mittleren Alters mit einem Typ-A-Verhaltensmuster verdoppelt hat. Jedoch konnte diese Verhaltensweise keinen prognostischen Effekt aufweisen, mit dem eine KHK erklärbar wäre.

## b. negative Affektivität

Unter negativer Affektivität versteht man nach Uexküll et al. (2003, Seite 870) die Unfähigkeit, Gefühle auszudrücken. Diese negative Affektivität, zusammen mit sozialer Hemmung können KHK-Erkrankte aufweisen, die jedoch damit ein signifikant erhöhtes Risiko haben, an dieser Herzerkrankung zu sterben. Zusammengefasst nennt man diese Charakteristika Typ-D-Persönlichkeit. Auch alleine ist der Typ-D stärkster psychosozialer Faktor der kardialen Mortalität.

## Ad 3) Stress

Ahrens et al. (2002, Seite 421) erklärten, dass der Blutspiegel der freien Fettsäuren durch die Einwirkung von Stress ansteigen kann. Dies ist in einigen Untersuchungen beobachtet worden, jedoch reagieren Triglyzeride auf Gefühlsausbrüche eher labil.

Durch ein Stressereignis steigt der Cholesterinspiegel unter der Einwirkung von Katecholaminen an und die freien Fettsäuren begünstigen die Thrombozytenanlagerung an den Gefäßwänden. Freie Fettsäuren dienen in der Leber zur Produktion von VLDL ( Very Low Density Lipids) und so vergrößern sich die Plaques in der Gefäßwand.

## a. akuter Stress

Durch einen akut auftretenden Erregungszustand entstehen, wie von Uexküll et al. (2003, Seite 871) erläutert, viele psychobiologischen Reaktionen. Gesichert ist, dass durch akuten Stress Myokardischämien, Arrhythmien, sogar atherosklerotische Plaquerupturen bei KHK-Erkrankten auftreten können. Emotionen, wie Frustration und Traurigkeit können bei längerem Andauern zu einer Risikoerhöhung für Myokardischämien führen.

Uexküll et al. (2003, Seite 871) zeigten weiters auf, dass akuter Stress zu einer deutlichen Reaktion des SAM-Systems (sympathiko-adrenomedulläre Achse) sowie zu einer Stimulation der HPA-Achse (Hypothalamus-Hypophysen-Adrenokortex-Achse) führt. Hieraus resultiert eine Erhöhung der Herzfrequenz, des Blutdrucks, der Thrombozytenadhäsion sowie der LDL- und Triglyzeridwerte.

Tabelle 3: Psychophysiologische Mediatoren der Stresswirkung auf die Entwicklung einer koronaren Herzkrankheit

- höhere Herzfrequenz
- höherer Blutdruck
- neurohumorale Erregung
- höheres Sympathikusniveau
- verminderte vagale Modulation
- verminderte Herzfrequenzvariabilität unter vermehrtem Auftreten von Arrhythmien
- Hyperkortisolismus
- höhere Katecholaminspiegel
- Hypercholesterinämie
- vermehrt freie Fettsäuren im Blut
- verminderte Ansprechbarkeit der  $\beta$ -adrenergen Rezeptoren von Monozyten
- vermehrte Thrombozytenaktivität

(Ahrens et al., 2002, Seite 425, nachgezeichnet von Nina Hornof)

#### b. chronischer Stress

Zusammenfassend lässt sich nach Uexküll et al. (2003, Seite 872) sagen, dass besonders Stressfaktoren, die den Arbeitsplatz betreffen, eine Korrelation mit der Entstehung der KHK aufweisen. Häufig kommt es zu einem Missverhältnis zwischen den hohen Anforderungen, durch die es zu einer Verausgabung kommen kann, und der Belohnung. Es konnte auch weiter beobachtet werden, dass Frauen durch Beruf und Familie doppelt belastet sind und dadurch das Risiko einer weiteren kardialen Erkrankung bei Frauen mit bereits bestehender KHK am stärksten vom Stress in der Ehe beeinflusst wird. Menschen, die chronischem Stress ausgesetzt sind, neigen zu negativen Verhaltensweisen. So wurde beobachtet, dass sie beispielsweise häufiger rauchen und keinerlei Sport betreiben.

#### Ad 4) soziale Isolation

Uexküll et al. (2003, Seite 872f) deuteten darauf hin, dass geringe soziale Unterstützung zu einem schlechteren Krankheitsverlauf führen kann und die Mortalität dadurch um das zweifache erhöht ist. Es konnte ein Zusammenhang zwischen geringer sozialer Unterstützung, verminderter Herzfrequenzvariabilität und der Unfähigkeit, negative Emotionen auszudrücken dargestellt werden.

Rudolf et al. (2008, Seite 253) wiesen auf psychosoziale Schutzfaktoren hin, die das Risiko für die Entstehung kardialer Erkrankungen deutlich senken können. Vor allem das Gefühl der sozialen Unterstützung, wie zum Beispiel das Vorhandensein einer Beziehung, reduziert die KHK-Mortalität.

#### Ad 5) niedriger sozioökonomischer Status

Rudolf et al. (2008, Seite 253) beschrieben, dass der Herzinfarkt früher eine klassische Krankheit oberer sozialer Schichten war, die Inzidenz und Mortalität der KHK jedoch heute in niedrigeren sozialen Schichten um das Dreifache erhöht ist. Diese Entwicklung lässt sich weniger durch somatische Faktoren erklären, sondern durch eine stark erhöhte Stressbelastung im Berufsleben. Weiters weisen Personen mit einem niedrigeren, sozioökonomischen Status eine höhere Prävalenz von psychischen Störungen auf.

Wie Uexküll et al. (2003, Seite 873) behaupteten, weisen Menschen in unteren sozialen Schichten häufiger ein negatives Gesundheitsverhalten auf, wie Rauchen und ungesunde Ernährung. Es konnte eine Relevanz zwischen der sozialen Schicht, Stress, Depression und arteriellen Hypertonus aufgezeigt werden. Weiters wird von Uexküll et al. (2003, Seite 873) darauf dargebracht, dass KHK-Patienten aus niedrigen sozialen Schichten ein erhöhtes Risiko haben, 12 Monate nach der Krankheitsentstehung in schlechten psychischen als auch physischen Zustand zu sein.

### **1.3 Depression nach einer Herzerkrankung**

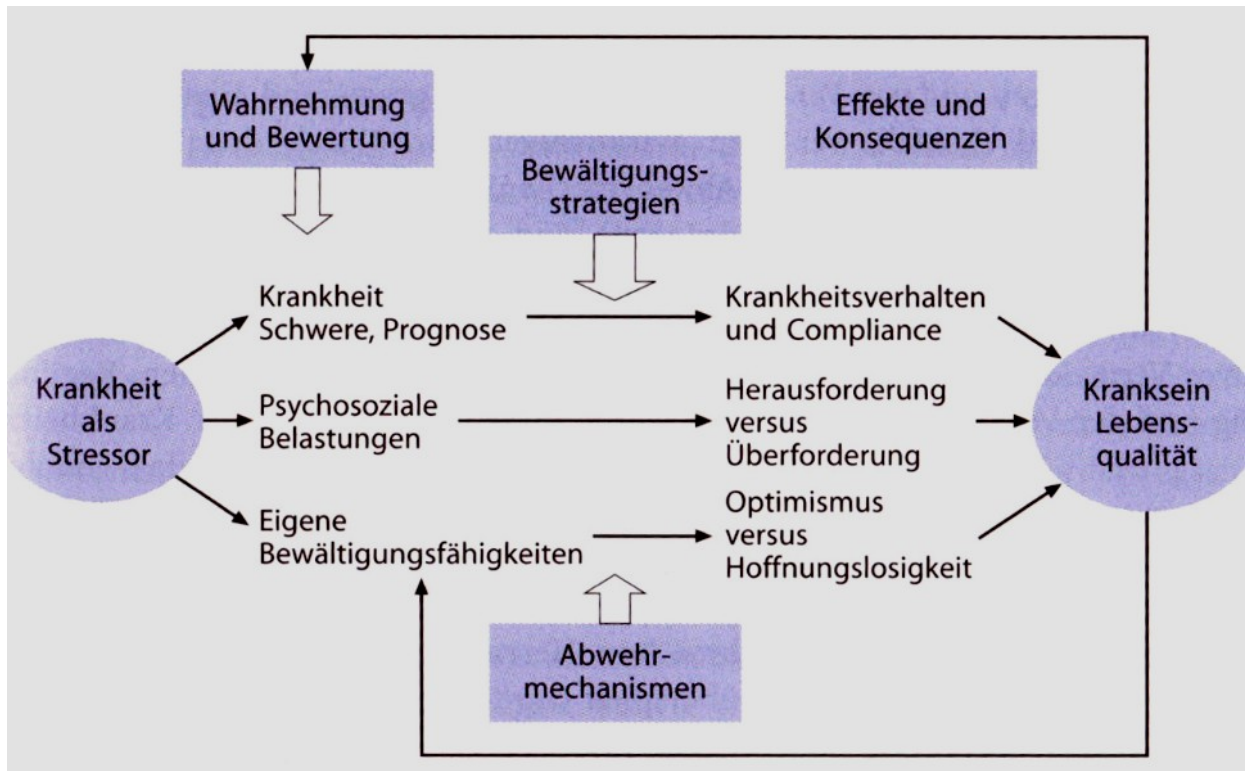
Aus klinischer Sicht kann man laut Frasure-Smith et al. (2010, Seite 173) sagen, dass Depression mittlererweile häufiger bei KHK-Patienten vorkommt, als bei Patienten ohne Herzerkrankung. Nach einem Myokardinfarkt leiden mehr als 20% der stationären Patienten an einer Depression und dies erhöht die Kosten für das Gesundheitssystem enorm.

Die erhöhte Komorbidität von Depression und koronarer Herzerkrankung hat laut Schüßler et al. (2008, Seite 362) enorme biopsychosoziale Folgen.

- die Anzahl der körperlichen Symptome sind bei Komorbidität stark erhöht als dies bei Patienten, die nur an einer chronischen Erkrankung leiden, der Fall ist.
- Die körperliche und psychosoziale Funktionsfähigkeit ist stark eingeschränkt. Es kommt vermehrt zu Arbeitsunfähigkeit, da eine Depression nach einem Myokardinfarkt auch zu einer schlechteren beruflichen Re-Integration führt.
- Durch einen erhöhten Behandlungsaufwand steigen die Gesundheitskosten um etwa 50%.
- Durch die Krankenhausbehandlung kommt es durch diese Komorbidität zu längeren stationären Aufenthalten.
- Je mehr komorbide Störungen zusammentreffen, desto ausgeprägter sind die psychosozialen Folgen und die Lebensqualität verschlechtert sich stark.
- Durch Depression und Angst kommt es bei körperlicher Erkrankung häufig zu einer Verschlechterung des Krankheitsverlaufes bis hin zur Mortalität.

Weiters können laut Herrmann-Lingen (2003, Seite 400) Verhaltenseffekte von Bedeutung sein, da häufig zum Beispiel verordnete Medikamente oder andere Therapien vernachlässigt werden, da KHK-Patienten sich meist als non-compliant erweisen.

Abb.2: Darstellung des Bewältigungsvorganges



(Buddeberg et al., 2004, Seite )

#### 1.4 Trauma und „stressful life events“

Aus psychologischer Sicht sind nach Hoffmann et al. (2009, Seite 69) Traumata, die sich zum Beispiel schon in der Kindheit durch Missachtung physischer, sozialer und emotionaler Bedürfnisse oder durch den Verlust eines nahe stehenden Menschen entwickelt haben, für die Entstehung neurotischer oder anderen Störungen verantwortlich. Ein Trauma steht auch in Verbindung mit Stress, da es laut Hoffmann et al. (2009, Seite 76) zuerst zu einer Alarmreaktion kommt, in der der Körper Auswirkungen der Stresseinwirkung zeigt. Dem folgt die Reaktion des Körpers auf den Stressor, wobei es dann, wenn der Stressor unverändert einwirkt, zu einer Erschöpfung bzw. zum Zusammenbruch des Organismus kommt.

Die Auswirkung von so genannten „stressful life events“ wurde, wie es Porcelli et al. (2007, Seite 74) berichteten, in einer Fall-Kontroll-Studie untersucht, in dem das Vorhandensein von „stressful life events“ und depressive Verstimmungen im Jahr vor dem Auftreten des ersten Myokardinfarktes überprüft wurde. Das Ergebnis zeigte eine

signifikante Erhöhung der „stressful life events“ bei KHK-Patienten als bei gesunden Personen in der Kontrollgruppe.

Die häufigsten Belastungen, die bei KHK-Patienten vorkamen, waren der Verlust einer nahe stehenden Person (25%), gesundheitliche Probleme (19%), die Arbeitssituation (16%), familiäre Probleme (12%), gesetzliche Probleme (10%) und finanzielle Probleme (9%). Anschließend wurde die KHK-Gruppe getrennt von den Patienten mit und von den Patienten ohne depressiven Verstimmungen analysiert und es zeigte sich beim Vergleich, dass stressvolle Lebensbelastungen auch ohne depressive Symptomatik Einfluss auf die Pathogenese der koronaren Herzkrankheit hat. Patienten, die sowohl Lebensbelastungen, als auch depressive Symptome aufwiesen, könnten ein erhöhtes Risiko an kardialer Morbidität haben. Nach einem „stressful life event“, zu dem auch körperliche Erkrankungen wie ein Myokardinfarkt gezählt werden, können Belastungs- und Anpassungsstörungen entstehen, wobei unter prätraumatischen (frühere Traumatisierung, Persönlichkeitsfaktoren), peritraumatischen (Traumaschwere, plötzliches Auftreten des Traumas, Copingverhalten) und posttraumatischen Faktoren (Mangel an sozialer Unterstützung, Vermeidung) unterschieden wird.

So kann es, wie in Hoffmann et al. (2009, Seite 382) zusammengefasst, zu somatopsychischen Störungen kommen, wobei es zum Beispiel nach einem Herzinfarkt zu einer Depression kommen kann. Durch ihre Angst vor einem weiteren Infarkt vermeiden sie sämtliche Aktivitäten, haben so eine verminderte Lebensqualität und entsprechen so den Typ B der KHK, der dadurch eine bessere Reinfarktprognose hat, als der verleugnende Typ A.

Im Rahmen dieser Arbeit soll aus den soeben benannten Gründen folgende Forschungsfrage beantwortet werden: „In wie fern zeigt sich der Zusammenhang zwischen depressiver Störung und kardiovaskulären Erkrankungen?“.

## 2. METHODE

Die in dieser Arbeit verwendete Methode ist eine Literaturrecherche.

Hierzu wurde nach relevante Literatur in der Datenbanken „high wire“, sowie über die Suchmaschinen „ovid“, „medpilot“ und „pubmed“ im Zeitraum Dezember 2009 bis Juli 2010 gesucht.

Es wurde in allen Suchinstrumenten der Zeitrahmen des Erscheinungsjahres als Limitation angegeben, der sich von 2000 bis 2010 erstreckt. Weiters wurden bei der Suche die Artikel zusätzlich anhand der Sprachen Englisch und Deutsch limitiert.

Danach wurde ein Title- und Abstractscreening durchgeführt und dies identifizierte relevante Artikel bei der Recherche.

Mit den Schlagwörtern und den dazugehörigen Operatoren „psychosomatic“ AND „heart disease“ AND „depression“ wurden in der Datenbank „high wire“ 117 Artikeln gefunden. Weiters wurden mit den oben genannten Schlagwörtern und Limitationen 109 Artikel über „ovid“, 68 Artikel bei „medpilot“ und weitere 88 bei „pubmed“ gefunden, wobei über „ovid“ zusätzlich bei den Datenbanken „All EBM Reviews – Cochrane DSR, ACP Journal Club, DARE, CCTR, CMR, HTA, and NHSEED“, „Embase“, „Ovid MEDLINE“, „PASCAL“ gesucht wurde.

Alle relevanten Reviews wurden zusammengefasst, wobei fast alle Studien über die Universitätsbibliothek der Medizinischen Universität Graz erhältlich waren.

Um Grundkenntnisse zu den Themen koronare Herzkrankheit und Depression zu erwerben sowie um ein möglichst vollständiges Bild dieser Thematik erstellen zu können, wurde ergänzend hierzu fachspezifische Literatur aus Lehrbüchern sowie aus Zeitschriften herangezogen. Auch wurde ein Schneeballverfahren, in dem die herangezogenen Quellen nach grauer Literatur durchforstet wurden, durchgeführt, wobei es hier keine Zeitlimitationen gab. In dieser Arbeit wurde nach dem Havard Style zitiert.

### **Auswahl relevanter Literatur**

Einschlusskriterien: Sprache Englisch und Deutsch  
Zeitraumen von 2000-2010

Psychosomatisch: Exposition (Depression) – outcome (KHK)  
Stress als Auslöser für Depression als auch für KHK  
Typ D - personality

Ausschlusskriterien: anderssprachige Artikel  
Ältere Artikel vor 2000  
Somatopsychisch: Exposition (KHK) – outcome (Depression)  
Artikel, deren Verfügbarkeit nicht über das Literaturservice der  
Medizinischen Universität Graz gewährleistet wurde

### **3. ERGEBNISSE**

#### **3.1 Depression und inflammatorische Marker**

Nach Ladwig et al. (2005, Seite 90) wurde berichtet, dass Depressivität durch proinflammatorische Prozesse ein kardiovaskuläres Risiko darstellt, jedoch steht hier der klinisch Beweis noch aus. Akute-Phase-Proteine als auch proinflammatorische Zytokine werden bei Atherosklerose und bei affektiven Stresszuständen freigesetzt.

In der beschriebenen MONICA-Augsburg-Kohortenstudie wurden 3021 gesunde Männer zwischen 45 und 74 Jahren auf den synergistischen Effekt von erhöhtem CRP (c-reaktives Protein) und Depression untersucht. Nach der Aufgliederung der Männer in 1.) eine niedrig ausgeprägte Depressionsgruppe (n=2,035) und in 2.) eine hohe ausgeprägte Depressionsgruppe (n=986), konnte man bei der zweiten Gruppe eine HR von 2,7 aufweisen und damit belegen, dass beide Faktoren miteinander zusammenhängen.

Weiters konnte laut Ladwig et al. (2005, Seite 90) in einer Untersuchung festgestellt werden, dass ein hohes Ausmaß an Depression den CRP-Wert erhöhe, dieser jedoch war nur bei adipösen Probanden mit einem BMI > 30 kg/m<sup>2</sup> zu beobachten.

Wie in der Tabelle von Lavoie et al. (2010, Seite 23) zu erkennen ist, zeigen sich in der Gruppe der Minor Depressive Disorder signifikant erhöhte CRP-Werte im Vergleich zur depressionsfreien Gruppe.

Tabelle 4: Biochemische und physiologische Faktoren und deren Zusammenhang mit Depressivität

Variables	No Depression (n = 277)	Minor Depressive Disorder (n = 23)	Major Depressive Disorder (n = 23)	F	p
<b>Biochemical markers</b>					
Creatine (umol/L)	82.2 (18.3)	87.6 (21.7)	84.5 (16.7)	0.99	.37
Glucose (mm/L)	6.3 (10.8)	6.1 (1.5)	6.1 (1.7)	0.01	.99
Insulin (pmol/L)	79.1 (57.7)	107.0 (101.6)	132.0 (80.2)	8.20	<.001
Total cholesterol (mmol/L)	4.4 (1.5)	4.5 (1.0)	4.8 (0.9)	1.05	.35
HDL (mmol/L)	1.7 (6.6)	1.2 (0.4)	1.4 (0.3)	0.14	.87
LDL (mmol/L)	2.5 (0.9)	2.6 (0.9)	1.6 (0.6)	0.65	.52
Triglycerides (mmol/L)	1.5 (0.9)	1.6 (0.8)	2.0 (1.2)	4.68	.01
CRP (mg/dL)	2.0 (2.3)	3.6 (4.9)	2.6 (2.0)	4.41	.01
<b>Physiological measures</b>					
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	27.6 (4.5)	27.7 (3.3)	30.0 (4.2)	2.71	.07
Resting SBP (mm Hg)	128.8 (18.9)	132.3 (25.3)	121.6 (18.2)	1.96	.14
Resting DBP (mm Hg)	74.2 (9.7)	75.1 (7.2)	72.2 (8.6)	0.63	.53

Data are presented as mean (standard deviation). HDL = high density lipoprotein; LDL = low density lipoprotein; CRP = C-reactive protein; BMI = body mass index; SBP = systolic blood pressure; DBP = diastolic blood pressure.

<sup>a</sup> All group differences compared, using general linear models (GLMs).

(Lavoie et al., 2010, Seite 23)

Joynt et al. (2003, Seite 252) fanden mehrere Erhebungen, die sich mit erhöhten Konzentrationen von CRP in Plasma bei Patienten mit akuter Ischämie und/oder Myokardinfarkt beschäftigten. Durch diese wurde aufgezeigt, dass scheinbar gesunde Männer durch ihren erhöhten Wert an CRP ein erhöhtes Risiko für einen Herzinfarkt oder Schlaganfall hatten, als dies in der Kontrollgruppe der Männer mit normalen CRP-Werten der Fall war. In einer weiteren Untersuchung, durchgeführt von Ridker et al. (1997, zitiert in Joynt et al. 2003, Seite 252), konnte in diesem Zusammenhang die Wirkung von Aspirin nachgewiesen werden, welches den größten Effekt bezüglich der Risikoreduzierung eines Myokardinfarkts bei erhöhten CRP-Werten inne habe.

In einer anderen Studie konnten Roy et al. (2010, Seite 138) belegen, dass pessimistische Patienten stärker mit inflammatorischen Markern assoziieren als Optimistische. Sie weisen höhere Werte von IL-6, CRP und Fibrinogen auf und auch der Blutdruck wird durch Pessimismus negativ beeinflusst. Nach einer 6-wöchigen kardialen Rehabilitation konnte nachgewiesen werden, dass Pessimismus ein stärkerer Prädiktor bezüglich eines schlechten körperlichen Zustandes ist, als Optimismus.

## - Depression und Cytokine

Auch, wie laut Pasic et al (2003, Seite 185) beschrieben, können Stressfaktoren wie eine Depression oder eine koronare Herzkrankheit die Aktivität des Immunsystems verändern. Die Autoren gehen davon aus, dass proinflammatorische Zytokine, wie IL-1 und andere Makrophagenprodukte, in der Pathogenese der Depression beteiligt sind. Eine Depression kann Veränderungen, wie verminderte neutrophile Phagozytose, Lymphozyten-Proliferation und Aktivität der natürlichen Killerzellen, erhöhte Anzahl an Lymphozyten, Neutrophilen, Monozyten und aktivierte T-Zellen im Blut, sowie erhöhte Werte an positiven Akut-Phase-Proteine wie CRP, Haptoglobin, alpha-Antitrypsin verursachen. Jedoch weisen Betroffene erniedrigte Werte an negativen Akut-Phase-Proteine wie Albumin und Transferrin auf. Besonders die Zytokinsekretion von IL-6, aber auch von IL-1 $\beta$  und Interferon-gamma sind erhöht.

Auch zeigten Pasic et al (2003, Seite 185) hier einen Widerspruch der Erkenntnisse auf, dass auf der einen Seite in Studien die verstärkte Produktion von IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-6, IL-10 und INF-alpha nur während der akuten Phase einer Depression beobachtet werden konnte. Auf der anderen Seite wiederum zeigten andere Belege keine erhöhte IL-1 $\beta$ -Produktion, jedoch eine reduzierte IL-2-Produktion auf.

Auch neuroendokrine Veränderungen sind in der Aktivierung des inflammatorischen Systems inkludiert. So stimulieren die Zytokine IL-1 und IL-6 das Corticotropin-releasing-Hormon (CRH), welches die neuroendokrine Kaskade aktivieren kann. Dadurch steigen die adrenokortikotropen Hormone und Glukokortikoid an. Weiters wurde bestätigt, dass Zytokine spezielle neuroendokrine und Verhaltenssymptome produzieren, die einer viralen Infektion gleichen. So wurden durch IL-2 oder INF-alpha grippe-ähnliche Beschwerden hervorgerufen, so wie sie auch bei einer Depression zu beobachten sind. Es konnte ein Zusammenhang zwischen der Schwere der Depression und der Überproduktion an IL-6 und IL-1 $\beta$  festgestellt werden. Zusammenfassend lässt sich also sagen, dass proinflammatorische Zytokine schädliche Effekte am Herzen ausüben und die Überproduktion von Zytokinen zu einer schlechteren Verlauf der Erkrankung führt. Die hohen Werte von IL-6 sind stark beeinflussende Faktoren für die Mortalität und weiters lässt sich ein Auftreten des TNF-alpha mit der Schwere der Symptome in Verbindung bringen. Eine Major Depression wird von immunmodulatorischen Prozessen begleitet und bis heute ist unklar, welche Antidepressiva immunregulatorische Effekte ausüben (Pasic et al 2003, Seite 185f).

## 3.2 Depression und Herzratenvariabilität

Laut Skala et al. (2006, Seite 740) weisen depressive Patienten mit koronarer Herzkrankheit eine Dysregulation des autonomen Nervensystems auf. Eine verminderte parasympathische bzw. eine erhöhte sympathische Aktivität kann zu einer Ischämie des Myokards, einer ventrikulären Tachykardie, einer ventrikulären Fibrillation und einem plötzlichen Herztod führen.

Die Herzratenvariabilität ist ein unabhängiger Einflussfaktor auf die Mortalität einer koronaren Herzkrankheit und es konnte nachgewiesen werden, dass die Herzratenvariabilität bei depressiven Patienten mit koronarer Herzkrankheit geringer ist, als bei Patienten ohne Depression. Jedoch konnte in einer weiteren Studie kein Unterschied zwischen den Herzratenvariabilitäten festgestellt werden, obwohl bei depressiven Patienten mit KHK höhere Urinkortisolwerte gemessen wurden. Dies deutet auf eine erhöhte Aktivität der HPA-Achse hin (Skala et al. 2006, Seite 740).

Weiters wurde erkannt, dass depressive Patienten mit KHK durch die Dysfunktion des autonomen Nervensystems eine erhöhte Herzrate, eine gesteigerte Reaktion der Herzrate auf orthostatische Anregung, eine abnorme Antwort der Herzrate auf vorzeitige Ventrikelkontraktionen, sowie erhöhte QT-Intervall-Veränderungen aufweisen.

Nach Joynt et al. (2003, Seite 251) kamen auch andere Studien auf das Ergebnis, dass depressive Patienten, die rhythmische Störungen aufwiesen, prädisponiert für einen kardialen Tod sind. So hatten KHK-Patienten mit einer Depression während einer ambulanten Überwachung häufiger Episoden einer ventrikulären Tachykardie als jene, ohne Depression.

In einer weiteren angeführten Erhebung von Carney et al. (2001 zitiert in Joynt et al. 2003, Seite 251) wurden 700 Patienten nach einem Myokardinfarkt monitorisiert und man konnte eine deutlich verminderte Herzratenvariabilität bei depressiven Patienten feststellen.

Es konnten weiters auch Frasure-Smith et al. (1995 zitiert in Joynt et al. 2003, Seite 251) bestätigen, dass Depressive eine stärkere OT-Variabilität haben, als nicht-depressive Patienten und dass Patienten mit einer Depression nach einem Myokardinfarkt ein OR von 6,64 bezüglich der Mortalität aufweisen. Zudem hatten Depressive eine höhere Frequenz der ventrikulären Kontraktionen, die mit einer OR von 29,1 bezüglich der Mortalität gekennzeichnet ist. Hier schlussfolgerten Joynt et al. (2003, Seite 251), dass Patienten, die

an einer major depression leiden, eine erhöhte Aktivität des sympathischen Nervensystems hatten und eine Dysregulation der HPA-Achse aufwiesen. Die verminderte Herzratenvariabilität und das hohe Risiko fataler Arrhythmien bei depressiven Patienten nach einem Infarkt lässt sich durch die verminderte parasympathische Kontrolle und die erhöhte sympathische Stimulation erklären.

### **3.3 Depression und Blutplättchen-Aktivität**

Wie durch Ziegelstein et al. (2007, Seite 1366) beschrieben, haben Forscher pathologische Mechanismen zur Entstehung einer koronaren Herzkrankheit bei depressiven Patienten beobachtet, zu denen neben der Dysregulation der HPA-Achse auch eine erhöhte Thrombozytenaktivität und Koagulation zählen. Es wurde berichtet, dass Serotonin die wichtigste Rolle in der Depression spielt und mehr als 99% Serotonin, das sich im Körper befindet, wird in Thrombozyten gespeichert. Die bekannteste Therapie ist die, mit den selektiven Serotonin reuptake inhibitoren (SSRIs), die aufgrund der abnormen Neurotransmission von Serotonin bei Depression entwickelt wurden.

Die Thrombozyten haben eine biochemische Ähnlichkeit mit den zentralen serotonergen Neuronen, bezogen auf die Aufnahme, Speicherung und den Metabolismus von Serotonin. Serotonin verstärkt die Thrombozytenaggregation bei Vorhandensein von einer gleich geringen Konzentration anderer Thrombozyten-Agonisten. Dadurch ist es möglich, dass durch diese abnormale Funktion im Serotonin-Metabolismus nicht nur Gefühlsveränderungen bei depressiven Patienten entstehen, sondern auch eine abnorme Aktivität der Thrombozyten und daraus resultierende kardiale Erkrankungen.

Laut Ziegelstein et al. (2007, Seite 1366) wurde eine vermehrte Thrombozytenaktivität bei 21 Patienten beobachtet, die an einer unbehandelten Depression litten. Weitere 21 Personen waren in der Kontrollgruppe, welche bezüglich des Alters und des Geschlechts vergleichbar waren. Es wurde dadurch herausgefunden, dass die Thrombozytensekretion bei Reaktion auf Kollagen bei depressiven Patienten viel höher als der Ausgangswert war und nach 6 Wochen Therapie mit Sertralin wieder sank. Diese Studie wählte jedoch eine zu kleine Kontrollgruppe aus, so dass sich die Hypothese, dass Depression eine erhöhte Thrombozytenaktivität hervorruft, widersprach. Es konnte aber festgestellt werden, dass

die Dichte der Thrombozyten-Serotonin-Rezeptoren bei Personen ohne Depression höher ist und dadurch kommt es bei Patienten, die an keiner Depression leiden, zu einer erhöhten Thrombozytenaggregation, da diese Rezeptoren zu Serotonin-induzierten Aggregation führen.

Während der Therapie mit Sertralin verminderte sich die Thrombozytensekretion und man konnte auch weiters feststellen, dass SSRIs zu einem signifikant verminderten Risiko für Myokardinfarkt führen.

Auch laut Bruce et al. (2005, Seite 34) wurde die Therapie mit SSRIs beobachtet und festgestellt, dass die Behandlung mit Paroxetin bei Patienten mit Major Depression die Anzahl der GPIIb/IIIa als auch die Sekretion vom Thrombozytenfaktor 4 reduziert. Die Behandlung mit Sertralin reduzierte auch hier nach 6 Wochen die Thrombozytensekretion nach Stimulation mit Kollagen, jedoch konnte hier kein einheitliches Ergebnis verschiedener Studien erzielt werden, da in einigen kein Unterschied festgestellt werden konnten.

Bruce et al. (2005, Seite 35) fassten die Ergebnisse von Studien über Störungen der Thrombozytenaktivität, Sekretion und Aggregation zusammen, die in den jüngsten Studien mit Patienten, die an einer „major depression“ oder einem negativen emotionalen Zustand leiden, beobachtet wurden.

Tabelle 5: Forschungsstand bezüglich der Thrombozytenaktivität bei Depression laut Bruce et al. (2005, Seite 35)

Study	Study Group	Findings
McBride, 1994 (16)	76 D; 62 C	No difference in ADP + 5HT-induced PA
Nugent, 1995 (17)	32 D; 40 C	D: ↓ ADP-, 5HT + ADP-, EPI-PA
Maes, 1996 (18)	79 D; 16 C	No difference in ADP- or collagen-induced PA
Markovitz et al, 1996 (19)	15 post-MI patients; 15 C	After psychologic stressor, ↑ platelet secretion of β-TG related to ↑ hostility
Musselman et al, 1996 (20)	12 D; 8 C	D: ↑ expression of platelet GPIIb/IIIa receptor after orthostatic challenge; ↑ collagen-induced PA under basal conditions
Laghrissi-Thode et al, 1997 (5)	21 D + IHD; 8 IHD, 17 C	D+IHD: ↑ platelet release of PF4 and β-TG, despite ongoing aspirin therapy
Kuijpers, 2000 (21)	12 D post-MI; 12 ND post-MI	D post-MI: ↑ platelet release of PF4
Piletz, 2000 (22)	19 D; 17 C	D: ↑ amount of platelet membrane protein P-selectin; P-selectin levels did not ↓ despite improvement in depressive symptoms with open-label bupropion treatment
Pollock, 2000 (8)	17 D + IHD; 16 C	D: ↑ platelet release of β-TG, PF-4; ↓ β-TG, PF-4 in patients treated with SSRI paroxetine (but not TCA nortriptyline) in double-blind, randomized trial
Markovitz et al, 2000 (6a)	21 D; 21 C	D: ↑ platelet release of β-TG in response to collagen
Musselman et al, 2000 (7)	15 D; 12 C	D: under basal conditions, ↑ expression of platelet GPIIb/IIIa receptor, and platelet membrane protein P-selectin, ↑ platelet release of PF4; after open-label SSRI paroxetine treatment, normalization of GPIIb/IIIa receptor and P-selectin expression, as well as PF4 levels
Serebruany, 2001 (24)	126 CAD: 34 SSRI-treated, 92 not	CAD with SSRI treatment: ↓ GPIIb/IIIa receptor and P-selectin expression; ↓ ADP-induced PA, collagen, AA after treatment
Whyte et al, 2001 (6)	61 elderly D; 12 elderly C	D: ↑ platelet release of β-TG and PF4 D: with I/I genotype of the 5HT promoter, ↑ platelet release of β-TG and PF4
Walsh, 2002 (25)	15 D; 15 C	D: ↑ GPIb receptor expression; no difference for P-selectin or ADP-induced PA
Shimbo, 2002 (26)	15 D; 15 C	D: ↑ 5-HT-induced PA; no difference in ADP-induced PA

C = control patients; ND = nondepressed patients; D = patients with major depression; β-TG = β-thromboglobulin; PF4 = platelet factor 4; 5HT = serotonin; ADP = adenosine diphosphate; EPI = epinephrine; SSRI = selective serotonin reuptake inhibitor; TCA = tricyclic antidepressant; AA = arachidonic acid; CAD = coronary artery disease; PA = platelet aggregation.

(Bruce et al, 2005, Seite 35)

In einer weiteren Studie konnte laut Ziegelstein et al. (2007, Seite 1366) festgestellt werden, dass SSRIs eine positive Auswirkung auf die Thrombozytenaktivität haben, da sie bei depressiven Patienten, bei denen Thrombozyten aktiviert werden, das Gegenteil bewirken und möglicherweise ein erhöhtes Blutungsrisiko bewirken. Diese Ergebnisse stammten von Studien, die ein signifikant erniedrigtes Risiko für einen rezidivierenden Myokardinfarkt bei Patienten nachweisen konnten, die mit SSRIs therapiert wurden.

Es gibt jedoch Unstimmigkeiten darüber, ob Depression zu einer erhöhten Thrombozytenaktivität führt. Diese wurden durch Messungen des Serotoninspiegels, der Dichte und Affinität der Thrombozyten-Serotonin-Rezeptoren, der Aggregation von Thrombozyten sowie durch Forschung der pathologischen Mechanismen bei Patienten mit und ohne Depression, versucht zu beantworten.

Jedoch wird nach Ziegelstein et al. (2007, Seite 1367) festgehalten, dass einige Studien zu dem Ergebnis gekommen sind, die Serotoninspiegel seien in den Thrombozyten depressiver Patienten erniedrigt. Auf der anderen Seite existieren Belege darüber, dass kein derartiger Unterschied der Serotoninspiegel zwischen depressiven und nicht-depressiven Patienten gefunden werden konnte. So zeigten die Autoren auch noch andere Unstimmigkeiten in Zusammenhang dieses Themenkomplexes auf. So kamen Forscher zu unterschiedlichen Ergebnissen bei den Serotoninrezeptoren, wobei in einer Studie eine höhere Dichte an Rezeptoren bei depressiven Patienten festgestellt wurde, während eine andere Studie keine Unterschiede bezüglich der Rezeptordichte beobachtete. Einige Forschungen ergaben erhöhte, manche erniedrigte Thrombozytenaggregation bei Patienten mit einer Depression und wiederum manche konnten keinen Unterschied zwischen Depressiven und Nicht-Depressiven feststellen.

Laut Bruce et al. (2005, Seite 34) wird von der Annahme berichtet, dass eine erhöhte Thrombozytenreaktion, durch psychischen Stress ausgelöst, einen ungünstigen Einfluss auf koronare Herzerkrankung aufweist. Die Thrombozytenreaktion beginnt mit der Bindung eines Agonisten, wie zum Beispiel Kollagen oder Thrombin, an Rezeptoren an der Oberfläche von Thrombozyten. Dadurch werden die Thrombozyten aktiviert und verwandeln GPIIb/IIIa-Komplexe zu funktionstüchtigen Rezeptoren für Fibrinogen. Dadurch entsteht die so genannte „Thrombozyten-Klebrigkeit“. Mit der Aktivierung kommt es zu einer Veränderung der Thrombozytenform, zur Degranulation und Aggregation. Zu dieser Aggregation kommt es, wenn mehrere Thrombozyten an einander docken (Bruce et al. 2005, Seite 34).

So fuhren die Autoren fort und berichteten über verschiedene Studien, die zu dem Ergebnis kamen, dass depressive Patienten mit Risikofaktoren für eine KHK eine irreversible Sekretion während der Thrombozytenreaktion aufweisen. Es konnte eine erhöhte „Thrombozyten-Klebrigkeit“, eine erhöhte Anzahl an funktionstüchtigen GPIIb/IIIa-

Rezeptoren sowie an Degranulation und Thrombozytenfaktor 4 bei Patienten mit Major Depression bestätigt werden.

Wie durch Zellweger et al. (2004, Seite 5) beschrieben, wird auch hier angenommen, dass eine gesteigerte Thrombozytenaktivität, erhöhte Werte des Thrombozytenfaktors 4,  $\beta$ -Thromboglobulin, verstärkte Antwort der Thrombozyten auf Serotonin und Adenosin-Diphosphat mit der Entstehung von KHK durch Depression zusammenhängt.

Weiters wird bei der KHK-Entstehung durch eine Depression erhöhte Werte an Kortisol, Kortikotropin-Releasing-Hormon, Omega-3-Fettsäuren und Homocystein als pathophysiologische Mechanismen vermutet.

In Folge beschrieben beispielsweise Skala et al. (2006, Seite 741) Vermutungen darüber, dass Depression mit den prothrombotischen Faktoren bei einer KHK zusammenhänge. Diese, so erklärten sie weiters, können eine myokardiale Ischämie auslösen, woraus wiederum ventrikulären Arrhythmien resultieren können. So sei es möglich, dass eine Depression an einer myokardialen Ischämie, als auch an einer ventrikulären Arrhythmie mitwirken kann.

Bei von den Autoren erwähnten Untersuchungen konnte festgestellt werden, dass depressive Patienten mit einem akuten Koronar-Syndrom die höchsten Werte, bezogen auf den Blutplättchenfaktors 4,  $\beta$ -Thromboglobulin, thrombozyten-endotheliales Zell-Adhäsionsmolekül 1, vaskuläres Zell-Adhäsionsmolekül 1, sowie Thromboxan aufwiesen.

Durchschnittlich sind laut Pizzi et al. (2008, Seite 1110) auch Cholesterin- und Triglyzeridwerte bei Depressiven deutlich höher als bei Nicht-Depressiven und auch die Einnahme von Diuretika konnte bei Patienten, die an einer Depression leiden, häufiger erkannt werden. Weiters erwähnten sie hier auch die Adipositas, die bei depressiven Patienten häufiger vorhanden war. Es wurde aufgezeichnet, dass es einen positiven Zusammenhang zwischen einer Depression und Cholesterin-, CRP- und IL-6-Werten gibt. Erhöhte Werte an CRP und IL-6 sind mit einer Depression verbunden.

Nach Lavoie et al. (2010, Seite 22), waren Triglyzerid- und Insulinspiegeln bei Patienten mit Major Depression deutlich höher. Bei den Personen mit Minor Depression waren sowohl der Insulin, als auch der CRP-Spiegel deutlich höher als der, der Nicht-Depressiven.

Keinen signifikanten Unterschied konnte man aber zwischen den BMI-Wert der Patienten und ihrer depressiven Einstufung erkennen.

Auch Lavoie et al. (2010, Seite 20) beschrieben, dass Major Depression bzw. ein höherer Grad an depressiven Symptomen als ein Risikofaktor in der Entstehung einer koronaren Herzerkrankung gelte und zu einem schlechteren Verlauf dieser Erkrankung führen könne. Folglich erörterten sie die psychologischen Faktoren, zu denen auch Ärger und Angst zählen, und die Depression, der schwerwiegendste Faktor, der die Krankheitsentstehung und dessen Verlauf beeinflusst. Trotzdem wird auch hier näher erläutert, dass die Mechanismen zur Entstehung einer koronaren Herzkrankheit durch eine Depression noch nicht genau geklärt wurden. Einige Ursachen dafür sind jedoch, dass depressive Patienten weniger an ihrer Gesundheit arbeiten und sie so vermehrt rauchen und auch die Behandlungen bzw. Therapien vernachlässigen. Als weitere Ursachen werden die Verbindungen zwischen Depression und der Dysregulation der Aktivität des autonomen Nervensystems, der erhöhten Thrombozyten-Koagulation und der Funktion der HPA-Achse beschrieben.

Wie Zellweger et al. (2004, Seite 4) andere Autoren zusammenfassten, wiesen Patienten mit Major Depression, als auch jene mit Minor Depression und Dysphorie ein erhöhtes Risiko für koronare Herzerkrankungen auf. In einer dieser Studien wurden Personen ohne KHK in eine depressive, eine leicht-hoffnungslose und eine schwer-hoffnungslose Gruppe differenziert und es zeigte sich so, dass vermehrt Frauen, Dunkelhäutige, sowie Personen, die eine niedrige Bildung aufwiesen, unverheiratet waren, keinen Sport betrieben und rauchten, häufiger depressiv und hoffnungslos waren.

Patienten mit depressiven Symptomen sowie leichter und schwerer Hoffnungslosigkeit hatten ein relatives Risiko von 1,5, an einer KHK zu versterben. Des weiteren wurde bei Männern mit klinischer Depression ein signifikant erhöhtes Risiko für eine KHK und Myokardinfarkt beobachtet, als bei jenen, ohne Depression. Es wird in diesem Kontext angenommen, dass durch den Verlust der Motivation eine vitale Erschöpfung entstehe und eine verminderte emotionale Vitalität Ursache für den Zusammenhang der Depression und der Mortalität sei.

Wie durch Zellweger et al. (2004, Seite 5) erörtert, wird davon ausgegangen, dass eine Depression durch Verhalten, als auch durch direkt pathophysiologische Mechanismen auf

eine koronare Erkrankungen wirken. Durch eine Depression neigen Patienten dazu, vermehrt zu rauchen bzw. ihre Gesundheit nicht zu fördern. Sie vernachlässigen Kontrollen und lehnen Therapien bei Zeiten sogar ab.

### - **Psychophysiologie der Blutgerinnung**

In der Psychophysiologie wird laut Buddeberg et al. (2004, Seite 472) davon ausgegangen, dass mentaler Stress einen Myokardinfarkt bedingen kann, da er die Gerinnungsneigung erhöht. Für die Klärung dieses Mechanismus muss man die evolutionäre Entwicklung der Menschheit berücksichtigen. So zeigten die Autoren weiters auf, dass unsere Vorfahren durch diese erhöhte Blutgerinnung profitierten, denn dies stellte im Überlebenskampf einen Schutz vor dem Verbluten dar. Diesen Wirkmechanismus beschrieben sie dadurch, dass es bei akutem Stress zu einem hyperkoagulablen Zustand kommt, der, obwohl Fibrinolyse und Blutgerinnung gleichzeitig aktiviert wurden, in einem erhöhten TAT und D-dimer mündet.

Des Weiteren wird darauf hingewiesen, dass Patienten mit einer KHK mit einer verstärkten Blutgerinnungsneigung auf akuten Stress antworten. Es kann sein, dass die Arteriosklerose die gerinnungsinhibierende Funktion des Endothels abschwächt und dies damit zusammenhänge. Bei chronischem Stress kommt es zur Verminderung der fibrinolytischen Aktivität und eine andauernde Distresssituation kann noch dazu zu einem hyperkoagulablen Zustand führen, so fern ein weiterer Stressor vorhanden ist.

Durch Katecholamine, wie Adrenalin und Noradrenalin, sowie adrenergen Rezeptoren kommt es durch akuten oder chronischen Stress zu Veränderungen der Gerinnung.

Katecholamine führen zu einem deutlichen Anstieg des Gerinnungsfaktors VIII, des vWF, des t-PA und der Thrombozytenaktivität im Plasma. Sie docken an endotheliale  $\beta_2$ -adrenerge Rezeptoren an und dies führt zu einer Ausschüttung von Gerinnungsmolekülen in den Kreislauf. Über die  $\alpha_2$ -adrenergen Rezeptoren werden die Thrombozyten von den Katecholaminen aktiviert und durch den Anstieg der Katecholamine und der Sensitivität der  $\beta_2$ -adrenergen Rezeptoren kann es bei akutem Stress zum Teil zur Thrombinbildung (TAT) kommen. Die Fibrinbildung entsteht bei akutem Stress durch das sympathische Nervensystem, welche durch Stimulierung der  $\alpha_1$ - und der  $\beta_2$ -adrenergen Rezeptoren erfolgt. Bei chronischem Stress werden die  $\beta_1$ -adrenergen Rezeptoren stimuliert und t-PA vermindert freigesetzt. Dadurch kann eine reduzierte Fibrinolyse entstehen.

Weiters konnte nachgewiesen werden, dass die nächtliche Adrenalin- und Noradrenalin-Ausscheidung, die durch eine verstärkte Aktivität des sympathischen Nervensystems in der Nacht entsteht, mit den D-dimer-Werten am Morgen zusammenhängen. (Buddeberg et al. 2004, Seite 472)

Tabelle 6: Veränderung der Blutgerinnung unter akutem und chronischem Stress

	Akuter Stress (Eustress)	Chronischer Stress (Distress)
Fibrinogen	erhöht	erhöht
Gerinnungsfaktor VII	erhöht	
Von-Willebrand-Faktor	erhöht	
Tissue-Plasminogenaktivator	erhöht	erniedrigt
Plasminogenaktivatorinhibitor 1	unverändert	erhöht
Thrombozytenaktivität	erhöht	
Thrombin/Antithrombin Komplex	erhöht	
D-dimer	erhöht	erhöht

(Buddeberg et al., 2004, Seite 473, nachgezeichnet von Nina Hornof)

### 3.4 Depression und endotheliale Funktion

Wie von Lavoie et al. (2010, Seite 20f) beschrieben, konnte festgestellt werden, dass die endotheliale Funktion ein weiterer Mechanismus ist, der eine Verbindung zwischen Depression und erhöhtem kardialen Risiko begünstigt. Eine endotheliale Dysfunktion beeinflusst die Vasodilatation, die Antikoagulation und die antiinflammatorische Reaktion vom Endothel, die durch eine verminderte Verfügbarkeit von Stickstoffmonoxid (NO) entsteht. Diese endotheliale Dysfunktion ist ein frühes Zeichen einer Atherosklerose und erhöht das Risiko für kardiale Ereignisse.

In anderen Untersuchungen konnte laut Skala et al. (2006, Seite 741) der Zusammenhang zwischen Depression und endothelialer Dysfunktion nachgewiesen werden, indem die

Fluss-vermittelte Dilatation der Brachialarterie gemessen wurde. Diese Dilatation war bei Patienten mit einem hohen Grad der Depression, gemessen durch den Beck Depression Inventory Score, abgeschwächt, verglichen mit denen, die einen niedrigeren Depressionsgrad hatten.

Laut Lavoie et al. (2010, Seite 22) wurde anhand einer Studie herausgefunden, dass Patienten mit einer klinisch depressiven Erkrankung (auch als Major depression bezeichnet) signifikant jünger sind, als Patienten mit einer leichter ausgeprägten Minor depression, oder Patienten, die gar keine Depression aufweisen. Weiters absolvierten nicht-depressive Patienten eine längere Schulausbildung. Auch konnte nachgewiesen werden, dass Patienten mit major und minor depression eine niedrigere relative Aufnahme-Rate haben und eine geringere endotheliale Funktion aufweisen als Patienten ohne Depression. Eine verminderte hyperämische Reaktionsfähigkeit des Unterarms konnte bei Patienten mit einer Depression festgestellt werden.

Nach Yoon et al. (2010, Seite 192) wird festgehalten, dass die Depression mit der Diagnose eines koronaren Spasmus zusammenhängt (OR=4,17), jedoch gibt es keinen Zusammenhang mit einer koronaren Atherosklerose. Bezogen auf den Schweregrad der depressiven Symptome konnte eine Dosis-Wirkungs-Beziehung zwischen einer Depression und dem koronaren Spasmus, nicht aber zwischen einer Depression und einer koronaren Atherosklerose nachgewiesen werden. Dies deutet darauf hin, dass Depression eine entscheidende Rolle in der kardiovaskulären Gesundheit spielt.

Dies bestätigten Yoon et al. (2010, Seite 192) damit, dass eine endotheliale Dysfunktion ein weiterer wichtiger Faktor zur Entstehung eines koronaren Spasmus und einer Depression ist. Arzneimittel wie zum Beispiel Lipidsenker könnten einen positiven Effekt in der Therapie depressiver Patienten mit koronaren Spasmus haben.

Tabelle 7: Multiple Verbindungen zwischen Depression, kardiovaskulären Risikofaktoren und Arten der koronaren Arterienerkrankung bei 292 Teilnehmer mit Brustschmerzen

**Table 1.** Multivariate associations between depression, cardiovascular risk factors and types of coronary artery disease in 292 participants with chest pain<sup>1</sup>

	Coronary spasm <sup>2</sup> (n = 63)			Coronary atherosclerosis <sup>3</sup> (n = 117)		
	adjusted OR and 95% CI	p	p for trend	adjusted OR and 95% CI	p	p for trend
Depression			<0.001			0.31
No to minimal (n = 199)	1.00 (referent)	reference		1.00 (referent)	reference	
Mild (n = 61)	2.91 (1.33–6.33)	0.007		1.50 (0.73–3.08)	0.265	
Moderate to severe (n = 32)	4.4 (1.7–11.7)	0.003		1.39 (0.51–3.77)	0.523	
Established cardiovascular risk factors <sup>4</sup>			0.71			<0.001
≤2 (n = 121)	1.00 (referent)	reference		1.00 (referent)	reference	
3 (n = 80)	1.13 (0.54–2.36)	0.745		2.20 (1.12–4.33)	0.022	
≥4 (n = 91)	0.84 (0.35–1.98)	0.686		5.51 (2.83–10.74)	<0.001	

<sup>1</sup> The odds of being diagnosed as having a specific type of coronary artery disease were relative to the reference group and were derived from a multinomial logistic regression model with all predictor variables included.

<sup>2</sup> Included patients with variant angina.

<sup>3</sup> Included patients with stable (n = 45) or unstable (n = 36) angina or myocardial infarction (n = 36).

<sup>4</sup> Included old age (≥65 years), men, high low-density lipoprotein level (≥100 mg/dl), high BMI (≥23), current smoking, diabetes mellitus and hypertension. Participants with ≤2 risk factors served as the reference category.

(Yoon et al., 2009, Seite 192)

Auch Pizzi et al. (2008, Seite 1110) beschrieben, dass bei depressiven Patienten ein sympatho-vagales Ungleichgewicht besteht, dass durch erhöhte sympathische Anpassung und/oder durch einen unzureichenden parasympathischen Tonus bedingt ist. Durch dieses Ungleichgewicht kann, verursacht durch die verstärkte sympathische Aktivität, eine Entzündung entstehen, deren Marker bei Patienten mit klinischer Depression erhöht sind. Weiters ist bekannt, dass erhöhte Entzündungswerte die endotheliale Funktion beeinflusst und dass depressive Erkrankungen mit einer endothelialen Dysfunktion bei Patienten mit oder ohne KHK verbunden sind. Zusammengefasst weisen depressive Patienten häufiger eine reduzierte Herzfrequenz, erhöhte Entzündungsmarker und eine endotheliale Dysfunktion auf.

Diese drei Mechanismen spielen eine wichtige Rolle in der Depression.

Tabelle 8: Ausgewählte inflammatorische Marker, Kennwerte der endothelialen Funktion und Herzraten-Variabilität bei depressiven Zustandsbild aus der Untersuchung von Pizzi et al. (2008, Seite 1114)

**Table 1** Characteristics of study participants by depression status

Variables	Beck Depression Inventory (BDI)		P*	Correlation with BDI score (Spearman P)
	Non-depressed (BDI < 10) n = 319	Depressed (BDI ≥ 10) n = 96		
Age, year	57.7 ± 9	57.1 ± 9	0.50	0.9
Male gender, % (n)	51.7 (165)	49.0 (47)	0.64	—
Body mass index, kg/m <sup>2</sup>	26.1 ± 3	26.6 ± 4	0.89	0.9
Obesity (BMI > 30), % (n)	8.2 (26)	33.3 (32)	<0.001	—
Current smoking, % (n)	29.1 (93)	34.4 (33)	0.38	—
<b>Clinical characteristics</b>				
Family history of coronary heart disease, % (n)	34.8 (111)	40.6 (39)	0.33	—
Dislipidaemia, % (n)	42.9 (137)	46.9 (45)	0.56	—
Hypertension, % (n)	47.6 (152)	55.2 (53)	0.20	—
Systolic blood pressure, mmHg	142 ± 21	145 ± 18	0.08	0.004 (ρ -0.14)
Diastolic blood pressure, mmHg	81.1 ± 7	82.4 ± 8	0.18	0.002 (ρ -0.16)
Total cholesterol, mg/dL	208 ± 23	217 ± 25	0.002	0.02 (ρ 0.11)
Low-density lipoprotein, mg/dL	125 ± 24	135 ± 20	0.001	0.002 (ρ 0.15)
High-density lipoprotein, mg/dL	52.9 ± 12	52.6 ± 18	0.67	0.7
Triglycerides, mg/dL	138 ± 30	145 ± 34	0.002	0.4
Blood glucose, mg/dL	92.2 ± 11	93.6 ± 11	0.21	0.08
<b>Drug treatments</b>				
Beta-blockers, % (n)	34.5 (110)	34.4 (33)	0.99	—
Angiotensin-converting enzyme-inhibitors, % (n)	31.0 (99)	38.5 (37)	0.17	—
Calcium-antagonists, % (n)	20.7 (66)	26.0 (25)	0.26	—
Diuretics, % (n)	36.0 (115)	47.9 (46)	0.042	—
Sartans, % (n)	29.1 (93)	45.8 (44)	0.003	—
Statins, % (n)	25.1 (80)	26.0 (25)	0.89	—
Platelet aggregation inhibitors, % (n)	37.0 (118)	38.5 (37)	0.81	—

Continuous variables are reported as means ± SD.

\*Kruskal–Wallis test for continuous variables; Fisher's exact test for categorical ones.

( Pizzi et al., 2008, Seite 1114)

### 3.5 Depression und Atherosklerose

Wie nach Tiemeier et al. (2004, Seite 369) beschrieben, wirkt die Depression in der Entstehung der Atherosklerose mit. Die epidemiologischen Aussagen über den Zusammenhang zwischen Atherosklerose und Depression sind unvollständig und die Hypothese über die vaskuläre Depression ist nur über die neurologische Bildgebung gesichert, die eine Hyperintensität darstellt. Jedoch wurde der pathologische Hintergrund von dieser Hyperintensität bei Patienten mit einer Depression noch nicht ermittelt.

In einer Studie wurde laut Tiemeier et al. (2004, Seite 370) der Zusammenhang zwischen Atherosklerose an unterschiedlichen Körperstellen und Depression untersucht.

Die Depression wurde in 2 Schritten gemessen. Zuerst wurden die Teilnehmer anhand eines Interviews zuhause je nach Punkteanzahl in Depressions-Grade eingeteilt, wobei es eine definierte Grenze gab, ab wann von depressiven Symptomen besprochen wird.

Weiters wurden die Probanden, die bei diesem Auswahlverfahren positiv waren, durch ein psychiatrisches Interview weiters untersucht und mittels DSM-IV klassifiziert.

Die Atherosklerose wurde anhand von 4 nicht-invasiven Methoden (Knöchel-Oberarm-Blutdruck, die Intima-Media-Dicke in den Karotiden, das Vorhandensein von Plaques in den Karotiden und die Atherosklerose in der Aorta) gemessen. Durch diese Methoden wurde die extrakoronare Atherosklerose an unterschiedlichen Körperstellen ermittelt.

Laut Stewart et al. (2007, Seite 229f) wird angegeben, dass bei der Messung der Intima-Media-Dicke der Karotis eine Veränderung in einer drei-jährigen Beobachtung aufgefallen ist. Unabhängige Einflussfaktoren der Veränderung der Intima-Media-Dicke waren die Einwirkung von Alter und Geschlecht, der Ausgangswert des täglichen Alkoholkonsums und die Einnahme von SSRIs während des follow-ups. Es zeigte sich, dass das Alter eine positive Beziehung zu der Intima-Media-Dicke bei Männern hatte, jedoch eine negative bei Frauen.

Täglich hoher Alkoholkonsum führte auch zu einer stärkeren Veränderung der Intima-Media-Dicke, wobei die Einnahme von SSRIs diese Veränderung reduzierte. Dem zu folge war nach 3-jähriger Periode eine Veränderung der Intima-Media-Dicke der Karotis bei Patienten mit SSRI-Einnahme um -0,009 mm zu erkennen. Bei jenen, ohne SSRI-Therapie, nahm die Dicke hingegen um 0,095 mm zu.

Weiters wurde laut Stewart et al. (2007, Seite 230) in einer Studie untersucht, in wie weit negative Emotionen bei gesunden, älteren Personen, Einfluss auf die Entwicklung einer Atherosklerose haben. Es wurde herausgefunden, dass mäßig depressive Symptome eine stärkere Veränderung in der Intima-Media-Dicke der Karotis aufweisen, Angst, Ärger und Feindseligkeit haben jedoch keinen Bezug zu dieser Veränderung. Somatisch-vegetative Merkmale einer Depression können eine wichtige Rolle in der Entstehung früher Stadien von koronaren Herzerkrankungen spielen.

Eine andere Studie fand heraus, dass ein kognitiv-affektiver Aspekt der Depression eine Veränderung der Intima-Media-Dicke vorraussagen kann.

Wie aus den Ergebnissen von Tiemeier et al. (2004, Seite 371) ersichtlich ist, lassen sich anhand von einigen Charakteristika Unterschiede zwischen der depressiven Patienten-Gruppe, die älter, häufiger weiblich waren und im Schnitt öfters einen Schlaganfall aufwiesen, und der Vergleichsgruppe, ausmachen. Dieser Sachverhalt wird in der nachfolgenden Tabelle sehr übersichtlich zusammengefasst.

Tabelle 9: Charakteristische Merkmale der Studienprobanden

Characteristic	Subthreshold Depressive		
	Below CES-D Cutoff* (n = 3734)	Symptoms* (n = 118)	Depressive Disorders* (n = 119)
Age, mean (range), y	72.2 (61-97)	74.1† (62-93)	74.3† (61-87)
Sex, % F	56.7	77.4‡	72.3‡
Primary education only, %	47.5	58.1	57.1
MMSE score, mean (SD)	27.7 (2.0)	27.2† (2.1)	26.5† (3.4)
History of stroke, %	2.8	7.3†	8.4†
History of MI, %	11.3	7.3	15.1
Smoking			
Current smoker, %	15.9	18.5	19.3
Ex-smoker, %	50.4	45.2	39.5
Pack-years§	16.0 (0-146)	13.6 (0-126)	16.2 (0-160)
Antidepressant medication, %	2.4	7.3	14.3
Blood pressure, mean (SD), mm Hg			
Diastolic	75 (11)	72.5 (11)	73 (12)
Systolic	144 (21)	143 (22)	139   (24)
Total cholesterol, mean (SD), mg/dL	224 (38.7)	228 (30.9)	224 (38.7)
Body mass index, mean (SD)	26.8 (4.0)	27.1 (4.2)	26.6 (3.9)
Diabetes mellitus, %	9.7	10.5	12.5
Common carotid intima-media thickness, mean (SD), mm	0.87 (0.15)	0.89 (0.14)	0.90 (0.16)
Peripheral arterial disease, %¶	16.8	21.0	21.8
Carotid plaques, %			
None	30	31	27
Mild	19	17	20
Moderate	33	32	31
Severe	18	20	22
Aortic calcifications, %			
None	22	17	17
Mild	36	25	34
Moderate	22	32	15
Severe	20	26	34
Coronary calcifications, %#			
0-100	47	44	25
101-500	25	29	31
>500	28	27	44

Abbreviations: CES-D, Center for Epidemiological Studies Depression Scale; MI, myocardial infarction; MMSE, Mini-Mental State Examination.

SI conversion factor: To convert cholesterol to millimoles per liter, multiply by 0.0259.

\*\*Below CES-D cutoff" includes all persons who had a depressive symptom score below 16, which indicates clinically relevant symptoms. "Subthreshold depressive symptoms" includes all persons above the threshold who did not fulfill the criteria for a *DSM-IV* disorder. "Depressive disorders" includes those with major or minor depression and dysthymia. Screen-positive subjects with other psychiatric disorders or without a psychiatric workup were excluded.

† $P < .01$  vs reference group. Continuous variables were analyzed by analysis of covariance and categorical variables by logistic regression, adjusted for age and sex where appropriate.

‡ $P < .001$ .

§Calculated as follows: (number of cigarettes per day/20) × years.

|| $P < .05$ .

¶Defined as an ankle-brachial blood pressure index below 0.9.

#Numbers for coronary calcifications were 1871, 45, and 36 in nondepressed, subthreshold depressive symptoms, and depressive disorders groups, respectively. Analysis of coronary calcifications was available in 1986 persons; however, data for 34 persons with depressive symptoms were excluded.

(Tiemeier et al., 2004, Seite 372)

Im Zusammenhang zwischen extrakoronärer Atherosklerose und grenzwertigen depressiven Symptomen wurde laut Tiemeier et al. (2004, Seite 371f) keine beachtliche Beziehung zu einander gefunden. Ein gleich bleibendes Muster wurde jedoch bei depressiven Störungen und den 4 Stellen, an denen die Atherosklerose gemessen wurde, beobachtet.

Personen, die an einer schweren Erkrankung litten, wiesen häufiger depressive Störungen auf und das gleichzeitige Auftreten der Intima-Media-Dicke und einer schweren Verkalkung in der Aorta wurde deutlich aufgezeigt. Weiters wurde festgehalten, dass Studienteilnehmer mit vermehrten koronaren Verkalkungen vermehrt depressive Störungen aufweisen, als Probanden ohne Verkalkungen. Diese Beobachtung konnte aber bei grenzwertigen depressiven Symptomen nicht bestätigt werden. Dieses wird in den nachfolgenden Tabellen dargestellt.

Tabelle 10: Zusammenhang zwischen verschiedenen extrakoronären Werten einer Atherosklerose und einer Depression in Odds Ratio ausgedrückt

Atherosclerosis Measure	Controls, † No.	Subthreshold Depressive Symptoms ‡			Depressive Disorders ‡		
		No.	Odds Ratio	95% CI	No.	Odds Ratio	95% CI
Intima-media thickness (per 1-SD increase)	3588	110	1.07	0.87-1.32	102	1.24	1.02-1.51
Peripheral arterial disease ‡	3580	116	1.18	0.74-1.90	110	1.13	0.68-1.88
Carotid plaques							
None	1037	35	1.0	Reference	25	1.0	Reference
Mild	646	19	0.85	0.48-1.52	19	1.20	0.65-2.21
Moderate	1137	37	0.93	0.57-1.52	29	1.19	0.69-2.04
Severe	661	23	0.96	0.53-1.72	21	1.51	0.82-2.81
Aortic calcifications							
None	686	18	1.0	Reference	15	1.0	Reference
Mild	1112	26	0.85	0.46-1.59	29	1.19	0.62-2.27
Moderate	699	34	1.69	0.92-3.12	13	0.85	0.40-1.86
Severe	635	27	1.35	0.71-2.59	29	2.00	1.02-3.96

Abbreviation: CI, confidence interval.

\*Odds ratios were calculated with logistic regression adjusted for age, sex, total cholesterol level, blood pressure, cognitive score, antidepressant medication, smoking, diabetes mellitus, body mass index, history of stroke, and myocardial infarction. To test statistical significance of the categorical variables, we calculated overall *P* values for depressive disorders with a test for trend. For carotid plaques, we obtained *P* = .22; for aortic calcifications, *P* = .06.

†The control group consists of all persons who scored below the cutoff of 16 for clinically relevant depressive symptoms on the Center for Epidemiological Studies Depression Scale. The category "subthreshold depressive symptoms" includes all persons who scored above this cutoff and did not fulfill the criteria for a *DSM-IV* disorder. The category "depressive disorders" includes persons with major or minor depression and dysthymia. Screen-positive subjects with other psychiatric disorders or without a psychiatric workup were excluded.

‡Peripheral arterial disease was defined as an ankle-brachial index less than 0.90.

(Tiemeier et al., 2004, Seite 373)

Tabelle 11: Zusammenhang zwischen koronarer Verkalkung und Depression

Atherosclerosis Measure	Controls, † No.	Subthreshold Depressive Symptoms†			Depressive Disorders†		
		No.	Odds Ratio	95% CI	No.	Odds Ratio	95% CI
Coronary calcification							
0-100	865	20	1.0	Reference	9	1.0	Reference
101-500	463	13	1.10	0.53-2.30	11	2.45	0.98-6.13
>500	511	12	0.96	0.43-2.16	16	3.89	1.55-9.77

Abbreviation: CI, confidence interval.

\*Odds ratios were calculated with logistic regression adjusted for age, sex, total cholesterol level, cognitive score, blood pressure, diabetes mellitus, body mass index, smoking, antidepressant medication, history of stroke, and myocardial infarction. To test statistical significance of the association between coronary calcifications and depressive disorders, we calculated the overall *P* value with a test for trend; *P* = .004.

†See Table 2 for explanation.

(Tiemeier et al., 2004, Seite 373)

Zu dem wurde, wie es Tiemeier et al. (2004, Seite 372) darstellten, bei der Gesamtmessung der Atherosklerose herausgefunden, dass sich die extrakoronare Atherosklerose auf depressive Störungen bezieht. Es zeigte sich eine Dosis-Wirkungs-Beziehung zwischen ihnen. Die höchste Odds Ratio wurde jedoch nur bei Patienten mit einer Major Depression beobachtet. Der Zusammenhang zwischen Atherosklerose und grenzwertiger depressiver Symptome ist abgeschwächt, nicht jedoch jener, mit depressiven Störungen und Major Depression.

Zusammenfassend kann laut Tiemeier et al. (2004, Seite 373f) gesagt werden, dass Personen mit Atherosklerose häufiger an einer Depression leiden und extrakoronare Atherosklerose mit depressiven Störungen zusammenhängt, obwohl an manchen Stellen dieser Zusammenhang nicht signifikant zu messen war. Eine starke Assoziation wurde nur zwischen schwerer koronarer Verkalkung sowie der Verkalkung der Aorta und depressiver Störungen festgestellt.

Biologische Prozesse, die mit einer Depression vergesellschaftet sind, erhöhen das kardiovaskuläre Risiko wie zum Beispiel verminderte myokardiale Durchblutung, abnormale Reaktivität der Thrombozyten, kardiale Arrhythmien, entzündliche Prozesse und noradrenerge Hyperaktivität. Diese pathologischen Mechanismen können eine Atherosklerose begünstigen.

Auch werden weitere Faktoren, die auf die Beziehung zwischen Depression und kardiovaskuläre Erkrankungen Einfluss nehmen, angeführt, wie Probleme bei der Raucherentwöhnung und geringe Compliance.

### **3.6 Depression und Personalität**

Die Typ-A-Personalität ist durch Feindseligkeit, durch ständigen Konkurrenzkampf und starken beruflichen Einsatz charakterisiert und ist ein Faktor zur Entstehung einer koronaren Herzerkrankung. Andere Persönlichkeitstypen wie die Typ-D-Personalität sind als Risikofaktor für die KHK-Entstehung noch nicht genau untersucht. Bei der Typ-A-Personalität konnte jedoch ein 2-fach erhöhtes KHK-Risiko festgestellt werden. Für einen rezidivierenden Myokardinfarkt erhöhte sich das Risiko sogar um das 5-fache. Andere Studien jedoch konnten keine Korrelation zwischen der Typ-A-Persönlichkeit und einer KHK nachweisen. Man geht davon aus, dass nicht alle Komponenten der Typ-A-Persönlichkeit pathogen wirken. So wurde Feindseligkeit, die das Hauptmerkmal dieser Persönlichkeit ausmacht, weiter untersucht und die Ergebnisse daraus waren wiederum verschieden. Zusammengefasst kann man aber sagen, dass Patienten, die an einer koronarer Herzerkrankung leiden und zusätzlich sehr feindselig sind, eine erhöhte Anzahl an Restenosen nach einer Angioplastik aufweisen, einen schlechteren Verlauf einer Atherosklerose während eines Ultraschalls der Karotis zeigen und auch während eines Stresstests verstärkte Ischämie aufweisen, als KHK-Patienten ohne Feindseligkeit. Weiters ist Feindseligkeit mit stärkeren ungesunden Lebensstilen assoziiert und tritt außerdem häufig mit anderen psychosozialen Faktoren wie soziale Isolation auf. Feindselige Personen weisen eine höhere Herzrate und einen höheren Blutdruck nach physiologischem Stimulus auf, als jene, die nicht feindselig sind. Zu dem haben sie auch häufiger Hypercholesterinämien, erhöhte Werte an Katecholaminen und eine verminderte Leukozyten- $\beta$ -adrenerge Rezeptorfunktion, sowie eine verminderte vagale Anpassung der Herzfunktion und erhöhte Thrombozytenreaktivität.und vaskulären Erkrankung betragen (Rozanski et al. 1999, Seite 2195ff).

Tennant et al. (2001, Seite 176) zeigten auf, dass bei Trauer 9 von 14 Studien den Zusammenhang mit kardiovaskulärer Mortalität bestätigen. Wissenschaftliche Belege über

die kardiovaskuläre Mortalität depressiver Patienten besagen, dass sich der Nachweis widerspricht, allerdings wird behauptet, dass eine klinische Depression zur Mortalität kardiovaskulärer Erkrankung begünstigt, da sie die klassischen Risikofaktoren wie zum Beispiel Rauchen und Alkoholkonsum beeinflusst. Andere Studien über Depression und KHK-outcome lieferten einen überzeugenden Nachweis. Beispielsweise belegte eine unkontrollierte Querschnittsstudie, dass eine Depression mit atypischen Brustschmerzen, akuten Myokardinfarkt und plötzlichen Herztod in Verbindung steht. In einer kontrollierten Querschnittsstudie jedoch konnte nur bei Männern mit früh therapierter Depression ein anschließendes kardiales Ereignis festgestellt werden. Weiters fanden sie Belege, dass eine Depression bei Patienten mit Hypertonie, einen akuten Myokardinfarkt und zerebrovaskuläre Mortalität nach 5 Jahren prognostiziert.

Nach Tennant et al. (2001, Seite 179) wird beschrieben, dass Atherosklerose durch eine vorhergehende emotionale Erregung entstehen kann. Zorn kann eine Atherosklerose in der Karotis begünstigen und auch ein ungünstiger Lipid-Wert kann mit der Neigung zu Zorn, mit vitaler Erschöpfung und emotionalem Distress in Korrelation gebracht werden. Hypertonie ist ebenfalls mit schwerer Angst, Zorn und Feindseligkeit verbunden. Weiters können Zytokine, die durch Stress oder Depression beeinflusst werden, zu einer KHK beitragen, indem sie Auswirkung auf den CRP-Wert haben und Fibrinogen im Serum und die Thrombozytenaktivität erhöhen, sowie die Lipoprotein-Lipase erniedrigen. Dies trägt zu der Entstehung der Atherosklerose bei. In folgender Tabelle werden die Auswirkungen der Depression auf das kardiovaskuläre System anschaulich gemacht.

Tabelle 12: Kardiovaskuläre Veränderungen bei Patienten mit einer Depression

<b>Biologische Veränderung</b>	<b>Mögliche Auswirkung</b>	<b>Krankheitsbild</b>
erhöhte Gerinnungsneigung des Blutes	arterielle Thrombose	Myokardinfarkt, Hirnschlag
verminderte Variabilität der Herzfrequenz	Arrhythmien	plötzlicher Herztod
endotheliale Dysfunktion	Vasokonstriktion	Angina pectoris
erhöhte hämodynamische Aktivität	arterielle Hypertonie	Arteriosklerose
erhöhte Entzündungsparameter (z. B. C-reaktives Protein)	Entzündung der Gefäßwand	Arteriosklerose
verstärkte zelluläre Adhäsionsmechanismen	Entzündung der Gefäßwand	Arteriosklerose

(Buddeberg et al., 2004, Seite 457)

### **3.7 Depression und Stress**

Ladwig et al. (2005, Seite 91) beschrieben, dass eine depressive Stimmung einen Zustand von Überforderung hervorrufen kann, der auch als chronischer Stress bezeichnet wird. Durch diesen Stress kann es zu Störungen zwischen der Gefäßwand und dem arteriellen Blutsystem kommen, wobei die Gerinnungskaskade aktiviert und die fibrinolytische Aktivität vermindert werden kann. Weiters wurde bei depressiven Personen eine Dysbalance zwischen dem sympathikotonen Nervensystem und dem parasympathischen Nervensystem nachgewiesen, wobei es zu einer Veränderung der Herzfrequenz kommen kann.

Lederbogen et al. (2005, Seite 95) betonten, dass stressreagierende Systeme zentral gesteuert werden und für eine kurzfristige Anpassung des Organismus an Umweltbedingungen sorgen.

#### **a Stresssysteme**

Zu den Stresssystemen gehören laut (Uexküll et al. 2003, Seite 867f):

-Die sympathiko-adrenomedulläre Achse (SAM) besteht aus dem sympathischen Nervensystem und dem NNM (Nebennierenmark) und wird durch die Verarbeitung stressassoziiierter Signale und durch CRH-Ausschüttung aus dem Hypothalamus aktiviert. Durch das NNM kommt es zur Sekretion der Hormone Adrenalin und Noradrenalin, welche bei starkem Stress um das 10-fache ausgeschüttet werden. Adrenalin hemmt dadurch neurovegetative Funktionen und fördert die Stressantwort sowie die Aktivierung der HPA-Achse. Weiters kommt es zu einer gesteigerten Herz- und Atemfrequenz (Uexküll et al. 2003, Seite 867f).

- Die Hypothalamus-Hypophysen-Adrenokortex-Achse (HPA), die die Sekretion von ACTH und Kortisol reguliert. Dies funktioniert über einen zirkadianen Rhythmus, einen negativen Feedbackmechanismus und die Fähigkeit, auf einen Stressor zu reagieren. Bei Belastungen wie eine Depression oder Angst schüttet der Hypothalamus CRH

(Corticotropin-Releasing-Hormon) und AVP (Arginin-Vasopressin) aus und dadurch wird die Hypophyse stimuliert, ACTH freizusetzen. ACTH gelangt über die Blutbahn zur NNR (Nebennierenrinde) und Kortisol wird freigesetzt. Durch das vermehrt vorkommende Kortisol kann der Organismus an die Stresssituation angepasst werden und es wird für genügend Energie gesorgt (Uexküll et al. 2003, Seite 867f).

Beide Systeme werden auch laut Lederbogen et al. (2005, Seite 95) bei der Stressantwort aktiviert und es kann durch eine wiederholte oder dauerhafte Aktivierung dieser Systeme zu einer Funktionsstörung kommen. Es werden von den Autoren drei Formen dieser Systemdysfunktion beschrieben, wobei es entweder den basalen Tonus oder die Reaktivität auf einen Stressor betrifft.

- Höherer basaler Tonus, überschießende Reaktivität: Hier findet sich eine erhöhte Aktivität der CRH-produzierenden Neurone im Hypothalamus. Dadurch kommt es durch das HPA-System zu einem dauerhaft erhöhten Spiegel an Adrenokortikotropin (ACTH) und Kortisol.

Auf mentale und körperliche Belastung, die als Stressoren bezeichnet werden, kommt es ebenfalls zu überschießender Antwort vor allem bei der Herz-Kreislauf-Regulation. Hierbei handelt es sich um eine länger anhaltende Blutdruck- und Pulserhöhung nach einer Belastung.

- normaler basaler Tonus, überschießende Reaktivität: Tritt nur eine einfache Störung dieser Systeme auf, kommt es zu einer überschießenden Reaktion auf den Stressor. Der basale Tonus bleibt jedoch unverändert.

- starrer basaler Tonus, geringe Reaktivität: Hier finden sich ein niedriger Kortisolspiegel am Morgen, sowie ein hoher am Abend.

Lederbogen et al. (2005, Seite 95) dokumentiert, dass wichtige kardiale Risikofaktoren mit einer dauerhaften übermäßigen Aktivität der Stresssysteme verbunden sind und durch diese Veränderung ein erhöhtes kardiales Risiko entsteht. Dies lässt sich durch die gute Wirkung der  $\beta$ -adrenergen Antagonisten bei KHK-Therapie bestätigen.

Bei der Mehrzahl von untersuchten Patienten mit einer relevanten Depression konnte man eine Überaktivität der Stresssysteme nachweisen und somit ist das relative Risiko für eine KHK-Erkrankung bei Vorhandensein einer Depression gleichermaßen erhöht als bei typischen Risikofaktoren (Lederbogen et al. 2005, Seite 95).

Eine Hyperaktivität der HPA-Achse konnte bei Panikstörung und melancholischer Depression laut Uexküll et al. (2003, Seite 868) beobachtet werden, wobei die Kortisolproduktion zunimmt und immunvermittelte Entzündungen unterdrückt werden. Bei der Hypoaktivität der HPA-Achse kommt es zu verminderten Kortisol-Werten und Aktivierung von Entzündungen und wird bei Müdigkeit und atypischer Depression gesehen. Bei KHK-Patienten wird eine Hyporeaktivität angenommen, die eine Verbindung zwischen KHK und Erschöpfung erklären würde.

Die Wirkung der HPA-Achse wird in der unten abgebildeten Tabelle komprimiert dargebracht.

Tabelle 13: Zustände, die mit erhöhter oder verminderter Aktivität der HPA-Achse einhergehen, und ihr Einfluss auf immunvermittelte Entzündungsprozesse

	<b>Hyperaktivität</b>	<b>Hypoaktivität</b>
<b>Auslöser</b>	Melancholische Depression bei chronischem Stress CUSHING-Syndrom	Atypische Depression nach chronischem Stress Chronic-fatigue-Syndrom Posttraumatische Belastungsstörung
<b>Effekt</b>	Kortisol erhöht	Kortisol erniedrigt
<b>Auswirkung auf Entzündungsprozesse</b>	Unterdrückung immunvermittelter Entzündungen	Aktivierung immunvermittelter Entzündungen

(Uexküll et al, 2003, Seite 868)

In einer Studie wurde, wie von Rozanski et al. (1999, Seite 2200) beschrieben, bei Patienten nach einem Myokardinfarkt vermehrter sozialer Stress und soziale Isolation nachgewiesen, das wiederum das Risiko an darauf folgende Ereignisse um das doppelte erhöht.

Patienten, die in der akuten Phase einer koronaren Herzerkrankung waren, hatten, wie von Rafanelli et al. (2005, Seite 181) zusammengefasst, deutlich mehr stressauslösende Lebensereignisse, als die Kontrollgruppe. Die in 3 Kategorien eingeteilten Lebensereignisse waren 1.) Zugänge wie durch eine Heirat bzw. Verlust durch Tod, 2.) wünschenswerte bzw. nicht wünschenswerte Ereignisse und 3.) kontrollierte bzw. unkontrollierte Ereignisse. Alle Kategorien waren bei Patienten, die an einer akuten koronaren Herzerkrankung litten, deutlich häufiger zu finden als bei den Patienten der Kontrollgruppe. Dies kommt in der Tabelle 14 zum Ausdruck.

Tabelle 14: Vergleich der Kategorien von Lebensereignissen mit Patienten mit akuter koronarer Herzkrankheit und der Kontrollgruppe

Category	Patients (n=97)	Controls (n=97)	$\chi^2$ (d.f.=1)	p
Entrances	5 (5,2%)	3 (3,1%)	0,522	NS
Exits	26 (26,8%)	13 (13,4%)	5,424	< 0,05
Desirable	12 (12,4%)	2 (2,1%)	7,628	< 0,01
Undesirable	50 (51,5%)	14 (14,4%)	30,219	< 0,001
Controlled	14 (14,4%)	1 (1%)	12,211	< 0,001
Uncontrolled	46 (47,4%)	15 (15,5%)	22,980	< 0,001

(Rafanelli et al., 2005, Seite 181, nachgezeichnet von Nina Hornof)

In der Gruppe der Herzpatienten litten 29,9% an einer Major Depression, 9,3% an einer Minor Depression und 19,6 Patienten litten an Demoralisation (Rafanelli et al., 2005, Seite 181).

Auch in einer anderen Studie konnte nachgewiesen werden, dass 8-16% aller Patienten vor einem akuten Myokardinfarkt an einer Depression litten. Wenig wurde jedoch über rezidivierende Depression und Demoralisation vor einem Myokardinfarkt erforscht. Weiters wurde dokumentiert, dass unsymptomatische Personen sich relativ widerstandsfähig am Beginn einer Depression zeigen, gerade wenn auf sie stressvolle Lebenssituationen einwirken. Symptomatische Personen weisen dagegen mehr Depressionen und starken Einfluss der Events auf. Eine bisherige Depression ist ein Risikofaktor für eine Depression nach einem Myokardinfarkt und die Auswirkung der wieder aufgetretenen Depression auf die Prognose der Erkrankung ist sehr stark (Rafanelli et al., 2005, Seite 182)

Eine andere Studien hat laut Joynt et al. (2003, Seite 252) nur bei Frauen mit starkem Stress ein relatives Risiko von 2,58 für Myokardinfarkt und 2,28 für eine koronare Herzerkrankung nachgewiesen. Die Ergebnisse bezogen auf Männer waren nicht signifikant. So zeigen die Autoren weiters auf, dass in einer weiteren prospektiven Studie bei Patienten nach einem Myokardinfarkt ein relatives Risiko von 2,5 für einen Reinfarkt

nachgewiesen wurde, während andere keine Beziehung zwischen Stress-Levels und Mortalität nach einem Infarkt aufzeichnen konnten.

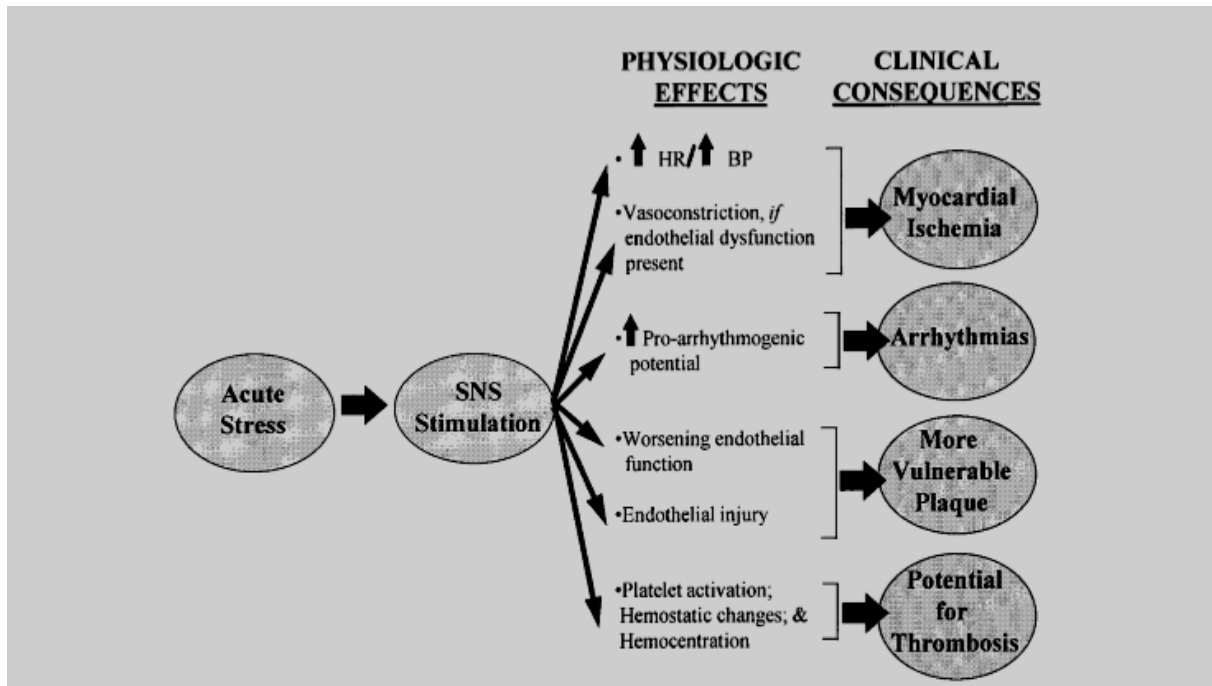
Negative Lebensereignisse und eine depressive Verarbeitung haben laut Uexküll et al. (2003, Seite 205) auch Einfluss auf die Immunkompetenz. So fanden sich bei Personen mit vermehrten, negativen Ereignissen, einer Depression oder Angst eine erniedrigte Anzahl an Helfer- und Suppressorzellen. Viele Studien weisen darauf hin, dass die Anzahl der belastenden, negativen Ereignisse den Gesundheitszustand beeinflusst und dass dies auch die Verarbeitung dieser Ereignisse nachhaltig beeinflussen kann. Weiters wurde bei einer Untersuchung mentaler Stress induziert und dabei die Herzrate und der Blutdruck kontrolliert. Der Sauerstoffbedarf während des Stresstests war deutlich erhöht und eine koronare Vasokonstriktion könnte bei KHK-Patienten auftreten. Von einer weiteren Studie wurde eine verminderte elektrische Stabilität des Herzens angezeigt, die durch Stress verursacht wurde. Durch diesen Stress kann auch die Vulnerabilität des Ventrikels sinken. Stress beeinflusst weiters endotheliale Effekte, obwohl noch zu klären ist, ob akute oder subakute Stressoren eine endotheliale Dysfunktion verursachen können.

## **b Psychophysiologie der Stressreaktion**

Um sich angemessen an einen Stressor anzupassen, werden nach Buddeberg et al. (2004, Seite 466) mehrere Phasen beschrieben. Es kommt zuerst zu einer Alarmreaktion, in der vermehrt Noradrenalin und Adrenalin ausgeschüttet werden und die Hypophysen-Nebennierenachse wird stimuliert. Danach kommt es zu einer Widerstands- oder Adaptationsphase, in der die Abwehrkräfte mobilisiert werden, um sich an die veränderte Situation anzupassen. Darauf folgt die Erschöpfungsphase, die dann eintritt, wenn die Noxe zu lange einwirkt oder der Organismus ihr nicht mehr entgegen wirken muss. Bei einer koronaren Herzerkrankung kommt es durch zentrale kognitive und emotionale Stimuli zu einer starken sympathoadrenergen Aktivierung, das über das limbische System schädigend auf die Herzfrequenz, den Blutdruck, den Myokardstoffwechsel und die Reizleitung wirkt. Auch Frühstadien der Arteriosklerose werden dadurch begünstigt.

Dies wird in der unten angeführten Abbildung präsentiert.

Abb.3: Zusammenhänge zwischen akutem Stress, sympathischer Aktivierung und Reaktionen im kardiovaskulären Organsystem



(Buddeberg et al., 2004, Seite 455)

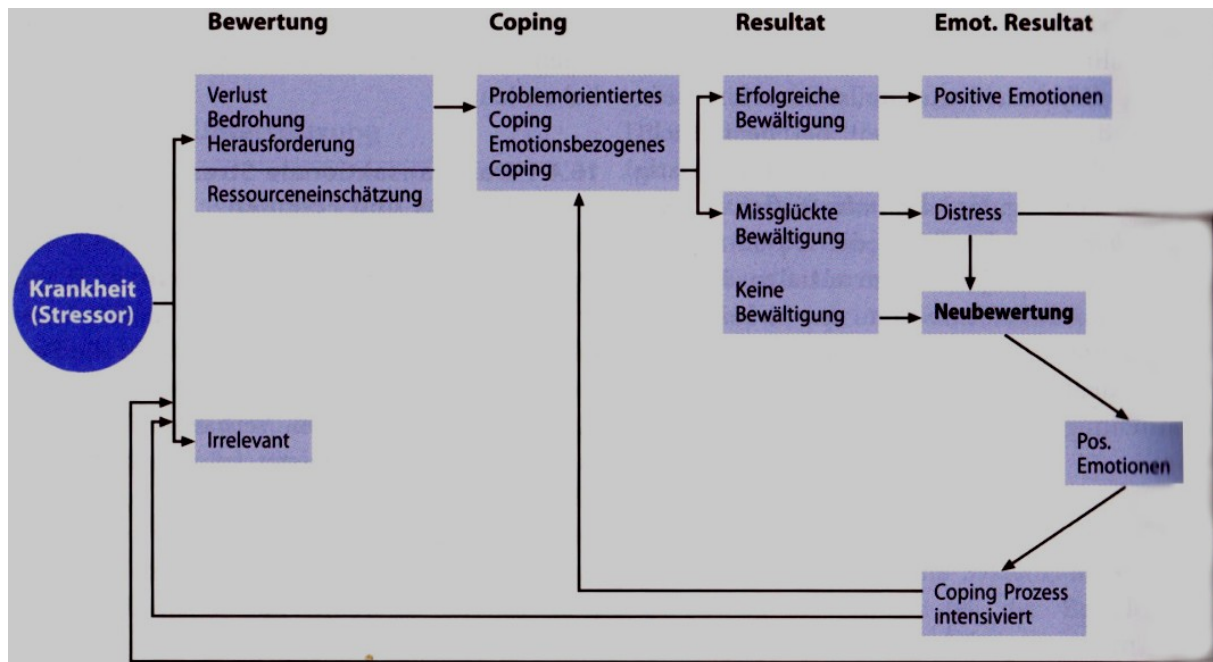
Eine wegweisende Studie, die den Zusammenhang zwischen Distress-Erfahrungen und KHK nachweisen konnte, war die so genannte „Whitehall“-Studie. Hierbei wurde die Sterblichkeitsrate besonders der KHK nach der beruflichen Stellung erforscht und man kam zu dem Ergebnis, dass, je niedriger die berufliche Stellung, höhere Distress-Erfahrungen nachgewiesen werden konnten und diese Personen in weiterer Folge eine höhere Mortalitätsrate aufwiesen (Buddeberg et al. 2004, Seite 466).

### c Krankheitsbewältigung

Krankheit kann laut Buddeberg et al. (2004, Seite 419) als stressreiches Lebensereignis aufgefasst werden und die Bewältigungsstrategien können den weiteren Verlauf der Erkrankung erheblich beeinflussen. Wie das transaktionale Stress-Modell von Lazarus und Folkman zeigt, entsteht durch primäre und sekundäre Bewertungsprozesse ein dynamischer Anpassungsprozess. Durch die primäre Bewertung erkennt der Patient die Erkrankung entweder als irrelevant, positiv oder als stresshaft, wobei er bei der

stresshaften Auffassung, je nach Empfinden zwischen einem Schaden, einer Bedrohung oder einer Herausforderung unterscheidet. Durch diese drei stressbezogenen Krankheitsbewertungen kommt es zur Aktivierung von Bewältigungsmaßnahmen. Durch die sekundäre Bewertung erkennt der Patient seine Ressourcen, das Problem erfolgreich abzuschließen.

Abb.4: Das transaktionale Stress-Modell von Lazarus



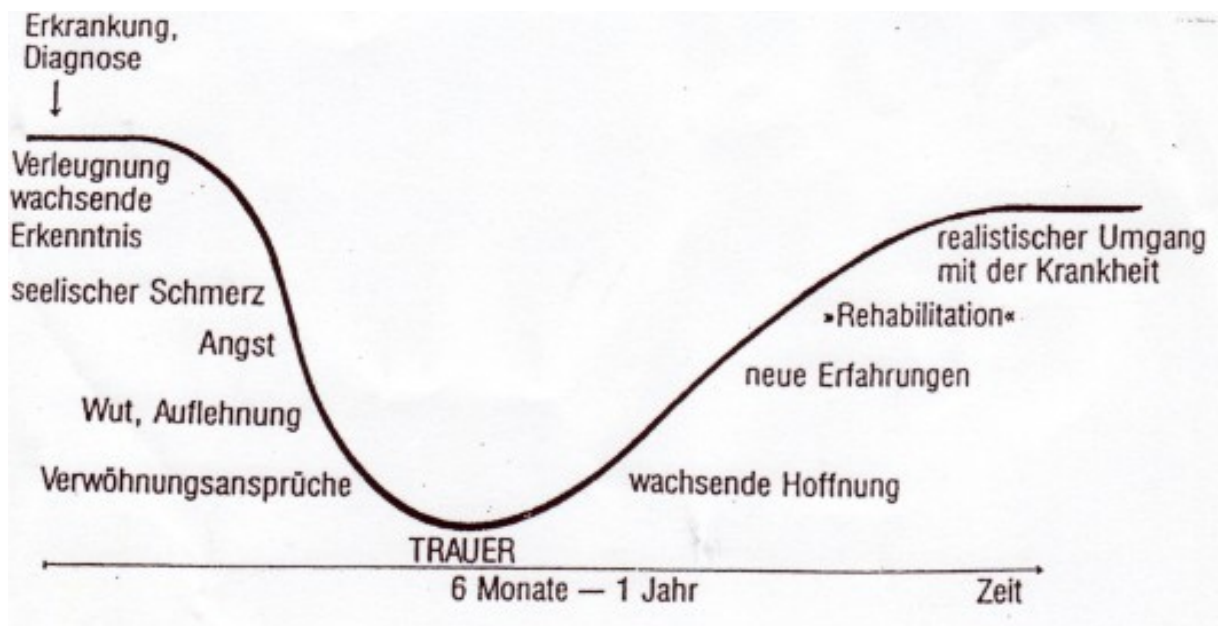
(Buddeberg et al., 2004, Seite 420)

Zu den Bewältigungsstrategien zählen laut Uexküll et al. (2003, Seite 302) das problemorientierte und das emotionsorientierte Coping, wobei sich das problemorientierte Coping sich direkt mit dem Stressor befasst. Durch diese Art des Copings soll die Stressursache und das Problem bekämpft werden, indem die Stressoren eigens beseitigt oder verändert werden können.

Der Bewältigungsvorgang einer Erkrankung umfasst Abwehrmechanismen und Bewältigungsstrategien. Durch Abwehrmechanismen wie Verdrängung und Verleugnung wird durch eine veränderte Wahrnehmung die belastende Situation erträglicher gemacht. Sie sind wichtig, um sich vor einem psychischen Ungleichgewicht zu schützen, da man anfangs mit der Erkrankung überfordert ist. Mit Bewältigungsstrategien kann man sich der belastenden Situation anpassen, indem das Problem zum Beispiel analysiert wird. Die

emotionsorientierte Coping-Form kommt besonders bei Patienten nach einem Herzinfarkt vor und hat häufig einen negativen Verlauf zu Folge. Bei KHK-Patienten können verschiedene Phasen der Krankheitsbewältigung auftreten, die sich bei Diagnosestellung zuerst als Überforderung zeigt. Durch die Diagnose der Erkrankung überfordert, kann sich durch das emotionsbezogenes Coping eine Depression entwickeln, die eine sekundäre Bewertung darstellt. Weiters kann die KHK mit Verlust sozialer Ressourcen wie Beruf oder Ehepartner in Verbindung gebracht werden. Sucht der Patient aufgrund seiner Probleme den Arzt auf, wird dies als problemorientierte Bewältigung verstanden. Durch nähere Informationen der Erkrankung kann die KHK für den Patienten anders eingeschätzt werden und soziale Ressourcen können wieder besser genutzt werden. Es entsteht eine Neubewertung und auch die Depression kann sich durch Copingmechanismen verbessern oder sogar verschwinden (Uexküll et al. 2003, Seite 302).

Abb.5: Psychische Verarbeitung einer schweren oder chronischen Krankheit – normaler Verlauf



(Lachauer R., 1984, Seite 33-40)

Abb.6: Psychische Verarbeitung einer schweren oder chronischen Krankheit – pathologischer Verlauf



(Lachauer R., 1984, Seite 33-40)

Geeignete Copingmechanismen sind, wie es nach Uexküll et al. (2003, Seite 302) beschrieben wurde, von Patient zu Patient und je nach Krankheit, Krankheitsphase und persönlichen Voraussetzungen des Patienten unterschiedlich. Dennoch zählt zu den geeigneten Coping-Mechanismen aktives Verhalten, verbunden mit der Aktivierung sozialer und emotionaler Ressourcen. Eine realistische Einschätzung der Erkrankung und das Akzeptieren von unveränderlichen Bedingungen können ebenso zu einer guten Anpassung führen, wobei auch die Verleugnung entlastend wirkt. Ungeeignet sind jedoch eine passive, selbstanklagende Haltung, die häufig mit sozialem Rückzug und verminderte Unterstützung verbunden ist.

Durch fehlende oder ungeeignete Coping-Mechanismen kann es nach Hoffmann et al. (2009, Seite 383) zu Problemen der Krankheitsverarbeitung kommen, die als akute Belastungsstörungen bezeichnet werden, wenn sie maximal 4 Wochen andauern. Alle Probleme der Krankheitsverarbeitung, die länger als 4 Wochen bzw. bis 2 Jahre dauern, werden unter Anpassungsstörungen zusammengefasst.

### 3.8 Post-Myokard-Stadium

Nach einem Myokardinfarkt wurde bei Patienten nach Uexküll et al. (2003, Seite 880) in der Akutphase in 18,5% große Angst und in 7,6% depressive Gefühle nachgewiesen. Angst in der Akutphase nach einem Infarkt beeinflusst den Krankheitsverlauf stark negativ und es konnte eine erhöhte Mortalität bei Patienten mit erhöhtem Angstniveau festgestellt werden und zu dem deutlich mehr Komplikationen wie Ischämie und Reinfarkte, als bei Patienten, die weniger Angst hatten. Im weiteren Krankheitsverlauf nach einem Myokardinfarkt sind vor allem Depressionen von Bedeutung, da die Sterblichkeit insbesondere bei Frauen mit leichter bis mittelgradiger Depression deutlich anstieg, als bei jenen, die keine depressiven Verstimmungen aufwiesen. In einer weiteren Studie konnte nachgewiesen werden, dass, vom Zeitpunkt der Entlassung, depressive Patienten eine 78% höhere Wahrscheinlichkeit zu versterben hatten, als nicht-depressive und dies gilt sogar für die nächsten 10 Jahre.

Depressivität und Angst sind häufig mit einer verminderten Lebensqualität und einen schlechteren Gesundheitsverhalten assoziiert. Dies konnte man daran erkennen, dass 40% der Raucher, die einen Herzinfarkt erlitten, nicht innerhalb der ersten 5 Monate aufhörten zu rauchen und deutlich mehr Angst und depressive Symptome aufwiesen, als Nicht- bzw. Ex-Raucher. Ein weiterer Faktor, wie die Inanspruchnahme kardiologischer Rehabilitationsangebote, ist zu beachten, denn 2-25% der Patienten brechen die Therapie schon in den ersten 3 Monaten, 40-50% nach 6-12 Monaten ab. Der Grund für diese Non-Compliance ist unter anderem das Gefühl, die Krankheit nicht beeinflussen zu können und eine ängstlichen Einstellung bezüglich der Erkrankung.

Besonders nach Operationen am offenen Herzen konnte bei Patienten, die präoperativ als depressiv oder hoffnungslos eingestuft wurden, ein äußerst ungünstiger Rehabilitationsverlauf beobachtet werden. Psychosoziale Faktoren hatten bei koronarchirurgischen Eingriffen einen besonders starken Einfluss auf psychische Störungen nach der Operation. Auch Konflikte mit Familien und der Umgang mit der Angst vor der Operation hatten Einfluss auf den Schweregrad der Störungen. Posttraumatische Belastungsstörungen finden sich bei 15% nach aortokoronaren Bypassoperationen. Nach der Implantation eines Herzschrittmachers wurden danach nur leichte Angst- und Depressionszustände bemerkt und im weiteren Verlauf wurde er als Hilfe angesehen und so akzeptiert, dass er eine gewissen Sicherheit geben konnte. Auch

Kontrolluntersuchungen wurden von fast allen Patienten eingehalten (Uexküll et al. 2003, Seite 880).

## 4. DISKUSSION

Es ist aufzuzeigen, dass sich die meisten Untersuchungen zu psychosozialen Aspekten kardialer Erkrankungen hauptsächlich auf männliche Patienten beschränken. Neuere Untersuchungen weisen laut Büchner et al. (2005, Seite 416) jedoch darauf hin, dass sich diese Befunde nicht ohne weiters auf Frauen übertragen lassen. So sind die kardialen Folgen von Stress zwar ähnlich als die der Männer, die Stressursachen liegen bei Frauen jedoch eher im familiären Bereich bzw. in der Doppelbelastung durch Beruf und Familie. Auch die Stressreaktionsmuster sind bei Frauen unterschiedlich und die psychische Belastung durch die Erkrankung bei ihnen stärker. Weiters werden ihnen weniger Rehabilitationsmaßnahmen angeboten, obwohl sie nach neuesten Untersuchungen speziell für Frauen abgestimmte Therapien bräuchten, da sie nicht in männlichen Gruppenprogrammen behandelt werden sollten. Auf diese Unterschiede bezüglich der Ursachen und Auswirkungen bei Männern und Frauen sind bislang nur wenige Studien eingegangen.

Vergleicht man den Artikel von Ladwig et al. (2005) mit dem Artikel von Joynt et al. (2003), so ist zu erkennen, dass bei Beiden ausschließlich scheinbar gesunde Männer in den Studien untersucht wurden. Ladwig et al. (2005, Seite 90) gaben im Ergebnis an, dass eine schwerwiegende Depression zu deutlich höheren CRP-Werten führte, jedoch lässt sich dieses Ergebnis nur bei adipösen Patienten mit einem BMI > 30 kg/m<sup>2</sup> bestätigen und so lässt sich nicht eindeutig beweisen, dass Depressivität durch proinflammatorische Prozesse ein kardiovaskuläres Risiko darstellt.

Auch im Artikel von Joynt et al. (2003, Seite 252) wurde beschrieben, dass eine erhöhte Konzentration an CRP zu einem gesteigerten Myokardinfarktsrisiko führt, wobei auch hier nur Männer in die Studie eingeschlossen wurden.

Roy et al. (2010, Seite 138) hielten fest, dass pessimistische Patienten höhere inflammatorische Werte aufweisen, als Optimistische, wobei hier Männer und Frauen mit einbezogen wurden.

Pasic et al. (2003, Seite 1185) wiesen darauf hin, dass eine Studie ausschließlich während der akuten Phase einer Depression eine gesteigerte Produktion an IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-6, IL-10 und TNF-alpha festhalten konnte, während eine andere Studie keine IL-1 $\beta$  Produktion, jedoch eine verminderte IL-2 Produktion beobachten konnte.

Positiv fällt auf, dass sich die Anzahl der Studien im Zeitraum, in dem die Recherche durchgeführt wurde, im Vergleich zu den Jahren 2000 und darunter, signifikant gesteigert hat, da es von Jahr zu Jahr deutlicher wurde, in welchem Ausmaß das Herz und die Seele zusammenhängen.

Weiters konnte man bei der Literaturrecherche auch erkennen, dass vermehrt Artikel über koronare Herzkrankheit als Exposition und Depression als Outcome erhältlich sind und es meist erst durch gezielte Schlagwörter und Limitationen möglich war, Artikel über Depression als Exposition und die koronare Herzkrankheit als Outcome zu finden.

Tabelle 15: Depression und Blutplättchen-Aktivität

<b>Artikel</b>	<b>Ergebnis</b>
Ziegelstein et al. (2007, S.1366)	Depressive Patienten weisen eine erhöhte Thrombozytenaktivität und Thrombozytensekretion auf und durch die Therapie mittels Sertralin kommt es zur Senkung der Sekretion.
Bruce et al. (2005, S.32)	Depressive Patienten weisen eine erhöhte Anzahl an GPIIa/IIIb sowie an Thrombozytenfaktor 4 auf und es kommt durch Paroxetin zur Senkung der Sekretion des Thrombozytenfaktors 4 und der Anzahl an GPIIa/IIIb. Sertralin senkt die Thrombozytensekretion.
Zellweger et al. (2004, S.5)	Hier wurden eine erhöhte Thrombozytenaktivität, sowie erhöhte Werte des Thrombozytenfaktors 4 bei depressiven Patienten dokumentiert.
Skala et al. (2006, S.741)	Depressiven Patienten konnten erhöhte Werte des Thrombozytenfaktors 4 und des Thromboglobulin nachgewiesen werden.

Trotzdem wird auch hier laut Lavoie et al. (2010, Seite 20) beschrieben, dass die Mechanismen zur Entstehung einer koronaren Herzkrankheit durch eine Depression noch nicht genau geklärt wurden.

Tabelle 16: Depression und endotheliale Funktion

<b>Artikel</b>	<b>Ergebnis</b>
Lavoie et al. (2010, S.20)	Patienten mit Depression konnte eine verminderte endotheliale Funktion nachgewiesen werden.
Skala et al. (2006, S.741)	Die Dilatation der Gefäße ist bei Patienten mit einem höheren Depressionsgrad abgeschwächt.
Pizzi et al. (2008, S.1110)	Bei Patienten mit einer Depression sind erhöhte Entzündungswerte zu erkennen, die die endotheliale Funktion negativ beeinflussen.

Tabelle 17: Depression und Atherosklerose

<b>Artikel</b>	<b>Ergebnis</b>
Tiemeier et al. (2004, S.369)	Es wurde kein beachtlicher Zusammenhang zwischen Atherosklerose und depressiven Störungen gefunden. Personen, die an einer schweren Erkrankung litten, wiesen häufiger depressive Störungen auf und der Zusammenhang zwischen der Intima-Media-Dicke und einer schweren Verkalkung in der Aorta wurde deutlich beobachtet.
Stewart et al. (2007, S.230)	Mäßig depressive Symptome weisen eine stärkere Veränderung der Intima-Media-Dicke auf, während Angst, Ärger oder Feindseligkeit keinen Einfluss auf eine Veränderung aufweist. Durch die SSRI-Einnahme werden Veränderungen der Intima-Media-Dicke reduziert.

Tabelle 18: Depression und Persönlichkeit

<b>Artikel</b>	<b>Ergebnis</b>
Rozanski et al. (1999, S.2195)	Bei der Typ-A-Persönlichkeit erhöht sich das KHK-Risiko um das 2-fache. Andere Studien kamen zu keiner Korrelation zwischen KHK und der Typ-A-

	<p>Personalität. Patienten mit einer KHK, die noch dazu auch feindselig sind, weisen jedoch eine erhöhte Restenoserate und einen schlechteren Verlauf der Atherosklerose auf.</p>
<p>Tennant et al. (2001, S.176)</p>	<p>Atherosklerose kann durch emotionale Erregung entstehen. So wurde nachgewiesen, dass Zorn eine Atherosklerose in den Karotiden begünstigen kann.</p>

Abschließend lässt sich die Beantwortung der, in der Einleitung bereits erwähnte Forschungsfrage „ In wie fern zeigt sich der Zusammenhang zwischen depressiver Störung und kardiovaskulären Erkrankungen? “ wie folgt zusammenfassen:

Es wurde in dieser Arbeit aufgezeigt, dass verschiedene Teilkomponenten Auswirkung auf die Entstehung einer Depression haben.

So konnte ein Zusammenhang zwischen einer Depression und der Blutplättchenaktivität nachgewiesen werden, indem unter anderem Ziegelstein et al. (2007, S.1366) beschreiben, dass depressive Patienten eine erhöhte Thrombozytenaktivität und Thrombozytensekretion, sowie eine erhöhte Anzahl an GPIIa/IIIb und des Thrombozytenfaktors 4 aufweisen.

Auch gibt es eine Korrelation mit der endothelialen Funktion, die bei Depressiven vermindert ist und durch erhöhte Entzündungswerte negativ beeinflusst wird (Lavoie et al. 2010, S.20). Diese erhöhten CRP-Werte und eine gesteigerte Produktion an IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-6, IL-10 und TNF-alpha konnten, wie zum Beispiel in Pasic et al. (2003, Seite 1185) beschrieben, bei einer Depressivität nachgewiesen werden.

Weitere Zusammenhänge gibt es laut Tiemeier et al. (2004, Seite 373f) zwischen einer depressiven Störungen und der Intima-Media-Dicke, sowie mit Stress. Hier kam man zu dem Ergebnis, dass eine Depression eine Überaktivität der Stresssysteme verursacht und so einen typischen Risikofaktor für eine KHK darstellt (Lederbogen et al. 2005, Seite 95).

## 5. LITERATURVERZEICHNIS

### BÜCHER:

Ahrens S., Schneider W.: 2002 Lehrbuch der Psychotherapie und Psychosomatischen Medizin, 2.Auflage, Schattauer GmbH, Stuttgart, Deutschland

Arastéh et al.: 2009, Duale Reihe – Innere Medizin, 2.Auflage, Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart, Deutschland

Buddeberg C., Abel Th., Ackermann-Liebrich U., Bengel J., Brähler E., Büchi St., Buddeberg-Fischer B., Duetz M., Klaghofer R., Ladewig D., Laederach K., Langewitz W., Scheuer E., Schüssler G, Söllner W., Steurer J., von Känel R., Zemp-Stutz E.: 2004, Psychosoziale Medizin, 3. Auflage, Springer-Verlag Berlin, Deutschland

Hoffmann S. O., Hochapfel G., Heuft G., Eckhardt-Henn A.: 2009 Neurotische Störungen und Psychosomatische Medizin, 8.Auflage, Schattauer GmbH, Stuttgart, Deutschland

Laux G., Möller H.-J.: 2007 Memorix Psychiatrie und Psychotherapie, Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart, Deutschland

Möller H.-J., Laux G., Kapfhammer H.-P.: 2008, Psychiatrie und Psychotherapie Teil 2, Springer Medizin Verlag, Heidelberg, Deutschland

Porcelli P., Sonino N.: 2007, Psychological Factors Affecting Medical Conditions, Vol.28, Karger, Basel, Deutschland

Rudolf G., Henningsen P.: 2008 Psychotherapeutische Medizin und Psychosomatik, 6.Auflage, Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart, Deutschland

Schüßler G., Bertl-Schüßler A., Ecker-Egle M.-L., Egle U., Kammerer E., Leibing E., Söllner W., Windgassen K.: 2005 Psychosomatik/Psychotherapie systematisch, 3.Auflage, UNI-MED Verlag AG, Bremen, Deutschland

Uexküll T., Adler R.H., Herrmann J.M., Köhle K., Langewitz W., Schonecke O.W., Wesiack W.: 2003 Psychosomatische Medizin, 6.Auflage, Urban & Fischer Verlag, München, Deutschland

## **ARTIKEL:**

Bruce E. C., Musselman D. L.: „Depression, Alterations in Platelet Function, and Ischemic Heart Disease“, Psychosomatic Medicine 2005 , 67, Supplement 1, 34-36

Büchner B., Kleiber C., Stanske B., Herrmann-Lingen C.: „Stress und Herzkrankheit bei Frauen“, Herz 2005, 30, 416-428

Carney RM, Blumenthal JA, Stein PK, Watkins L, Catellier D, Berkman LF, et al.: „Depression, heart rate variability, and acute myocardial infarction.“, Circulation 2001, 104, 2024-2028 zitiert in Joynt K. E., Whellan D. J., O’Connor C. M.: „Depression and Cardiovascular Disease: Mechanisms of Interaction“, Society of Biological Psychiatry 2003, 54, 248-261

Frasure-Smith N, Lesperance F, Talajic M.: „Depression and 18-month prognosis after myocardial infarction.“, Circulation 1995, 91, 999-1005 zitiert in Joynt K. E., Whellan D. J., O’Connor C. M.: „Depression and Cardiovascular Disease: Mechanisms of Interaction“, Society of Biological Psychiatry 2003, 54, 248-261

Herrmann-Lingen C.: „Zur Bedeutung depressiver Störungen für die somatische Medizin“, Zeitschrift für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie 2003, 49, 391-407

Joynt K. E., Whellan D. J., O’Connor C. M.: „Depression and Cardiovascular Disease: Mechanisms of Interaction“, Society of Biological Psychiatry 2003, 54, 248-261

Lachauer R.: „Myocardial infarct patients in a rehabilitation clinic – experiences from the psychoanalytic viewpoint“, Psychother. Psychosom. Med. Psychol. 1984, 34, 33-40

Ladwig K.-H., Marten-Mittag B., Baumert J.: „Psychosoziale Belastungsfaktoren als Risiko für das Auftreten einer koronaren Herzerkrankung – Eine Bestandsaufnahme unter besonderer Berücksichtigung der KORA-Forschungsplattform“, Gesundheitswesen 2005, 67 Sonderheft 1, S86-S93

Lavoie K. L., Pelletier R., Arsenault A., Dupuis J.: „Association Between Clinical Depression and Endothelial Function Measured by Forearm Hyperemic Reactivity“, Psychosomatic Medicine 2010, 72, 20-26

Lederbogen F., Deuschle M.: „Dysfunktion des Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Systems – Hintergrundvariable relevanter kardiovaskulärer Risikofaktoren?“, Gesundheitswesen 2005, 67 Sonderheft 1, S94-S97

Pasic Jagoda, Levy W. C., Sullivan M. D.: „Cytokines in Depression and Heart Failure“, Psychosomatic Medicine 2003, 65, 181-193

Pizzi C., Manzoli L., Mancini S., Costa G. M.: „Analysis of potential predictors of depression among coronary heart disease risk factors including heart rate variability, markers of inflammation, and endothelial function“, European Heart Journal 2008, 29, 1110-1117

Rafanelli C., Roncuzzi R., Milaneschi Y., Tomba E., Colistro M. C., Pancaldi L. G., Di Pasquale G.: „Stressful Life Events, Depression and Demoralization as Risk Factors for Acute Coronary Heart Disease“, Psychotherapy and Psychosomatics 2005, 74, 179-184

Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH.: „Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men.“, N Engl J Med 1997, 336, 973-979 zitiert in Joynt K. E., Whellan D. J., O’Connor C. M.: „Depression and Cardiovascular Disease: Mechanisms of Interaction“, Society of Biological Psychiatry 2003, 54, 248-261

Roose Steven P.: „Treatment of Depression in Patients with Heart Disease“, Society of Biological Psychiatry 2003, 54, 262-268

Roy B., Diez-Roux A. V., Seeman T., Ranjit N., Shea S., Cushman M.: „Association of Optimism and Pessimism With Inflammation and Hemostasis in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA)“, Psychosomatic Medicine 2010, 72, 134-140

Rozanski A., Blumenthal J. A., Kaplan J.: „Impact of Psychological Factors on the Pathogenesis of Cardiovascular Disease and Implications of Therapy“, American Heart Association 1999, 99, 2192-2217

Rudisch B., Nemeroff C. B.: „Epidemiology of Comorbid Coronary Artery Disease and Depression“, Society of Biological Psychiatry 2003, Band 54, Heft 3, 224-240

Schüßler G., Heuft G.: „Weiterbildung CME: Angst und Depression bei körperlicher Erkrankung“, Zeitschrift für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie 2008, 54, 354-367

Skala J. A., Freedland K. E., Carney R. M.: „Coronary Heart Disease and Depression: A Review of Recent Mechanistic Research“, Canadian Journal of Psychiatry 2006, Vol 51, No 12

Stewart J. C., Janicki D. L., Muldoon M. F., Sutton-Tyrrell K., Kamarck T. W.: „Negative Emotions and 3-Year Progression of Subclinical Atherosclerosis“, Arch Gen Psychiatry 2007, Vol 64

Tennant C., McLean L.: „The impact of emotion on coronary heart disease risk“, Journal of Cardiovascular Risk 2001, 8, 175-183

Tiemeier H., van Dijck W., Hofmann A., Witterman J. C. M., Stijnen T., Breteler M. M. B.: „Relationship Between Atherosclerosis and Late-Life Depression“, Arch Gen Psychiatry 2004, Vol 61

Whooley Mary A.: „Depression and Cardiovascular Disease: Healing the Broken-Hearted“, JAMA 2006, 295 (24), 2874-2881

Yoon S. J., Kim T., Seung K. B., Kim P. J., Lee C., Jun T., Lee C., Lyoo I. K.: „Role of Depressive Symptoms in Coronary Artery Spasm“, Psychotherapy and Psychosomatics 2010, 79, 191-193

Zellweger M. J., Osterwalder R. H., Langewitz W., Pfisterer M. E.: „Coronary artery disease and depression“, European Heart Journal 2004, 25, 3-9

Ziegelstein R. C., Parakh K., Sakhuja A., Bhat U.: „Depression and Coronary Artery Disease: Is There a Platelet Link?“, Mayo Foundation for medical education and research 2007, 82(22), 1366-1368

## **INTERNETQUELLEN:**

[http://www.bmgfj.gv.at/cms/site/attachments/3/4/4/CH0619/CMS1192461414563/gesundheits\\_und\\_krankheit\\_in\\_oesterreich\\_-\\_2004.pdf](http://www.bmgfj.gv.at/cms/site/attachments/3/4/4/CH0619/CMS1192461414563/gesundheits_und_krankheit_in_oesterreich_-_2004.pdf) Zugriff 18.03.2010

<http://www.hauptverband.at/mediaDB/Leitlinie%20Koronare%20Herzerkrankung%202009.pdf> Zugriff 10.03.2010

[http://www.sozialversicherung.at/portal27/portal/esvportal/channel\\_content/cmsWindow?\\_tabid=3&p\\_menuid=2988&action=2](http://www.sozialversicherung.at/portal27/portal/esvportal/channel_content/cmsWindow?_tabid=3&p_menuid=2988&action=2) Zugriff 11.03.2010

[http://www.statistik.at/web\\_de/statistiken/gesundheit/todesursachen/todesursachen\\_ausgewahlte/index.html](http://www.statistik.at/web_de/statistiken/gesundheit/todesursachen/todesursachen_ausgewahlte/index.html) Zugriff 25.03.2010