

Diplomarbeit

**Internistische Komorbiditäten von Menschen mit
psychischen Erkrankungen**

eingereicht von

Daniel Lang

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

**Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapeutische Medizin
Graz**

unter der Anleitung von

Assoz. Prof. PD Dr. med. et scient. med. Eva Reininghaus, MBA

und

Prim. Dr. Bernd Reininghaus

Eidesstattliche Erklärung

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

Graz, am 24.03.2018

Daniel Lang eh.

I. Danksagung

Allen voran möchte ich mich bei meiner Familie, insbesondere bei meinen Eltern, die mir das Studium der Medizin ermöglicht haben und mich immer mit Rat und Tat unterstützt haben, sehr herzlich bedanken.

Eine für mich sehr wichtige Lern- und Arbeitsunterstützung, die an dieser Stelle nicht unerwähnt bleiben soll, waren sowohl bei der Erstellung dieser Arbeit als auch all die Studienjahre zuvor, meine Hunde Jimmy (†) und Aika, die sich unzählige lange Lernnächte mit mir um die Ohren geschlagen haben.

Ein großer Dank gilt auch meiner Freundin, Anja Etzinger, die mich vom ersten Tag an durch dieses Studium begleitet hat, mich oft motiviert hat und mir eine liebe Unterstützung war.

Abschließend möchte ich mich auch einerseits bei meinen Betreuern Frau Assoz. Prof. Priv. Doz. Dr. med. et scient. med. Eva Reininghaus, MBA und Prim. Dr. Bernd Reininghaus sowie andererseits bei Frau Mag. Karin Riedrich für die Beratung und Hilfestellung bei der Erstellung dieser Arbeit bedanken.

Dank gilt auch dem ganzen Team des Therapiezentrums für die nette Aufnahme ins Team während meiner Arbeit dort. Ich konnte in dieser Zeit interessante Einblicke in ein tolles Therapiekonzept gewinnen.

II. Inhaltsverzeichnis

I. Danksagung.....	ii
II. Inhaltsverzeichnis.....	iii
III. Abkürzungsverzeichnis	vi
IV. Abbildungsverzeichnis	viii
V. Tabellenverzeichnis.....	ix
VI. Zusammenfassung	x
VII. Abstract.....	xii
1. Grundlagen.....	1
1.1. Einleitung	1
1.2. Depression	3
1.2.1. Epidemiologie.....	3
1.2.2. Ätiopathogenese	4
1.2.2.1. Immunologische Ursachen	4
1.2.2.2. Neuroendokrinologische Störungen	9
1.2.2.3. Einfluss genetischer Faktoren.....	14
1.2.2.4. Psychosoziale Belastungsfaktoren.....	15
1.2.2.5. Persönlichkeitsfaktoren.....	15
1.2.2.6. Somatische Faktoren.....	15
1.2.3. Diagnostik.....	16
1.2.4. Differenzialdiagnosen.....	17
1.2.5. Verlauf.....	18
1.2.6. Therapie.....	19
1.2.6.1. Medikamentöse Therapie.....	19
1.2.6.2. Nicht medikamentöse, biologische Maßnahmen	20
1.3. Komorbiditäten von Menschen mit Depression	23

1.4.	PatientInnen zentrierte Gründe für Komorbiditäten der Depression.....	25
1.4.1.	Fehlende Motivation für einen gesunden Lebensstil	25
1.4.2.	Dysfunktionales Krankheitsverständnis.....	27
1.4.3.	Depression und Bewegung.....	28
1.4.4.	Keine Bereitschaft ärztliche Hilfe in Anspruch zu nehmen.....	32
1.4.5.	Schlechtere Compliance depressiver PatientInnen	33
1.4.6.	Selbstmedikation mit Nikotin und Alkohol	36
1.5.	Systemische Ursachen für Komorbiditäten der Depression.....	38
1.5.1.	PatientInnen mit mehreren Erkrankungen sind schwieriger zu therapieren	38
1.5.2.	Unklare Zuständigkeit – Hausarzt oder Psychiater.....	39
1.5.3.	Medikamentennebenwirkungen.....	41
1.6.	Kardiovaskuläres System und Depression	42
2.	Material und Methoden	48
2.1.	PatientInnenkollektiv und Datenerhebung	48
2.2.	Zur Analyse verwendete Normwerte.....	49
2.2.1.	Hüftumfang.....	49
2.2.2.	BMI.....	49
2.2.3.	Blutdruck	50
2.2.4.	Blutfette (174).....	51
2.2.5.	Blutzucker.....	51
2.2.6.	Depressivität (168),(167)	52
3.	Ergebnisse der Analyse der Studiengruppe.....	53
3.1.	Allgemeine Charakteristika der Kohorte	53
3.2.	Alkoholkonsum.....	53
3.3.	Rauchverhalten	54
3.4.	Sportverhalten.....	54
3.5.	Medikation der gesamten Studiengruppe.....	55

3.6.	Blutfette	55
3.7.	Glukosestoffwechsel	56
3.8.	Depressivität	56
3.9.	Auswertung der ICD-10-Diagnosen der Studiengruppe.....	57
3.10.	Geschlechtsspezifische Betrachtung wichtiger Gesundheitsparameter	58
4.	Diskussion	60
5.	Limitationen	66
6.	Literaturverzeichnis.....	67

III. Abkürzungsverzeichnis

ACE	Angiotensin converting enzyme
ACTH	Adrenocortikotropes Hormon
ADHS	Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung
ALS	Amyotrophe Lateralsklerose
ATP	Adenosin-Triphosphat
AV-Block	Atrioventrikulärer Block
BDI	Beck Depression Inventory
BDNF	Brain-derived neurotropic factor
BMI	Body-Mass-Index
CRH	Corticotropin-releasing Hormone
CRP	C-reaktives Protein
CATIE	Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness
DIO-1/-2	Dejodase Typ 1/2
DM	Diabetes mellitus
DGPPN	Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde
DST	Dexamethasonsuppressionstest
EKT	Elektrokrampftherapie
GHRH	Growth hormone releasing hormone
GSK3b	Glycogen synthase kinase 3 beta
GTP	Guanosintriphosphat
GTP-CH1	GTP-Cyclohydrolase-1
H1-Rezeptor	Histamin1-Rezeptor
HADS	Hospital Anxiety and Depression Scale
HbA1c-IFCC	Glycohämoglobin nach International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine
HDL	High density lipoprotein
HIV	Human immunodeficiency virus
HPAA	Hypothalamus-Pituitary-Adrenal-Axis
hsCRP	High sensitive C-reactive protein
ICD-10	International Classification of Diseases
IDO	Indolamin-2,3-Dioxygenase

IL	Interleukin
IFN- γ	Interferon gamma
KHK	Koronare Herzkrankheit
KYN	Kynurenin
LDL	Low density lipoprotein
MAO	Monoaminoxidase
MEMS	Medication event monitoring system
MS	Multiple Sklerose
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
PAMPS	Pathogen-associated molecular patterns
PHQ-8	8-item Personal Health Questionnaire Depression Scale
REM	Rapid Eye Movement
scLGI	Systemic chronic low-grade immune-mediated inflammation
SD	Schilddrüse
SSNRI	Selektive-Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer
SSRI	Selektive-Serotonin-Wiederaufnahmehemmer
T3	Triiodthyronin
T4	Thyroxin
TDO	Tryptophan-2,3-Dioxygenase
TNF-Alpha	Tumor-Nekrosefaktor-Alpha
TPO-Ak	Thyreoperoxidase-Antikörper
TRH	Thyreotropin-Releasing-Hormon
TRP	Tryptophan
TSH	Thyreoidea-stimulierendes Hormon
WHO	Weltgesundheitsorganisation
ZNS	Zentrales Nervensystem
5-HT	Serotonin
5-HT _{2c} -Rezeptor	Subtyp des 5-Hydroxytryptamin-Rezeptors

IV. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Mögliche Ursachen der Depression, selbst erstellt.	16
Abbildung 2: Therapiealgorithmus der unipolaren Depression, modifiziert nach (108). ...	22
Abbildung 3: Übersicht über die Verteilung der ICD-10 Diagnosen.....	57

V. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Klassifikation der Depression nach Schweregraden, modifiziert nach (8)	17
Tabelle 2: Geschlechtsspezifischer Hüftumfang und Assoziation mit Stoffwechselstörungen, modifiziert nach (171).	49
Tabelle 3: Klassifikation der Adipositas auf Basis des BMI, modifiziert nach (171).....	49
Tabelle 4: Optimaler BMI hinsichtlich Lebenserwartung, geschlechts- und altersspezifisch klassifiziert, modifiziert nach (172).....	50
Tabelle 5: Klassifikation der Blutdruckwerte bei Arztmessung, modifiziert nach (173)....	50
Tabelle 6: BDI-II Auswertungstabelle	52
Tabelle 7: Detaillierte Übersicht über wichtige Charakteristika der Studiengruppe.....	53
Tabelle 8: Übersicht über den Alkoholkonsum der Studiengruppe innerhalb der letzten 12 Monate	53
Tabelle 9: Übersicht über das Rauchverhalten der gesamten Studiengruppe	54
Tabelle 10: Übersicht über das Sportverhalten der Studiengruppe	54
Tabelle 11: Übersicht über die am häufigsten eingenommenen Medikamente der Studiengruppe.....	55
Tabelle 12: Geschlechtsspezifische Übersicht über wichtige Eigenschaften der Studienkohorte.....	58
Tabelle 13: Ergebnisse der Frauen der Studienkohorte.....	58
Tabelle 14: Ergebnisse der Männer der Studienkohorte	59

VI. Zusammenfassung

Hintergrund: Da psychische Erkrankungen gerade in unserer westlichen Gesellschaft, trotz hoher Lebensstandards und gut entwickelten Gesundheitssystemen, eine sehr hohe Prävalenz aufweisen und häufig mit einer schlechteren körperlichen Gesundheit verbunden sind, sollen im Rahmen dieser Arbeit wissenschaftlich etablierte Überlegungen zu kausalen Zusammenhängen zwischen unserem Lebensstil, psychischen Erkrankungen und der Entstehung von körperlichen Erkrankungen vorgestellt werden.

In der wissenschaftlichen Literatur ist der Zusammenhang zwischen psychischen Erkrankungen und kardiovaskulären Erkrankungen bereits relativ gut etabliert, wesentlich unklarer gestaltet sich die Lage noch bezüglich des Zusammenhangs mit Schilddrüsenfunktionsstörungen.

Material und Methoden: Basierend auf einer umfangreichen Literaturrecherche werden die Krankheitsentität der Depression mit all ihren Facetten sowie verschiedene Theorien zur Entstehung von physischen Komorbiditäten der Depression vorgestellt.

Außerdem erfolgt eine genaue Beschreibung und Analyse der Studiengruppe des Reha-Zentrums - in dem ich im Rahmen dieser Arbeit acht Wochen mitarbeiten konnte - hinsichtlich des generellen Gesundheitszustandes und etwaiger Zusammenhänge zwischen Depression und körperlichen Erkrankungen.

Im Rahmen der Studie wurden einerseits Angaben der PatientInnen zu ihren Erkrankungen in Fragebögen ausgewertet und den entsprechenden ICD-10-Diagnosen zugeordnet, wie auch andererseits die Medikation der PatientInnen bei Aufnahme erhoben und die damit behandelten Erkrankungen laut ICD-10-Kodex erfasst. Sämtliche dadurch erhobenen ICD-10-Diagnosen wurden in weiterer Folge in Excel Diagnosegruppen zugeordnet und diese statistisch mittels SPSS analysiert und anschließend in Zusammenschau mit den Ergebnissen einer Pubmed-Literaturrecherche diskutiert.

Entstehung von Komorbidität: Die Zusammenhänge zwischen Depression und körperlichen Erkrankungen sind komplex und auf mehreren Ebenen angesiedelt. Einerseits sind die Symptome der Depression auf Ebene der PatientInnen in vielen Bereichen mit einem die Gesundheit schädigenden Verhalten assoziiert (zum Beispiel durch veränderten Lebensstil). Andererseits gestaltet sich die Betreuung depressiver PatientInnen auf Ebene des Gesundheitssystems aufgrund falsch interpretierter Symptome und interdisziplinärer Kommunikationsprobleme schwierig.

Diskussion: Die Betreuung und Behandlung von Menschen, die an einer Kombination aus körperlichen und psychischen Symptomen leiden, ist auf jeden Fall für alle Beteiligten eine komplexe und fordernde Aufgabe. Durch eine interdisziplinäre integrative Arbeit, die sowohl psychische als auch somatische Erkrankungen miteinbezieht, können mit Sicherheit sowohl die Lebensqualität als auch die Jahre in somatischer Gesundheit deutlich erhöht und psychisches Leiden verringert werden.

VII. Abstract

Background: Since mental illnesses, especially in our western society, have a very high prevalence despite a high standard of living and a well-developed health care system and are often associated with poorer physical health, the aim of this work is to present scientifically established causal relationships between our lifestyle, mental illnesses and the development of physical diseases.

In scientific literature, the relationship between mental illness and cardiovascular disease is already well established, less clear is the situation according the connection with thyroid dysfunction.

Material and Methods: Based on an extensive literature review, the disease entity of depression in all its facets as well as various theories on the development of physical comorbidities of depression are presented.

In addition, a detailed description and analysis of the study group of the psychiatric rehabilitation center, in which I did an internship in the context of this diploma thesis for eight weeks, with regard to the general state of health and any links between depression and physical diseases was made.

For the current analysis of somatic comorbidities in individuals suffering from mood disorders, the study included information collected by questionnaires, known existing ICD-10 diagnoses, furthermore the individual current medication of the patients was used to draw conclusions about the respective diagnosis. All of the diagnoses thus obtained were subsequently assigned to Excel diagnosis groups and statistically analyzed using SPSS and then discussed in conjunction with the results of a Pubmed literature research.

Development of comorbidity: The relationship between depression and physical illness is complex and multi-causal. On the one hand, depression at the patient level causes health-damaging behavior in many areas. On the other hand, the treatment of depressive patients is difficult due to misinterpreted symptoms and interdisciplinary communication problems at the level of the healthcare system.

Discussion: The treatment of people suffering from a combination of physical and psychological symptoms is definitely a complex and challenging task for all people concerned. However, if certain aspects would be considered and improved at all levels, then certainly much more could be done for those people

1. Grundlagen

1.1. Einleitung

Der französische Philosoph, Mathematiker und Naturwissenschaftler René Descartes (1596-1650), der heute als Begründer der neuzeitlichen Problemkonstellation der Körper-Geist-Dichotomie gilt, legte mit seinen Apriori-Argumenten

- 1.) Nichts Geistiges ist teilbar beziehungsweise ausgedehnt;
- 2.) Jeder Körper ist teilbar beziehungsweise ausgedehnt;
- 3.) Also sind Körper und Geist verschieden (1).

den Grundstein dafür, Körper und Geist als unterschiedliche Einheiten zu betrachten, vertrat allerdings schon die Meinung, dass es eine Interaktion und gegenseitige Beeinflussung von Psyche und Physis gibt (Psychophysischer Dualismus).

Der Philosoph Gottfried Wilhelm Leibniz (1646-1716) hingegen postulierte die Theorie des „Psychophysischen Parallelismus“, demnach Körper und Geist grundsätzlich verschiedene Seinsformen seien, die sich nicht beeinflussen.

Erst im Konflikt zwischen „Somatikern“ und „Psychikern“, letztere waren der Meinung, dass die Seele aus sich heraus erkranken könne, vertraten die „Somatiker“ die Ansicht, dass die Seele, etwas so Immaterielles wie Unsterbliches, auch Göttliches, gar nicht selbst erkranken könne, krank werde nur der Körper. Scheinbar seelische Krankheiten seien also Ausdruck körperlicher Störungen, die im Übrigen nicht notwendigerweise das Gehirn betreffen müssen, sondern auch im Verdauungs-, Kreislauf- oder Atmungssystem angesiedelt sein können. Von diesen Ansichten geprägt, dauerte es in der Medizin noch bis ins 20. Jahrhundert bis sich die Entwicklung eines biopsychosozialen Krankheitsverständnisses weitgehend etablierte (2).

Krankheit entsteht demnach dann, wenn der Körper mit der Bewältigung von Störungen, die sowohl auf somatischer als auch auf psychischer Ebene angesiedelt sein können, überfordert ist und dadurch relevante Regelkreise, die für die Funktionstüchtigkeit des Körpers notwendig sind, ausfallen. Da Körper und Geist so stark ineinander verwoben sind, ist es nicht so relevant, ob die Störung auf psychischer oder somatischer Ebene generiert oder augenscheinlich wird, sondern welchen Schaden sie auf die jeweils andere Ebene auszuüben im Stande ist (3).

Nachdem sich die Medizinische Universität Graz das Biopsychosoziale Modell zu ihrem Leitbild gemacht hat und es mich somit das ganze Studium über begleitet hat, fasste ich

den Entschluss, das Thema meiner Diplomarbeit auch in diesem Bereich anzusiedeln. Im Rahmen dieser Arbeit möchte ich mich mit dem biologischen Aspekt dieses Modells genauer beschäftigen und zwar mit dem Zusammenhang zwischen Krankheiten, die mit psychischen Symptomen beziehungsweise mit somatischen Symptomen in Erscheinung treten. Zu diesem Zweck, hatte ich die Möglichkeit, im Rahmen meiner Mitarbeit in der Forschungsgruppe von Frau Dr. Reininghaus, die Daten von PatientInnen mit Erkrankungen der Stimmungslage hinsichtlich deren Komorbiditäten auszuwerten und mich im Speziellen mit den Bereichen Schilddrüsen-Funktionsstörungen sowie den Herz-Kreislauf-Erkrankungen und den Mechanismen, die hinter der Entstehung von Komorbiditäten stecken, auseinanderzusetzen. Für die psychische Krankheitsentität der unipolaren Depression habe ich mich entschieden, da sie gerade in unserer hoch entwickelten westlichen Gesellschaft eine besonders große Rolle spielt.

Die Prävalenzzahlen für die unipolare Depression schwanken je nach Quelle zwischen 5% und 25% der Bevölkerung, Frauen sind jedenfalls wesentlich häufiger betroffen als Männer. Als somatische Krankheitsentitäten habe ich einerseits die Gruppe der Herz-Kreislauf-Erkrankungen ausgewählt, da in Österreich ihretwegen etwa 19% der Krankenhausaufnahmen erfolgen und sie mit 45% aller Todesfälle diese Statistik anführen (4), sowie andererseits die Schilddrüsenfunktionsstörungen, da etwa 1% der Bevölkerung an einer manifesten erworbenen Hypothyreose leidet und sich diese Erkrankung per se mit sehr ähnlichen Symptomen wie eine depressive Episode äußert (5).

Während meiner achtwöchigen Mitarbeit in der Studiengruppe eines psychiatrischen Reha-Zentrums hatte ich die Möglichkeit, viele der angebotenen Bereiche kennenzulernen. Angefangen von der Belastungsergometrie, bei der ich die kapillären Laktatmessungen unter Supervision durchführen durfte, konnte ich bei allgemeinmedizinischen, psychiatrischen und internistischen Visiten anwesend sein, konnte mir Fachvorträge im Rahmen der Psychoedukation anhören und mir ein Bild vom ergotherapeutischen und physiotherapeutischen Angebot, sowie den multidisziplinären Gruppeneinheiten machen. Ich konnte miterleben, wie die Kommunikation zwischen den einzelnen Professionen im Haus ablief, um die PatientInnen möglichst optimal unterstützen zu können. Im Forschungsbüro war ich während der acht Wochen für die Erstellung von Excel-Files mit Diagnosegruppen, denen ich dann erhobene ICD-10 Diagnosen der PatientInnen für statistische Zwecke zuordnen konnte, betraut. Außerdem habe ich in Excel-Files die Medikamente der TeilnehmerInnen der Studiengruppe in Medikamentengruppen zusammengefasst, um auch hier leichter Analysen durchführen zu können. Abgesehen

davon habe ich auch erste Erfahrungen in der Auswertung psychologischer Testverfahren sammeln können. Die Betreuung der PatientInnen erfolgte durch ein multidisziplinäres Team aus PsychologInnen, PsychiaterInnen, AllgemeinmedizinerInnen, InternistInnen, einem Sportwissenschaftler sowie ErgotherapeutInnen und PhysiotherapeutInnen.

Nach einer Aufnahmevisite bei einem zugeteilten Allgemeinmediziner oder einer Allgemeinmedizinerin sowie einem zugeteilten Psychiater oder einer Psychiaterin und einer psychologischen Aufnahmetestung erhielten alle PatientInnen einen individuellen Therapieplan für die nächsten sechs Wochen.

Das Angebot umfasste Aktives Erwärmen, Achtsamkeitstraining, Ergotherapie, Maltherapie, Musik- und Tanztherapie, Psychoedukation, Walken und Mountainbiken, sowie Trainingseinheiten im Fitnessstudio. Vor einer individuellen Trainingsplanerstellung für das Fitnessstudio wurde eine Belastungsergometrie mit Laktatmessung durchgeführt, um das Belastungsniveau optimal an den Körper anpassen zu können.

Regelmäßige Fixpunkte waren natürlich auch psychologische Einzel- und Gruppengespräche. Einmal pro Woche erfolgte dann eine Visite bei den zugeteilten AllgemeinmedizinerInnen, InternistInnen sowie PsychiaterInnen.

Untermauert wurde dieses Programm von einem speziellen Ernährungskonzept mit leichten, saisonalen Gerichten, das den PatientInnen eine Vorstellung von gesunder Ernährung vermitteln sollte.

Am Ende der sechs Wochen erfolgte eine erneute psychologische Testung.

Grundlage für diese Diplomarbeit war eine ausführliche Literaturrecherche. Ein großer Teil der dafür herangezogenen Literatur stammt dabei aus den medizinischen Datenbanken (PubMed, MEDLINE). Zusätzlich wurden Lehrbücher und wissenschaftliche Magazine zur weiterführenden Recherche herangezogen.

1.2. Depression

1.2.1. Epidemiologie

Schätzungen der Weltgesundheitsorganisation (WHO) zufolge leiden weltweit ca. 380 Millionen Menschen an einer Depression, in Österreich erkranken zwischen 10 und 25% der Bevölkerung einmal in ihrem Leben an einer Depression (6).

10 % der Frauen und 6 % der Männer berichteten, dass sie innerhalb der letzten 12 Monate unter Depressionen litten. Bei 78 % der betroffenen Frauen und 69 % der Männer wurde

diese Diagnose von einem Arzt beziehungsweise einer Ärztin gestellt. Mit Ausnahme der Altersgruppe von 15 bis 29 Jahren gaben Frauen häufiger an, an einer Depression zu leiden. Während sich bei den Männern ab 45 Jahren der Anteil an Betroffenen kaum änderte (rund 8%), stieg die Prävalenz von 11% bei den 45- bis 59-jährigen Frauen auf 16% bei den über 75-jährigen Frauen an. Der niedrigste Anteil von Menschen mit Depressionen fand sich im jungen Erwachsenenalter (Männer: 2%, Frauen: 4%). Laut den Ergebnissen des „Patient Health Questionnaire“ (PHQ-8) bestand in diesem Alter bei 4% der Personen eine mittelgradige bis schwere depressive Symptomatik. Frauen hatten mit 5% eine etwas höhere Prävalenz als Männer mit 3%.

Die Inzidenz war generell bei den 15- bis 29-jährigen und 45- bis 59-jährigen Frauen am höchsten (je 6%) sowie bei den Männern ab 75 Jahren (5%). Eine milde depressive Symptomatik wurde bei 12% der Männer und 18% der Frauen festgestellt. Während bei den Frauen ein Alterseffekt zu erkennen war, unterschieden sich die Werte der Männer über die Altersgruppen nur geringfügig (7).

1.2.2. Ätiopathogenese

Aufgrund empirischer Untersuchungen geht man heute von einer multifaktoriellen Ätiopathogenese der unipolaren Depression aus. Dabei dürften psychosoziale Belastungsfaktoren mit einer biologischen Disposition interagieren (8).

Forschungsergebnissen zufolge dürften folgende Faktoren eine wichtige Rolle in der Depressionsentstehung spielen:

1.2.2.1. Immunologische Ursachen

Immunologische Faktoren werden aktuell als eine der Hauptursachen für depressive Erkrankungen angesehen. Chronische Inflammation (9),(10),(11) spielt dabei eine große Rolle in der Pathophysiologie der Depression selbst, sowie in der Pathophysiologie von zahlreichen komorbiden somatischen Krankheitsentitäten wie kardiovaskulären Erkrankungen und Atherosklerose, chronischen Nierenerkrankungen, Lungenerkrankungen, rheumatoider Arthritis, gewissen Krebserkrankungen, metabolischem Syndrom, Übergewicht, Diabetes mellitus und in der Physiologie des zellulären Alterns sowie der Immunoseneszenz im Alter (11),(12).

In der klinischen Forschung gibt es bereits viel Evidenz, dass die Depression mit signifikant erhöhten zirkulierenden Konzentrationen von pro-inflammatorischen Cytokinen

wie Interleukin (IL) IL-1 α und IL-1 β , IL-2, IL-6, Interferon- γ (IFN- γ) und Tumornekrosefaktor- α (TNF- α), verbunden ist (13),(14),(15),(16),(17),(18),(19),(11).

Das Gehirn erkennt Cytokine als molekulare Signale von Krankheit. Die psychologischen und das Verhalten betreffenden Komponenten von Krankheit sind zusammen mit Fieber und damit verbundenen neuroendokrinen Veränderungen Teil einer hoch organisierten Strategie des Körpers, eine Infektion zu bekämpfen. Diese Strategie wird als „Krankheitsverhalten“ bezeichnet und wird von pro-inflammatorischen Cytokinen, die von aktivierten Zellen des angeborenen Immunsystems bei Kontakt mit pathogen-assoziierten molekularen Strukturen (PAMPs) gebildet werden, vermittelt (19).

Der Mechanismus über den peripher freigesetzte Cytokine Verhaltensveränderungen auslösen können, wurde in den letzten 15 Jahren intensiv beforscht. IL-1 und andere Cytokine dürften das Gehirn vor allem auf zwei Kommunikationswegen beeinflussen: 1) Ein neuronaler Weg wird durch die primären afferenten Neurone, die die Körperregion in der ein Infektionsprozess stattfindet, versorgen, repräsentiert. 2) Ein humoraler Weg involviert die Produktion pro-inflammatorischer Cytokine durch phagozytierende Zellen in den zirkumventrikulären Organen und im Plexus choroideus als Reaktion auf zirkulierende PAMPs oder Cytokine, gefolgt von einer Vermehrung dieser Immunsignale in das Hirnparenchym (20),(19).

IL-1 β beeinflusst den paraventriculären Nukleus des Hypothalamus, wo Neurone, die Corticotropin releasing hormone (CRH) beinhalten, lokalisiert sind (21),(22),(19). CRH wird dadurch in das portale Blut freigesetzt, was wiederum zur Freisetzung von Corticotropin aus der Hirnanhangsdrüse führt. Das führt in weiterer Folge zur Sekretion von Glucocorticoiden aus der Nebennierenrinde.

Das Krankheitsverhalten ist zwar, wie Angst, per se nichts Pathologisches, kann aber ebenso wie Angst abnorm und pathologisch werden, wenn es ohne Auslöser (zum Beispiel ohne inflammatorischen Stimulus) oder extrem ausgeprägt oder außerordentlich lange andauert. Es gibt verschiedene Ursachen für solche Situationen: 1) Pro-inflammatorische Cytokine können in einer größeren Menge oder für eine längere Zeit als normal gebildet werden; 2) Die regulatorischen Moleküle, die normalerweise die Aktivierung der molekularen und zellulären Komponenten des Krankheitsverhaltens herabregulieren, sind defekt; oder 3) die neuronalen Kreisläufe, die das Ziel der inflammatorischen Mediatoren sind und das Krankheitsverhalten organisieren, werden sensibilisiert (19).

Aufgrund der Ähnlichkeit der Symptome von Krankheitsverhalten und der klinischen Zeichen der Depression, stellt jede der genannten Ursachen einen Risikofaktor für die

Entstehung einer Depression dar. Beobachten ließ sich die Möglichkeit eines Wechsels von Krankheitsverhalten zur Depression sowohl in der klinischen Forschung als auch in experimentellen Studien an Tieren (19).

Dieser Zusammenhang lässt sich auch bei PatientInnen, die zur primär kurativen Therapie von viralen Infektionen wie Hepatitis C oder zur primär palliativen Therapie von Krebserkrankungen wiederkehrende Injektionen mit rekombinanten Cytokinen, vor allem IL-2 und TNF- α , erhalten, beobachten (23),(24),(25),(26),(11),(19). Während der ersten Durchgänge der Cytokintherapie entwickeln gewöhnlich alle PatientInnen ein intensives Krankheitsverhalten, charakterisiert durch Symptome wie Fieber, körperliches Unbehagen, Anorexie, Schmerzen und Abgeschlagenheit. Infolge von späteren Therapiezyklen entwickelt etwa ein Drittel der PatientInnen Veränderungen der Stimmung, die charakteristisch für eine Depression sind und Traurigkeit, Gefühllosigkeit, depressive Stimmung und sogar suizidale Gedanken beinhalten (27),(19). Die Ausprägung der Symptome ist dabei abhängig von der Dosierung und des Therapiekonzepts.

Das Auftreten von Depressionen lässt sich in diesem Zusammenhang durch eine Vorbehandlung mit Paroxetin, einem selektiven Serotonin Reuptake Inhibitor, sehr gut verhindern, hilft allerdings nicht gegen die Entwicklung von neurovegetativen Symptomen des Krankheitsverhaltens wie Fieber, Abgeschlagenheit und Anorexie und untermauert damit doch einen Unterschied zwischen Krankheitsverhalten und Depression (28),(19). Diese Ergebnisse lassen vermuten, dass sich aus Cytokin induziertem Krankheitsverhalten nur bei vulnerablen PatientInnen eine manifeste Depression entwickelt. Dysfunktionen in Genen, die Schlüsselproteine in der Cytokinproduktion (zum Beispiel IL-6 (29),(19)) und die serotonerge Neurotransmission (zum Beispiel Aktivität der Serotonin-Transporter (29),(19) oder Serotonin-Rezeptor Subtypen (30),(19)) wurden als Vulnerabilitätsmarker identifiziert.

Eine Vulnerabilität für Cytokin induzierte Depression kann einerseits durch psychologische Faktoren identifiziert werden. PatientInnen, die bereits zu Beginn der Cytokintherapie hohe Werte in den Depressions-Scores erreichen, entwickeln mit größerer Wahrscheinlichkeit depressive Symptome im Rahmen der Cytokintherapie als Menschen mit niedrigen Ausgangswerten (31),(32),(19).

Vulnerabilität lässt sich andererseits aber auch durch physiologische Faktoren identifizieren. PatientInnen, die auf die erste TNF- α -Injektion mit einer extremen Antwort von Hirnanhangsdrüse und Nebenniere reagieren, entwickeln mit höherer Wahrscheinlichkeit im Laufe einer weiteren TNF- α -Therapie depressive Symptome als

PatientInnen, die mit einer geringeren Antwort reagieren (33),(19). Diese beiden Charakteristika können in der klinischen Praxis helfen, vulnerable PatientInnen zu identifizieren.

Bereits 1969 wurde in der Zeitschrift Lancet ein Artikel veröffentlicht, in dem Störungen des Tryptophan-Stoffwechsels als eine der Hauptursachen der Depression beschrieben wurden. Es kommt demnach bei Depression durch eine erhöhte Konzentration von Kortikosteroiden im Blut zu einer Stimulation der Tryptophan-Pyrrolase (TDO) in der Leber und der Tryptophanstoffwechsel entwickelt sich dadurch weg von der Produktion von Serotonin (5-HT) hin zur Produktion von Kynurenin (34).

Für den Menschen ist Tryptophan eine essentielle Aminosäure, die in zwei nicht-Protein-Stoffwechselwegen metabolisiert werden kann:

- 1.) Methoxyindol-Pfad: Etwa 5% des Tryptophans (35),(34) werden auf diese Weise durch Hydroxylierungs- und Decarboxylierungsschritte zu Serotonin (5-HT) umgebaut, welches wiederum ein Substrat für die Melatoninproduktion darstellt.
- 2.) Kynurenin-Pfad: Etwa 95% des Tryptophans werden auf diesem Pfad metabolisiert (35),(36),(34), der durch Veränderungen am Indol-Ring des Tryptophans in der Entstehung von Kynurenin und anderen Kynurenin-Stoffwechselwegen resultiert.

Eine verminderte Produktion von Serotonin und Melatonin beziehungsweise eine vermehrte Umwandlung von Tryptophan in Richtung neurotoxische Kynurenin-Stoffwechselwege trägt zu einer depressiven Stimmung (37),(34) sowie zu einer Störung des Schlafes (38),(34) und des circadianen Rhythmus (39),(34) bei.

Nachdem mittlerweile auch eine neurotrope Aktivität von Kynurenin bekannt ist, dürfte eine Verstärkung des Tryptophan-Kynurenin-Pfades nicht nur einen Serotoninmangel unterstützen sondern auch an der Entwicklung von zusätzlichen Symptomen wie Angst, Psychosen und kognitivem Abbau beteiligt sein. Dieser Pfad dürfte auch die Verbindung zwischen genetischen und umweltbedingten Faktoren der Depressionsentstehung darstellen (34).

Die Kynurenin-Produktion regulierenden Enzyme wie Tryptophan-2,3-Dioxygenase (TDO) und Indolamin-2,3-Dioxygenase (IDO) werden durch Stresshormone (TDO) und durch pro-inflammatorische Cytokine (IDO) aktiviert. Wenn gleichzeitig viele Produktions-Allele auf pro-inflammatorischen Cytokin-Genen (zum Beispiel Interferon- γ oder TNF- α) vorliegen, repräsentieren diese die genetische Prädisposition zur Entwicklung einer Depression durch Hochregulierung der IDO, während der Einfluss von durch die Umwelt bedingtem Stress durch eine hormonelle Aktivierung der TDO vermittelt wird.

Proinflammatorische Cytokine können eine, bei der Depression häufig beobachtbare, Hyperaktivität der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (HPA-Achse) verursachen, indem sie den negativen Feedback-Mechanismus, den zirkulierende Kortikosteroide auf die HPA-Achse ausüben, unterdrücken (40),(41),(34).

Es gibt auch Evidenz, dass eine Überproduktion von pro-inflammatorischen Cytokinen bei chronisch entzündlichen körperlichen Erkrankungen wie der koronaren Herzkrankheit mit affektiven Erkrankungen in Zusammenhang stehen könnte. Bei PatientInnen, die sich zum Zeitpunkt einer Bypassoperation in einer psychischen Erschöpfung befanden, ließen sich erhöhte Konzentrationen an Cytokinen im Myokard und erhöhte Antikörper-Titer gegen mikrobiologische Erreger feststellen, die möglicherweise in die Pathophysiologie der koronaren Herzkrankheit involviert sein könnten (42),(19).

Auf die gleiche Art und Weise sind depressive Störungen, die sich nach einer ischämischen Herzkrankheit entwickeln, mit einer Endothelzellaktivierung und eventuell auch einer Entzündungsreaktion verbunden, wobei die Therapie mit Statinen, die antiinflammatorisch wirken, den Unterschied zwischen der Studiengruppe und der Kontrollgruppe in dieser Studie reduziert haben dürfte (43),(19).

Der menschliche Alterungsprozess wird durch eine erhöhte Kortisolproduktion infolge eines gestörten Feedback-Mechanismus (44),(45),(34) sowie durch eine erhöhte IFN- γ und TNF- α Produktion charakterisiert. Es ist bemerkenswert, dass das vermehrte Vorhandensein des Produktions-Allels (T) des IFN- γ -Gens (46),(34) und eine hohe Aktivität des Enzyms IDO eine hohe Letalität bei älteren Menschen vorhersagen lassen (47),(34).

Eine Bestimmung des Genotyps könnte daher auch helfen, Menschen, die ein Risiko haben, durch Umwelt-Stressoren und/oder eine IFN- γ -Therapie bei Hepatitis C, Krebserkrankungen, Amyotropher Lateralsklerose (ALS) oder Multipler Sklerose (MS), eine Depression zu entwickeln, zu identifizieren.

Pharmakologische Interventionen bei identifizierten Personen könnten sein:

- a) eine Verhinderung der Cytokinproduktion durch Anti-TNF- α -Antikörper (zum Beispiel Etanercept, Infliximab) und IFN- γ (48),(34) und/oder eine sorgfältigere Auswahl der Antidepressiva. Sowohl der 5-HT-Wiederaufnahmehemmer Fluoxetin (49),(34) als auch der Dopamin-Verstärker Bupropion (50),(34) unterbinden die Cytokinproduktion.

- b) eine Verhinderung der IDO-Aktivierung durch Monoaminoxidasehemmer (MAO-Hemmer) (51),(52),(34), Minocycline (53),(34) und 1-Methyl-L-Tryptophan (54),(34).
- c) Methoxyindole könnten den Tryptophan-Kynurenin-Pfad durch ihren inhibitorischen Effekt auf die Produktion des Kortisols (55),(34) und der pro-inflammatorischen Cytokine (56),(34) beeinflussen.

1.2.2.2. Neuroendokrinologische Störungen

Bei etwa 50% der PatientInnen mit einer unipolaren Depression lassen sich durch einen Dexamethasonsuppressionstest (DST) Störungen der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenachse (HHA) feststellen (8). Im 24h-Profil lassen sich eine erhöhte Frequenz der ACTH-Peaks sowie eine erhöhte Amplitude der Kortisol-Peaks mit konsekutiv erhöhtem Kortisolspiegel erkennen. Ursächlich dafür dürfte eine vermehrte Sekretion von hypothalamischem CRH sein. Im CT lässt sich bei depressiven PatientInnen durch den Hyperkortisolismus auch eine leichte funktionelle Hyperplasie der Nebenniere erkennen. Auch PatientInnen mit Cushing-Syndrom weisen eine Überaktivität des HHA-Systems auf und zeigen oft psychopathologische Symptome, die mit denen von depressiven PatientInnen vergleichbar sind. Dass bei der Depression, trotz teilweise nicht unerheblichen Hyperkortisolismus, keine körperlichen Cushing-Symptome auftreten, dürfte mit einer leichten Steroidresistenz, die auf eine Dysfunktion von Steroidrezeptoren zurückzuführen sein dürfte, zusammenhängen (57).

Ein Zusammenhang zwischen Schilddrüsenfunktionsstörungen und psychiatrischen Störungen wurde schon vor 200 Jahren beschrieben. In einer 1825 veröffentlichten Abhandlung des Englischen Mediziners Parry wurde bereits eine erhöhte Inzidenz von Nervenleiden bei Schilddrüsenfunktionsstörungen beschrieben. 1873 konnte Sir William Gull, ein Leibarzt von Königin Victoria, einen Zusammenhang zwischen Myxödem und Psychosen nachweisen, der schließlich 1888 vom Komitee der Wissenschaftlichen Gesellschaft anerkannt wurde. 1949 führte der Britische Endokrinologe und Hämatologe Richard Asher den Begriff „Myxedema madness“ ein um den psychiatrischen Status von Menschen mit Hypothyreose zu beschreiben. In den letzten 100 Jahren wurde dieses Thema intensiv beforscht, wodurch neue Einblicke in den Zusammenhang dieser beiden Zustände gewonnen werden konnten (58).

Die häufigste Ursache für eine Hypothyreose ist eine autoimmune Entzündung der Schilddrüse. Die primäre Hypothyreose ist ein inflammatorischer Zustand, der durch erhöhte Konzentrationen an Cytokinen wie C-reaktivem Protein (CRP), IL-6 und TNF- α charakterisiert ist (59),(58). Diese Entzündungsmarker dürften durch Verursachung einer endothelialen Dysfunktion, einer Proliferation und Migration von glatten Muskelzellen und der Rekrutierung und Aktivierung von Entzündungszellen auch eine Rolle in der Pathogenese vieler Komorbiditäten der Hypothyreose spielen (60),(58).

Dem Review von Boswell et al. zufolge liegt die Prävalenz depressiver Symptome bei Hypothyreose bei nahezu 50% und die Prävalenz einer klinisch manifesten Depression bei 40% (61),(58).

Umgekehrt liegt die Prävalenz von Schilddrüsenantikörpern bei depressiven PatientInnen bei 20%, während sie in der Gesamtbevölkerung bei 5-10% liegt (62),(63),(64),(58).

Die Erkenntnis, dass Depressionen häufig gemeinsam mit einer subklinische Thyreoiditis auftreten, lässt vermuten, dass die Depression entweder durch Veränderungen im Immunsystem verursacht wird oder die Depression Veränderungen im Immunsystem verursacht. Es könnte also sein, dass die Depression zum Formenkreis der entzündlichen und degenerativen Erkrankungen gehört (65),(58).

Eine substituierende Therapie mit Levothyroxin resultierte in einer signifikanten Abnahme der Konzentrationen von TNF- α , IL-6, und hs-CRP, die Konzentrationen waren aber trotzdem noch höher als in der gesunden Kontrollgruppe (58).

Thyreoidea stimulierendes Hormon (TSH) stimuliert die Schilddrüse, die daraufhin Thyroxin (T4) und Trijodthyronin (T3) produziert, die den Stoffwechsel anregen. TSH wird von thyotropen Zellen im vorderen Anteil der Hypophyse gebildet und sezerniert, seine Aufgabe ist es, die endokrine Funktion der Schilddrüse zu regulieren. Die Produktion und Sekretion von Thyreoidea stimulierendem Hormon (TSH) wird durch Somatostatin inhibiert, das vom Hypothalamus produziert wird und wiederum durch einen negativen Feedback-Mechanismus über T3 und T4 reguliert wird (66),(67).

Schilddrüsenhormone spielen eine wichtige Rolle in der Entwicklung des Gehirns und im Erwachsenenalter beeinflussen sie die Struktur, die Perfusion und die Funktion des zentralen Nervensystems (68),(69). Die Mechanismen, über die die Schilddrüsenhormone die Gehirnzellen beeinflussen sind von der Verfügbarkeit der freien Hormone, der Aktivität der Schilddrüsenhormon-Transporter und -Rezeptoren sowie der Aktivität des Enzyms Dejodase abhängig (70),(69).

Im Tierversuch konnte gezeigt werden, dass SD-Hormone die noradrenerge und serotonerge Neurotransmission beeinflussen, die eine Schlüsselrolle in der Pathogenese der Depression darstellt und einen Angriffspunkt für die Therapie der Depression bietet (71),(72),(73),(74),(75),(76),(77). Die Noradrenalin-Serotoninmangelhypothese besagt, dass bei unipolaren depressiven Episoden die Schlüssel-Neurotransmitter Serotonin, Noradrenalin und Dopamin im zentralen Nervensystem (ZNS) im Vergleich zu Gesunden vermindert sind oder nicht richtig wirken (8),(78). Bestärkt wird diese Annahme auch durch die nachgewiesene Wirksamkeit vieler Antidepressivagruppen (8).

Rezeptoren für Schilddrüsenhormone befinden sich vor allem im Cerebralen Cortex, in der Amygdala, im Plexus choroideus sowie im Hippocampus und im Bulbus olfactorius (79),(69). Schilddrüsenhormone beeinflussen außerdem die Expression von Genen, die für die Entwicklung von Myelin, Neurotrophinen und Proteinen, die in die intrazelluläre Signal-Kaskaden involviert sind, verantwortlich sind (80),(69). Außerdem haben sie neuroprotektive und vasodilatatorische Effekte (81),(69). Schilddrüsenhormone induzieren eine Abnahme der Sensitivität der 5-HT_{1A}-Autorezeptoren und erhöhen die Sensitivität der 5-HT₂-Rezeptoren (82),(74),(69), was zu einer erhöhten serotonergen Neurotransmission führt (69).

Serotonin wiederum hat einen hemmenden Effekt auf die Thyrotropin releasing hormone (TRH) Sekretion, wodurch sich ein Feedback-Mechanismus ergibt, der die Hypothalamus-Hypophysen-Schilddrüsen-Achse aktiviert, wenn die Serotonin-Konzentration im Gehirn abnimmt (77).

In Studien konnte beobachtet werden, dass Schilddrüsenerkrankungen mit immunologischem und autoimmunologischem Hintergrund mit einer erhöhten Prävalenz von Depressionen verbunden sind. Der wahrscheinlichste Grund für diesen Zusammenhang ist die Tatsache, dass eine Dysregulation des Immunsystems gleichzeitig auch einen pathophysiologischen Mechanismus der Depressionsentstehung darstellt (83),(69). Dieser Zusammenhang lässt sich auch beobachten, wenn PatientInnen mit einer immunologisch bedingten Schilddrüsenerkrankung normale Schilddrüsenhormonwerte haben (84),(69). Es könnte also alleine das Vorhandensein von Thyreoperoxidase-Antikörpern (TPO-Ak) als Vulnerabilitätsmarker, eine Depression zu entwickeln, gesehen werden (85),(69).

Im Rahmen einer polnischen Studie zeigte sich, dass die fT₃-Serum-Werte bei Krankenhausaufnahme signifikant positiv mit der klinischen Verbesserung der depressiven Symptomatik im Laufe des Krankenhausaufenthalts korrelierten. Die Schwere der

depressiven Symptomatik korrelierte zwar nicht signifikant, aber dennoch negativ, mit den fT3-Serum-Werten. Des Weiteren gab es einen signifikant positiven Zusammenhang zwischen fT4-Konzentrationen und Schwere der depressiven Symptomatik, sowie einen negativen, wenn auch nicht signifikanten Zusammenhang zwischen fT4-Konzentrationen und Verbesserungspotenzial während des Krankenhausaufenthaltes (69).

Auch Kirkegaard und Faber machten im Rahmen ihrer Studie ähnliche Beobachtungen. Sie beschrieben, dass bei depressiven PatientInnen die fT3-Konzentrationen verringert sind, während die fT4-Konzentrationen erhöht sind (71),(69). Das könnte bedeuten, dass niedrige Konzentrationen an aktiven Hormonen mit gleichzeitig guter Verfügbarkeit von Prohormonen an einem veränderten Prohormonmetabolismus zum Beispiel durch erniedrigte Dejodase-Aktivität liegen könnten. Generell lässt sich sagen, dass ein erhöhter fT4-Spiegel bei Aufnahme indirekt auf ein größeres Verbesserungspotenzial im Therapieverlauf schließen lässt, da er eine größere Ressource für die Bildung des aktiven fT3 darstellt.

Männliche Patienten zeigen verglichen mit den weiblichen Patientinnen zwar hinsichtlich der fT4-Konzentrationen keine Unterschiede, allerdings hatten sie signifikant höhere fT3-Konzentrationen und ein höheres klinisches Verbesserungspotenzial. Es wird vermutet, dass der geschlechtsspezifische Unterschied in der fT3-Konzentration durch eine bei Männern effizientere Umwandlung von fT4 zu fT3 durch das Enzym Dejodase entsteht. Leider gibt es bisher nur einige wenige Studien, die sich mit individuellen Störungen der Dejodaseaktivität bei affektiven Erkrankungen beschäftigt haben, hier wäre noch weitere Forschung notwendig.

Die Häufigkeit von Schilddrüsenerkrankungen steigt mit dem Alter an. Besonders häufig betroffen sind PatientInnen ab dem 60. Lebensjahr (86),(69).

Viele Studien empfehlen, Schilddrüsenhormone zur Beschleunigung und Unterstützung einer antidepressiven Therapie mit SSRIs und trizyklischen Antidepressiva zu geben (87),(88),(69). Es konnte gezeigt werden, dass PatientInnen mit niedrigem fT3 mehr von einer Triiodthyronin-Gabe (T3) als von einer Levothyroxin-Gabe (T4) profitieren, da es, wie beschrieben, individuelle Unterschiede in der Effizienz der Umwandlung von der Speicherform fT4 in die aktive Form fT3 geben dürfte. Diese Augmentationstherapie sollte allerdings besonders bei älteren PatientInnen sehr vorsichtig durchgeführt werden, da eine Studie zeigte, dass ab dem 85. Lebensjahr eine subklinische Schilddrüsenunterfunktion mit einem längeren Leben assoziiert ist (89),(69).

PatientInnen, die innerhalb von zehn Jahren nach Remission wieder eine depressive Episode erlitten hatten, zeigten signifikant höhere TSH-Antworten auf TRH, als PatientInnen, die nicht rückfällig geworden waren. Es wird vermutet, dass die freien Schilddrüsenhormone abnehmen, wenn die Depression wieder auftritt und dass dadurch die Hirnanhangsdrüse empfänglicher für die TRH-Stimulation wird.

Der Screeningtest für Schilddrüsenfunktionsstörungen beruht auf einem TSH-Bluttest. Weitere Analysen der freien Schilddrüsenhormonkonzentrationen werden in der klinischen Diagnostik erst bei Abnormalitäten des TSH-Wertes durchgeführt. Dabei wäre es vernünftiger, bei PatientInnen mit einer Major Depression routinemäßig alle drei Parameter (TSH, fT3 und fT4) bereits bei der Aufnahme zu erheben, um einerseits eine manifeste oder latente Schilddrüsenfunktionsstörung festzustellen und andererseits im Falle eines normalen TSH Störungen der freien Schilddrüsenhormone auszuschließen (69). Größere Studien zeigten entweder keinen Effekt oder einen umgekehrten Zusammenhang zwischen Schilddrüsenfunktion und Stimmung. Bei Männern und bei jüngeren ProbandInnen dürfte es einen geringen umgekehrten Zusammenhang zwischen Schilddrüsenfunktion und Stimmung geben (weniger Depressionen bei niedrigerem T4 oder höherem TSH) (90),(91),(77).

Die bisher größte Studie auf diesem Gebiet ist die norwegische HUNT-2-Studie. Die Untersucher fanden bei 30.589 untersuchten Menschen im Alter zwischen 40 und 89 Jahren keinen signifikanten Zusammenhang zwischen Schilddrüsenfunktion und Depression, gemessen an den Eigenangaben der PatientInnen in der Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), bei PatientInnen ohne Schilddrüsendysfunktion in der Vorgeschichte (92),(77). Eine Studie aus Taiwan, die die Daten von 1.000.000 zufällig aus einer medizinischen Datenbank ausgewählten PatientInnen analysierte, fand dagegen eine erhöhte Prävalenz (1,20% vs. 0,30%) und eine höhere jährliche Inzidenz (0,40% vs. 0,13%) von Hypothyreoidismus bei PatientInnen mit einer Major Depression, verglichen mit der Gesamtbevölkerung. Der Zusammenhang war bei Frauen besonders stark ausgeprägt (93),(94).

Es gibt Hinweise, dass bei PatientInnen mit einer deutlichen Schilddrüsenunterfunktion mit einem TSH>10 und/oder einem erniedrigten T4 (95),(77) oder bei einem speziell hinsichtlich Schilddrüsenerkrankungen ausgewählten Kollektiv vermehrt Depressionen auftreten (96),(97),(77), diese Individuen bei den großen bevölkerungsbasierten Studien allerdings zu selten vorkommen, um die Analyse signifikant beeinflussen zu können.

Eine aktuelle Studie beschäftigte sich mit dem Zusammenhang zwischen genetischen Polymorphismen, von denen bekannt war, dass sie einen Einfluss auf die Schilddrüsenfunktion haben und dem Lebenszeitrisko an einer Major Depression zu erkranken (98),(77). Sie fanden dabei einen Zusammenhang mit einem Polymorphismus im DIO1-Gen (Dejodase 1) (77).

Auch Autoimmunerkrankungen der Schilddrüse mit normalen Schilddrüsen-Werten dürften einen Einfluss auf die Depressionsentstehung haben.

PatientInnen mit adäquater Substitution der Schilddrüsenhormone haben trotzdem eindeutig ein geringeres psychisches Wohlbefinden (92),(99),(100),(101),(102),(77). Dafür verantwortlich könnte sein, dass manche PatientInnen auf das zugeführte Thyroxin schlechter reagieren, als auf das vom Körper selbst produzierte Thyroxin und, dass statistisch gesehen PatientInnen mit einer Unterfunktion der Schilddrüse mehr Komorbiditäten (zum Beispiel Herz-Kreislauf-Erkrankungen) haben (100),(77), was sich wiederum negativ auf das Wohlbefinden auswirkt.

Freies T4 wird von den Dejodasen 1 und 2 in freies T3 (aktive Form) umgewandelt.

Über 12% der Bevölkerung haben einen Polymorphismus im DIO2-Gen, diese PatientInnen sprechen schlechter auf eine Thyroxingabe an. Eine verringerte Funktion dieses Enzyms verringert auch die T3-Bereitstellung für das Gehirn. Die Betroffenen können allerdings nur durch eine genetische Testung identifiziert werden (77).

Eine Metaanalyse von Studien hinsichtlich Schilddrüsenfunktionsstörungen in Europa zeigte, dass die Prävalenz von undiagnostizierten Schilddrüsenunterfunktionen bei 4,94% und die von undiagnostizierten Überfunktionen bei 1,72% liegt (103),(67).

Diese Studie brachte außerdem Hinweise, dass PatientInnen mit bipolarer Störung besonders sensitiv gegenüber Veränderungen der Schilddrüsenfunktion innerhalb des Normbereichs reagieren würden. Beinahe Dreiviertel der PatientInnen mit bipolarer Erkrankung haben ein Schilddrüsenprofil, das suboptimal für eine antidepressive Therapie ist (104),(67).

1.2.2.3. Einfluss genetischer Faktoren

Alle Subtypen affektiver Erkrankungen zeigen in Familienstudien eine familiäre Häufung im Vergleich zu Familien gesunder Kontrollen. Am wahrscheinlichsten dürfte dabei ein Gen-Umgebungs-Interaktions Modell sein, demnach die krankheitsfördernde Wirkung kritischer Lebensereignisse umso stärker mit dem Ausmaß familiär genetischer Belastung

ansteigt. Das familiäre Lebenszeitrisko für Verwandte ersten Grades depressiver PatientInnen variiert zwischen den Studien zwischen 7% und über 31%, dürfte jedenfalls, verglichen mit familiär unbelasteten Menschen, in etwa um den Faktor 2 erhöht sein. In Zwillingsstudien konnte auch beobachtet werden, dass unipolare Depressionen, Angst- und Essstörungen zumindest teilweise gemeinsame genetische Ursachenfaktoren haben dürften (57). Mittlerweile ist auch bekannt, dass der Polymorphismus GSK3b rs334558 einen Risikofaktor für die Entwicklung einer Major-Depression darstellt und dass insbesondere Frauen mit diesem Polymorphismus eine besonders starke Ausprägung der Erkrankung aufweisen (105),(106). Des Weiteren sind bereits 24 genetische Varianten bekannt, die Risikofaktoren für Depression und kardiovaskuläre Erkrankungen darstellen (107).

1.2.2.4. Psychosoziale Belastungsfaktoren

Kritische Lebensereignisse wie Verlust des Partners, Erleiden einer den Alltag einschränkenden körperlichen Erkrankung, Vorgänge der Entwurzelung mit Verlust von Gewohntem, Jobverlust und so weiter können mitauslösende Faktoren einer Depression sein (8).

1.2.2.5. Persönlichkeitsfaktoren

Häufig weist die Primärpersönlichkeit von an Depression erkrankten PatientInnen Züge des Typus melancholicus wie Fleiß, Gewissenhaftigkeit, Pflichtbewusstsein und Solidarität auf oder auch asthenische Züge wie Antriebsarmut, wenig Durchsetzungsfähigkeit oder eine geringe Belastbarkeit. Außerdem sind diese Menschen oft schnell verzagt und leicht zu entmutigen (8). Zwillingsstudien zeigten, dass auch der selbst unter genetischen Einflüssen stehende Persönlichkeitsfaktor „Neurotizismus“ stark in Verbindung mit depressiven Störungen stehen dürfte. Dieser Persönlichkeitsfaktor kann somit unter ungünstigen Lebensbedingungen zur Manifestation einer Depression führen, dürfte wiederum aber selbst auch die Exposition gegenüber kritischen, depressionsfördernden Lebensereignissen (zum Beispiel Partnerschaftsprobleme) begünstigen (57).

1.2.2.6. Somatische Faktoren

Eine Reihe von somatischen Krankheiten wie Hypothyreose (siehe 1.2.2.4.), kardiovaskuläre Erkrankungen (siehe 4.2.) aber auch das metabolische Syndrom (siehe

4.3.1.) stehen über eine gemeinsame immunologische Pathogenese mit der Depression in Zusammenhang.

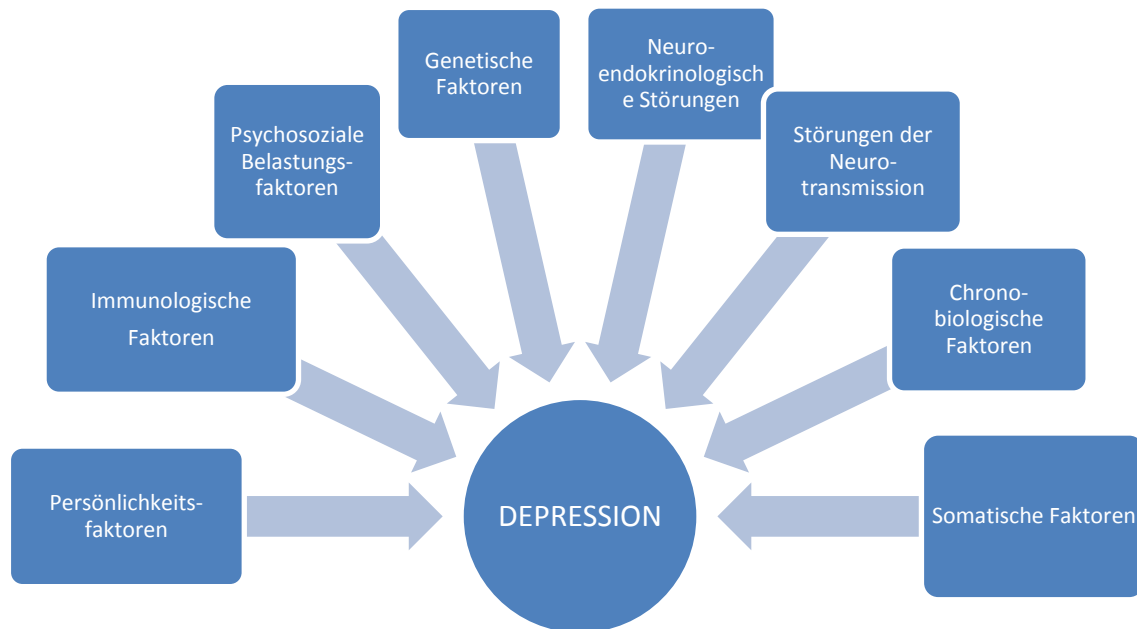


Abbildung 1: Mögliche Ursachen der Depression, selbst erstellt.

1.2.3. Diagnostik

Epidemiologischen Studien zufolge leiden etwa 10% der PatientInnen in allgemeinmedizinischen Praxen an einer Depression unterschiedlichen Schweregrads. Die wichtigste Untersuchungsmethode zur Diagnostik depressiver Störungen ist dabei das ärztliche Gespräch, im Rahmen dessen auch das Suizidrisiko im engeren Sinne durch direktes Nachfragen, ob Suizidgedanken oder -absichten bestehen, eingeschätzt werden muss. Eine positive Anamnese für frühere Suizidversuche, insbesondere innerhalb des letzten Jahres, ist als Hochrisikofaktor für einen erneuten Suizidversuch zu werten (8). Für das Erkennen, die Diagnostik und auch den weiteren Verlauf der Behandlung ist die von der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde (DGPPN) herausgegebene S-3-Leitlinie zur Unipolaren Depression ein ausgezeichnete Leitfadenelement (108).

Eine unipolare Depression wird nach dem ICD-10-Codex folgendermaßen definiert:

- 1.) Die depressive Episode sollte mindestens zwei Wochen andauern.

- 2.) In der Anamnese finden sich keine Symptome, die schwer genug waren, die Kriterien für eine manische oder hypomanische Episode zu erfüllen.
- 3.) Die Episode ist nicht auf einen Missbrauch psychotroper Substanzen zurückzuführen.
- 4.) Mindestens zwei der folgenden drei **Hauptsymptome** liegen vor:
 - a. anhaltende depressive Stimmung,
 - b. Verlust von Interesse und Freude an Aktivitäten, die normalerweise angenehm waren,
 - c. verminderter Antrieb oder gesteigerte Ermüdbarkeit
- 5.) Eines oder mehrere der folgenden **Zusatzsymptome**:
 - a. Verlust des Selbstvertrauens oder des Selbstwertgefühls,
 - b. unbegründete Selbstvorwürfe oder unangemessene Schuldgefühle,
 - c. wiederkehrende Gedanken an Tod oder Suizid, suizidales Verhalten,
 - d. vermindertes Denk- oder Konzentrationsvermögen, Unschlüssigkeit,
 - e. psychomotorische Agitiertheit oder Hemmung (subjektiv oder objektiv),
 - f. Schlafstörungen jeder Art,
 - g. Appetitverlust oder gesteigerter Appetit mit entsprechender Gewichtsveränderung.

Schweregrad der Depression	Hauptsymptome	Zusatzsymptome
Leicht	Mind. 2	2
Mittelgradig	Mind. 2	3-4
Schwer	3	Mind. 4

Tabelle 1: Klassifikation der Depression nach Schweregraden, modifiziert nach (8)

Von einer rezidivierenden depressiven Störung spricht man, wenn im Verlauf von fünf Jahren mindestens zwei depressive Episoden auftreten (8).

1.2.4. Differenzialdiagnosen

Wichtig ist, dass beim Auftreten einer depressiven Episode zunächst eine organische Erkrankung ausgeschlossen wird. In erster Linie muss an Erkrankungen gedacht werden, die endokrine Regulationssysteme oder das Zentralnervensystem direkt betreffen. So ist etwa die Depression die häufigste psychiatrische Störung beim Morbus Parkinson und bei

über 40% der PatientInnen mit Alzheimer-Demenz tritt zusätzlich eine klinisch relevante Depression auf. Hierbei sollte besonders auf die Unterscheidung zwischen pseudodementen, depressiven PatientInnen und dementiell erkrankten PatientInnen geachtet werden.

Differenzialdiagnostisch schwierig gestaltet sich der Ausschluss eines hypoaktiven Delirs, bei dem Apathie, Bewegungsarmut und mangelnde Kontaktaufnahme zum Untersucher dominieren. Hervorgerufen werden kann dieses Zustandsbild auch durch einen Folsäure- oder Vitamin-B12-Mangel, Ammoniak erhöhungen bei Leberinsuffizienz, Urämie, Hypoproteinämie, HIV-Infektionen, Lues, toxische Medikamentenspiegel und Hypoxämie. Essenziell ist auch der Ausschluss klinisch relevanter Endokrinopathien, wie der eines exogenen iatrogenen Cushing-Syndroms, aber auch des primären-adrenalen, paraneoplastischen und Adrenocorticotropen Hormon (ACTH) abhängigen Cushing-Syndroms, sowie einer Hypo- und Hyperthyreose, eines Morbus Addison und Nebenschilddrüsenerkrankungen.

Durch autoimmunologisch vermittelte Kreuzreaktionen mit zentralen Serotoninrezeptoren können depressive Symptome im Rahmen eines paraneoplastischen Syndroms bei Pankreaskarzinomen oder Bronchialkarzinomen dem klinisch fassbaren Tumor sogar vorausgehen.

Psychotrope Substanzen wie Alkohol, Amphetamine und Kokain können genauso depressive Zustandsbilder auslösen wie gewisse Arzneimittelklassen, zu denen beispielsweise Beta-Blocker, Steroide, Antihypertensiva, Antihistaminika, Antiepileptika, Interferonpräparate und Sulfonamide gehören.

Nach Ausschluss somatogener Ursachen für eine Depression sollte an nichtorganisch bedingte psychische Störungen gedacht werden. Am häufigsten sind Überschneidungen mit Angsterkrankungen, schizophrenen und schizoaffektiven Störungen (8).

1.2.5. Verlauf

Der Beginn einer Depression kann akut sein oder schleichend beginnen und der Verlauf ist in 10% der Fälle bereits primär chronisch. Charakteristisch für die unipolare depressive Störung ist der episodische Verlauf. Zu Beginn der Erkrankung dauert eine unbehandelte Episode meist 6-12 Monate, auf die nach kompletter Remission ein krankheitsfreies Intervall von mehreren Monaten bis Jahren folgen kann, die Rezidivhäufigkeit ist langfristig mit 50-80% allerdings sehr hoch (8).

Etwa 10-15 % aller PatientInnen mit einer schweren rezidivierenden Depression sterben durch eine suizidale Handlung. 40-70% aller depressiven PatientInnen geben an, suizidale Gedanken zu haben und umgekehrt litten 90% aller Menschen, die sich das Leben nahmen, an einer psychischen Erkrankung, großteils einer Depression (109). Prognostisch ungünstige Faktoren hinsichtlich Therapieresistenz und Mortalität sind: ein höheres Lebensalter, ausgeprägte familiäre genetische Belastung, chronische zwischenmenschliche Konflikte, diverse Komorbiditäten wie Alkohol-, Drogen- oder Medikamentenabhängigkeit, Essstörungen, Zwangsstörungen sowie Angst- und Panikstörungen oder Persönlichkeitsstörungen (8). Depressive Episoden können auch im Rahmen einer manisch-depressiven Erkrankung auftreten und werden dann als bipolare Depression bezeichnet.

1.2.6. Therapie

Heute beruht die Therapie eines depressiven Zustandsbildes auf einer multimodalen Behandlungsstrategie. Eine antidepressive Pharmakotherapie ist hierbei nicht im Widerspruch zu einer psychotherapeutischen Führung des Patienten zu sehen, sondern stützt sich vielmehr auf diese (8). Zusätzliche therapeutische Wirkprinzipien sind Ergotherapie, Musiktherapie, Physiotherapie und physikalische Therapie (110).

1.2.6.1. Medikamentöse Therapie

Es gibt einige wichtige Kriterien, die bei der Auswahl eines Antidepressivums beachtet werden sollten. Ein wichtiger Aspekt dabei ist die Zielsymptomatik, bei agitiert-depressiven oder suizidalen PatientInnen sollten Antidepressiva mit dämpfender Wirkkomponente, wie etwa Mirtazapin, verwendet werden. Alternativ kann auch die Gabe eines nicht-sedierenden Antidepressivums in Kombination mit einer vorübergehenden Gabe eines Benzodiazepin-anxiolytikums erfolgen.

Wenn bei einer Patientin oder einem Patienten in einer früheren depressiven Episode bereits einmal gute Erfahrungen mit einer antidepressiven Substanz gemacht wurden, empfiehlt es sich, wieder auf diese zurückzugreifen.

Bei der Auswahl eines Antidepressivums sollte auch darauf geachtet werden, ob das Nebenwirkungsprofil der Patientin oder dem Patienten zumutbar ist. Zu den Nebenwirkungen können Gewichtszunahme, sexuelle Dysfunktion oder anticholinerge Effekte zählen. Außerdem sollten absolute Kontraindikationen beachtet werden, so darf

etwa ein Trizyklisches Antidepressivum bei Engwinkelglaukom oder Prostatahyperplasie nicht verabreicht werden.

In der Schwangerschaft gestaltet sich die medikamentöse Therapie einer Depression schwieriger. Unter strenger Indikationsstellung ist Sertralin das Mittel der ersten Wahl während der Schwangerschaft und Stillzeit, als zweite Wahl gelten während der Schwangerschaft Citalopram und Venlafaxin, diese beiden sollten allerdings während der Stillzeit nicht gegeben werden.

Bei Kindern und Jugendlichen ist Fluloxetin das Mittel der ersten Wahl, es besitzt in Österreich und Deutschland eine Zulassung zur Behandlung einer manifesten Depression bei Kindern ab acht Jahren. Zweite Wahl sind Citalopram, Escitalopram und Sertralin, sie können in Österreich und Deutschland jedoch nur unter den besonderen Voraussetzungen des Off-Label-Gebrauchs verwendet werden (8).

Bei Versagen einer Monotherapie sollte eine Kombinationstherapie (zum Beispiel Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung) eingeleitet werden und eventuell eine Augmentation mit Lithiumsalzen oder Schilddrüsenhormonen erfolgen oder zusätzlich auf biologische Behandlungsmethoden oder den Einsatz von Ketamin zurückgegriffen werden. Erfolge wurden auch mit Monoaminoxidasehemmern (eher Mittel zweiter Wahl) erzielt (110).

1.2.6.2. Nicht medikamentöse, biologische Maßnahmen

1. Kognitive Verhaltenstherapie: Ist bei allen Formen der depressiven Erkrankung eine wichtige Maßnahme, muss aber dem Schweregrad, dem Subtypen der Erkrankung und auch der jeweiligen Persönlichkeit angepasst sein.
2. Körperliches Ausdauertraining besitzt nachgewiesene Wirksamkeit, optimal sind 4x wöchentlich 50 Minuten mäßige Belastung.
3. Elektrokonvulsionstherapie (EKT): Ist ein hochwirksames Verfahren, das insbesondere nach Versagen von zwei aufeinander abgestimmten Versuchen der medikamentösen Therapie und erfolgloser Psychotherapie indiziert ist.
4. Schlafentzug (Wachtherapie) kann zu einer Milderung der depressiven Beschwerden mit eventuellem Rückgang der Tagesschwankungen führen. Der Effekt hält allerdings meist nur kurze Zeit an.
5. Im Rahmen einer Lichttherapie bevorzugt morgens appliziertes helles Licht eignet sich gut zur Therapie von Winterdepressionen. Die Behandlungsdauer sollte 1-3

Wochen mit einer täglichen Behandlungsdauer von 1-2 Stunden betragen. Häufig tritt dabei eine Besserung bereits relativ rasch nach 3-4 Tagen ein.

6. Bei der Vagusnerv- und tiefen Hirnstimulation werden elektrische Stimulatoren am Vagusnerv beziehungsweise stereotaktisch in das ventrale Stratum/Nucleus accumbens und das subgenuale Cingulum implantiert (110).

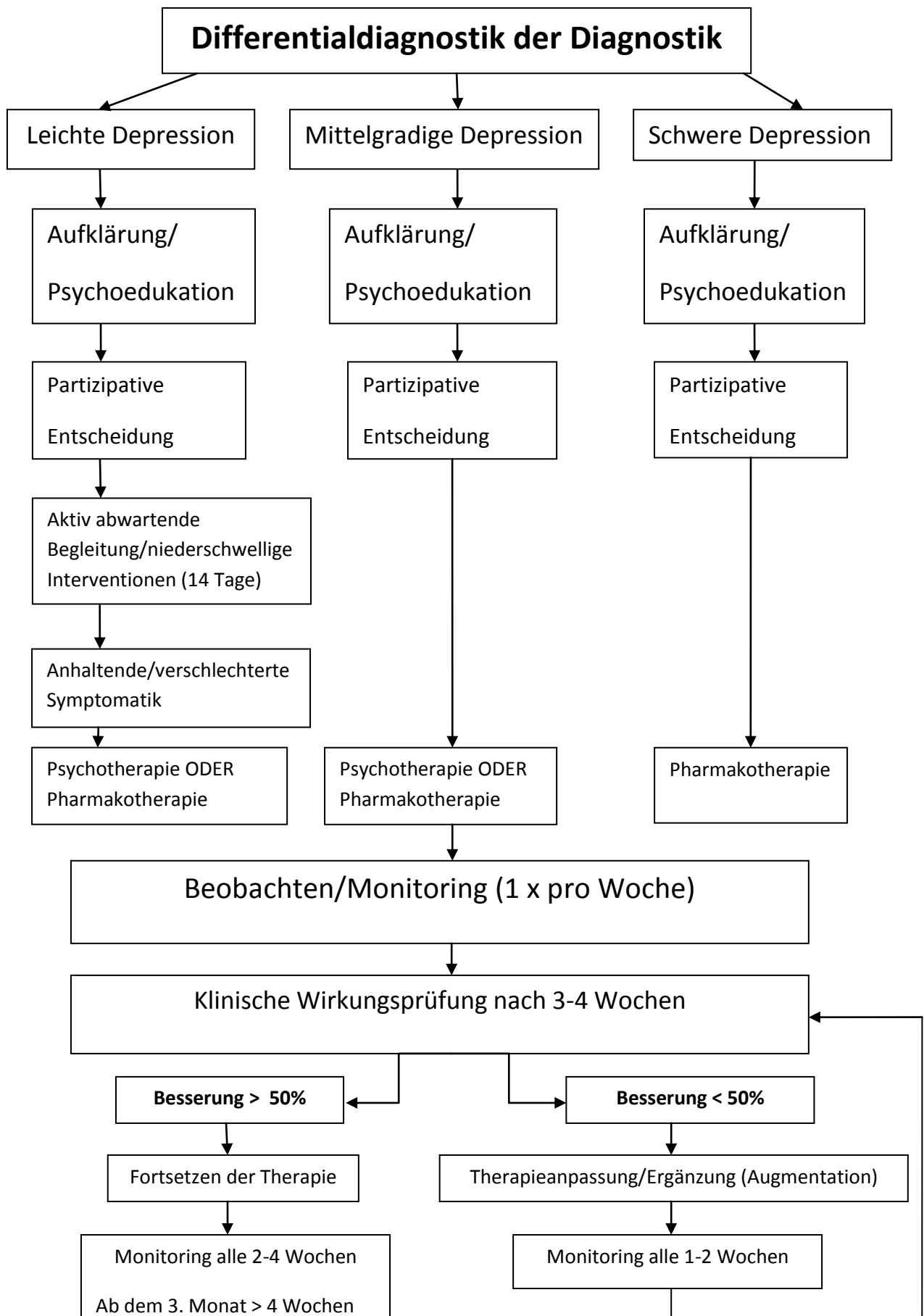


Abbildung 2: Therapiealgorithmus der unipolaren Depression, modifiziert nach (108).

1.3. Komorbiditäten von Menschen mit Depression

Unter Komorbidität versteht man das Auftreten von zwei oder mehr Erkrankungen, die zeitlich oder kausal miteinander in Verbindung stehen.

Um eine genauere Charakterisierung zu ermöglichen, lässt sich folgende Einteilung vornehmen (112):

- **Heterotype Komorbidität:** Komorbidität zwischen verschiedenen Krankheitsklassen.
- **Homotype Komorbidität:** Komorbidität zwischen verschiedenen Mitgliedern einer Krankheitsklasse (zum Beispiel Alkoholabhängigkeit und Drogenabhängigkeit)
- **Simultane Komorbidität:** Zwei oder mehr Krankheiten treten gleichzeitig auf
- **Nachfolgende Komorbidität:** Zwei oder mehr Krankheiten treten zeitlich unabhängig voneinander auf, haben aber eine kausale Verbindung.

Es ist wichtig, sich mit Komorbidität auseinander zu setzen, da sie ausgesprochen häufig auftritt. Wenn wir uns mit bestimmten psychischen Erkrankungen beschäftigen und dabei den Faktor der Komorbidität außer Acht lassen, laufen wir Gefahr, gewisse Eigenschaften der primär untersuchten Erkrankung zuzurechnen, obwohl sie eigentlich zur nicht beachteten komorbiden Erkrankung gehören.

Aus dem Verständnis, warum gewisse Krankheiten gemeinsam auftreten, lassen sich wichtige Schlüsse für die Prävention und Therapie ziehen.

Menschen, die zusätzlich zu ihrer körperlichen Erkrankung noch an einer psychischen Erkrankung leiden, haben häufig ein schlechteres Therapieansprechen und schlussendlich einen schlechteren Krankheitsverlauf. Sie sind stärker beeinträchtigt, leiden mehr, sind sozial stärker eingeschränkt und verursachen höhere Kosten für die Gesellschaft. Das liegt wahrscheinlich zum einen Teil daran, dass komorbide Erkrankungen häufig nicht ausreichend diagnostiziert und behandelt werden und zum anderen Teil daran, dass PatientInnen mit mehr als einer Krankheit schwieriger zu behandeln sind.

Komorbidität hat einen großen Einfluss auf die Behandlung (112),(111). Für Menschen, die beispielsweise durch eine Alkoholabhängigkeit depressiv geworden sind, könnte die Therapie der Alkoholabhängigkeit gleichzeitig die Therapie der Depression sein. Wenn die Alkoholabhängigkeit allerdings aus einem Selbstmedikationsversuch einer Depression heraus entstanden ist, so ist es wichtig, die Depression als Grunderkrankung zu therapieren. Nichtsdestotrotz muss bei schwerer Suchterkrankung, unabhängig von ihrer Entstehung, als erster Schritt die Sucht behandelt werden.

Selbst wenn zwei Krankheiten nicht unmittelbar etwas miteinander zu tun haben, so verschlechtert trotzdem die eine Erkrankung den Verlauf der anderen Erkrankung, wenn sie gleichzeitig auftreten (111).

Umgekehrt ist bekannt, dass das Vorhandensein einer körperlichen Erkrankung das Risiko, an einer Depression zu erkranken, erhöht. Ein Modell der Beziehung zwischen medizinischer Komorbidität und Depression im höheren Lebensalter beschreibt eine Wechselwirkung zwischen Depression und körperlicher Erkrankung und beinhaltet vier Pfade: den biologischen, den verhaltensbezogenen, den kognitiven und den sozialen Pfad (113),(114). Im Falle des biologischen Pfades, hat die komorbide Erkrankung direkte biologische Effekte, die mit der Entstehung der Depression assoziiert sind. Ein Beispiel für einen biologischen Prozess, der zur Entstehung einer Depression im höheren Alter führt, ist etwa die vaskuläre Depression – sie tritt bei PatientInnen mit durch Atherosklerose, Hypertonie oder einen Myokardinfarkt bedingte cerebrovaskuläre oder ischämische Veränderungen des Gehirns auf (112),(113). Eine Unterbrechung des präfrontalen Systems oder der modulierenden Leitungsbahnen durch einzelne oder multiple Läsionen sind mögliche zentrale Mechanismen der vaskulären Depression. Veränderungen der Neurotransmitter infolge der Ischämie dürften dann die Depression auslösen (114),(113). Eine verhaltensbezogene Ursache für eine komorbide Depressionsentstehung ist etwa eine unangemessene Bewältigung einer belastenden Situation. Als kognitive Ursachen können Stress und Kontrollverlust fungieren und ein Beispiel für einen sozialen Grund wäre ein Zerfall des persönlichen sozialen Netzwerks.

Andererseits kann Depression zu einer schlechten Compliance einer Therapie führen (verhaltensbezogener Pfad), sie kann Entscheidungen beeinflussen (kognitiver Pfad) und zum Zerfall des sozialen Netzwerks führen (sozialer Pfad), wodurch es zu krankheitsförderndem Verhalten und körperlichen Störungen kommen kann (115),(113). Eine schlechte Compliance bei einer antihypertensiven Therapie kann zu einem Schlaganfall oder zu einem Nierenversagen führen, während eine schlechte Compliance bei der Therapie eines Diabetes mellitus zu kardiovaskulären Ereignissen sowie zu Endorganschäden führen kann. Dieses Modell wurde anhand von Depression im höheren Lebensalter im Rahmen einer bevölkerungsbasierten, prospektiven Studie, die 1479 Personen mittleren Alters und ältere Personen einschloss, erstellt. In dieser Studie hatte die Depression einen eindeutig nachteiligen Effekt auf die Gesundheit (116),(113). Der Unterschied in der Mortalität zwischen PatientInnen mit psychischen Erkrankungen und der Gesamtbevölkerung hat sich in den letzten Jahren vergrößert (117). Das liegt

allerdings nicht nur an der erhöhten Suizidalitätsrate, sondern auch am erhöhten Mortalitätsrisiko durch körperliche Erkrankungen, allen voran die kardiovaskulären Erkrankungen (118).

PatientInnen mit psychischen Erkrankungen haben auch häufiger eine positive Familienanamnese bezüglich Diabetes mellitus und die Erkrankung geht mit erhöhten Stresshormonspiegeln einher. Wenn Depression und eine Schmerzsymptomatik gleichzeitig auftreten, summiert sich die Beeinträchtigung in sozialen Funktionen, die Arbeitslosenzahlen steigen und die Zufriedenheit der PatientInnen nimmt ab. Statistisch gesehen steigen mit der Schwere der depressiven Symptomatik auch die Anzahl der Nachbetreuungstermine bei Schmerzsymptomatik, die Anzahl der durchgeführten spezifischen Bildgebungsverfahren, die Anzahl der verschriebenen Schmerzmedikamente sowie die Gesamtkosten für das Gesundheitssystem (119),(78). Ein schlechterer Krankheitsausgang wurde sowohl kurzfristig (7 Wochen), als auch langfristig (1 Jahr) beobachtet (120),(78). Chirurgische PatientInnen mit höheren präoperativen Werten in Depressions-Scores hatten postoperativ mehr Schmerzen und einen schlechteren Krankheitsverlauf (121),(78). PatientInnen mit Depression und chronischen Schmerzen haben außerdem eine schlechtere Compliance bei Rehabilitationsprogrammen und haben daher ein erhöhtes Risiko, nach der Behandlung wieder Beschwerden zu entwickeln (122),(123). Die meisten Studien zeigen außerdem, dass Letztere im Allgemeinen schlechter auf die Therapien ansprechen als SchmerzpatientInnen ohne Depression (124),(122),(125),(78).

1.4. PatientInnen zentrierte Gründe für Komorbiditäten der Depression

1.4.1. Fehlende Motivation für einen gesunden Lebensstil

Seit Langem ist bekannt, dass es einen Zusammenhang zwischen metabolischem Syndrom und Depression gibt. Die aktuelle Definition des metabolischen Syndroms beinhaltet folgende Kriterien: erhöhter Hüftumfang, erhöhter Blutdruck, Dyslipidämie (erhöhte Triglyceride und niedriges HDL-Cholesterin) sowie erhöhte Nüchternblutglucose mit Insulinresistenz als wahrscheinliche Ursache (195),(196),(186).

Die Depression ist mit einem erhöhten Risiko der Entwicklung von Diabetes mellitus sowie mit einer schlechteren Blutzuckereinstellung bei bestehendem Diabetes verbunden (197),(186).

Björntorp hat die Hypothese aufgestellt, dass psychologische Probleme mit metabolischen Störungen über viszerale Akkumulation von endokrinologisch aktivem Fett in Verbindung stehen (198),(186). Die postulierte Rolle der HPA-Achse in der Pathogenese der zentralen Adipositas und des metabolischen Syndroms hat zur Erstellung des Konzepts, das metabolische Syndrom als neuroendokrine Erkrankung zu sehen, geführt (199),(186).

Die Studie von Dunbar et al. untersuchte den Zusammenhang zwischen Depression und metabolischem Syndrom und den ursächlichen Mechanismen in einer bevölkerungsbasierten Kohorte mit hoher Prävalenz des metabolischen Syndroms (186). Von den 1.345 in die Studie eingeschlossenen Personen erfüllten 409 Personen die Kriterien des metabolischen Syndroms. Im Vergleich der Gruppe mit metabolischem Syndrom (409 Personen) und der Gruppe ohne metabolischem Syndrom (936 Personen) fielen keine Unterschiede in der Geschlechterverteilung auf. Personen mit metabolischem Syndrom hatten mit größerer Wahrscheinlichkeit eine mittlere bis schwere Depression, die beiden Gruppen unterschieden sich aber nicht im Ausmaß in dem sie psychologischem Stress oder Angst ausgesetzt waren. Auch die multivariate Analyse, unter Berücksichtigung von Geschlecht, Raucherstatus, Alkoholkonsum und körperlicher Aktivität, zeigte, dass die Personen mit metabolischem Syndrom höhere Depressions-Scores hatten, als die Personen ohne Depression. Bei der Untersuchung jeder einzelnen Komponente des metabolischen Syndroms für sich in der gesamten Studiengruppe, zeigte sich, dass der HDL-Cholesterinspiegel und der Hüftumfang direkt mit Depression assoziiert sind. Personen mit niedrigerem HDL-Cholesterinspiegel hatten höhere Werte bei Depressions-Scores als Personen mit höherem HDL-Spiegel. Auch beim Hüftumfang hatten die Personen mit größerem Hüftumfang höhere Werte bei den Depressions-Scores als die Personen mit niedrigerem Hüftumfang. Diese Ergebnisse decken sich mit denen anderer Studien (200),(186), der ursächliche Mechanismus ist allerdings nach wie vor unbekannt. Die 338 Personen mit metabolischem Syndrom, aber ohne Diabetes mellitus, hatten auch mit größerer Wahrscheinlichkeit eine moderate bis schwere Depression, was relevant ist, da Diabetes mellitus an sich auch einen unabhängigen Risikofaktor für Depressionen darstellt.

Die Studie konnte jedenfalls den Zusammenhang zwischen metabolischem Syndrom und Depression bestätigen. Auch wenn der Zusammenhang nur mäßig ausgeprägt ist, ist er

doch relevant, da die Prävalenz des metabolischen Syndroms weltweit stark ansteigt und Depressionen einen stark negativen Einfluss auf die Fähigkeit der PatientInnen, ihren Lebensstil zu ändern und die Medikation zur Therapie von Hypertonie und Dyslipidämie zuverlässig, wie verordnet, einzunehmen, haben.

Der pathophysiologische Mechanismus, der das metabolische Syndrom und die Depression verbindet, ist noch nicht vollständig verstanden, dürfte aber mit dem entzündlichen Milieu, das als Konsequenz der zentralen Fettleibigkeit beschrieben wurde, zusammenhängen (201),(186). Björntorp (199) postulierte, dass psychosoziale Faktoren, wie Depression, die HPA-Achse aktivieren können, wodurch es zu einer Übersekretion von CRH, ACTH und Kortisol kommt. Diese Fehlregulation der HPA-Achse begünstigt die Bildung von viszeralem Fett, welches inflammatorische Cytokine wie IL-1 und IL-6, sowie TNF- α bildet (202),(203),(186).

Sowohl IL-6 als auch TNF- α sind in die Entstehung von Insulinresistenz involviert, was vermutlich der Schlüsselfaktor in der Entstehung der metabolischen Störungen des metabolischen Syndroms ist (204),(186). Die proinflammatorische Reaktion, die durch eine Depression verursacht wird, dürfte auch einen direkten Effekt auf die Dyslipidämie haben (205),(186). Ein alternatives Konstrukt bezüglich des Zusammenhangs zwischen metabolischem Syndrom und Depression sieht die Entwicklung von zentraler Fettleibigkeit und die Aktivierung von inflammatorischen Prozessen als initialen Schritt. Die Depression wird dabei als Konsequenz der Immunaktivierung gesehen (206),(186). In diesem Modell wird die Entwicklung der Depression analog zum Krankheitsverhalten, verursacht durch eine virale Infektion oder andere Gründe für eine Immunaktivierung, gesehen.

Die Dysregulation der HPA-Achse kann durch zytokin-induzierte Stimulation des zentralen noradrenergen Stress-Systems verursacht werden (207),(186).

1.4.2. Dysfunktionales Krankheitsverständnis

Viele PatientInnen schreiben ihre physischen Probleme zugrundeliegenden körperlichen Krankheitsbildern zu und wollen dahingehend behandelt werden. Viele ÄrztInnen geben schließlich dem Wunsch der PatientInnen nach Behandlung der Schmerzen nach und ignorieren dabei die Behandlung der zugrunde liegenden Depression (78). In einer Studie konnte sogar gezeigt werden, dass Menschen, denen der Zusammenhang zwischen ihren körperlichen Symptomen und ihrer depressiven Erkrankung nicht klar war, weniger psychosoziale Hilfe erhielten, einen schlechteren Krankheitsverlauf hatten und mehr

medikamentöse und physikalische Therapien benötigten (208),(78). Daraus resultierend haben Menschen mit chronischen Schmerzen ein größeres Risiko für Polypharmazie mit negativen Auswirkungen der Medikamente und das Risiko einer Hypnotika- und/oder Benzodiazepin-Abhängigkeit (209),(210),(78).

1.4.3. Depression und Bewegung

Viele Studien haben bereits eine negative Korrelation zwischen körperlicher Aktivität und Depression bei Erwachsenen, mit breitem Altersspektrum, gefunden (211),(212),(213),(214),(215),(216),(217),(189). Zahlreiche prospektive Studien konnten auch einen klaren Zusammenhang zwischen körperlicher Aktivität und zukünftiger depressiver Symptomatik finden, was auf einen protektiven Effekt körperlicher Aktivität auf das Risiko, eine Depression zu entwickeln, schließen lässt (218),(219),(220),(189). Auch Suija et al. fanden heraus, dass weniger Muskelkraft und weniger selbst berichtete körperliche Aktivität mit schwererer depressiver Symptomatik bei Männern und Frauen in Verbindung stand (221),(189). Auch dieses Ergebnis spricht dafür, dass mehr körperliche Aktivität in der Jugend mit einem geringeren Risiko, im späteren Leben an Depression zu erkranken, verbunden ist (189).

Sehr intensives Muskeltraining war bei Männern mit vermehrten Depressionen verbunden (202),(189), was möglicherweise mit der Verwendung von Anabolika zu tun haben könnte. Moderates Muskeltraining war bei Frauen hingegen mit niedrigeren Depressionsraten verbunden (220),(189). Schlussendlich ist es auch wichtig zu beachten, wenn man sich mit körperlicher Aktivität beschäftigt, welche Messmethoden verwendet wurden und ob ein Erhebungsbogen oder ein Fitness-Test durchgeführt wurden.

Bei der Erfassung der körperlichen Fitness, werden die ProbandInnen nur nach ihrer momentanen Kraft beurteilt, was nicht unbedingt Rückschlüsse darauf zulässt, wie oft jemand im Alltag körperlich aktiv ist. Manche Menschen haben von Natur aus durch genetische Unterschiede mehr Kraft oder kardiovaskuläre Fitness als andere.

Weitere ProbandInnen wiederum haben eine athletische Vorgeschichte, die immer noch Auswirkungen auf ihren physikalischen Status hat.

Anhand von Selbstbeurteilungsfragebögen kann die körperliche Aktivität im Alltag besser abgeschätzt werden, da die ProbandInnen angeben können, wie oft sie durchschnittlich Sport betreiben und nicht nur anhand einer Einzelleistung beurteilt werden. Allerdings haben auch Selbstbeurteilungsfragebögen gewisse Nachteile, da ProbandInnen bezüglich

Bewegung und Stimmung bewusst übertreiben oder untertreiben können oder auch Probleme haben können, solche Dinge korrekt einzuschätzen (189).

Wenn man nach alternativen Behandlungsmöglichkeiten für Depression sucht, ist es notwendig zu verstehen, durch welche Mechanismen diese Methoden die Depression beeinflussen, um sie mit aktuell verwendeten Antidepressiva vergleichen zu können. Beispielsweise resultieren aus Bewegung neurologische Veränderungen im Gehirn. Es kommt dabei zu einer verstärkten Freisetzung von Neurotransmittern und neurotrophen Faktoren mit folglich verstärkter Neurogenese und einer Veränderung des cerebralen Blutflusses. Diese Mechanismen sind vermutlich verantwortlich für den Zusammenhang zwischen körperlicher Aktivität und seelischer Gesundheit. Diese neurologischen Prozesse reduzieren Auswirkungen von Stressoren wie psychische Krankheiten oder schädliche Effekte des Alterns (222),(189). Studien sowohl an Ratten als auch an Menschen haben gezeigt, dass Bewegung den brain-derived neurotropic factor (BDNF), der normalerweise bei depressiven Menschen erniedrigt ist, erhöhen kann (223),(224),(189). Auch die Wirkung vieler Antidepressiva beruht auf einer Erhöhung von BDNF. Die Depression ist ein Ergebnis aus reduzierter Neuroplastizität, die durch Neurogenese umgekehrt werden kann. Im Mausmodell konnte eine Erhöhung der Neuroplastizität durch Bewegung bereits nachgewiesen werden (225),(189).

Dass sich körperliche Aktivität positiv auf depressive Symptomatik auswirkt, ist mittlerweile unumstritten, Diskrepanzen gibt es unter den Studienergebnissen allerdings noch bei der Frage, ob ein niedriges, mittleres oder hohes Level an Sport am vorteilhaftesten ist. Einige Studien kommen zu dem Schluss, dass eine Zunahme des Levels an körperlicher Aktivität nicht unbedingt einen größeren Effekt mit sich bringt (226),(227),(189). Andere Forscher kamen wiederum zu dem Schluss, dass eine höhere Intensität und Dauer der körperlichen Aktivität mit einer stärkeren Besserung der depressiven Symptomatik verbunden war, was eine Dosis-Wirkungs-Beziehung vermuten lässt (228),(189). Insbesondere nach körperlicher Aktivität dürfte es zu einer Besserung der depressiven Symptomatik kommen. Es zeigte sich zwar kein Unterschied in der Zunahme der positiven Stimmung zwischen depressiven PatientInnen und der Kontrollgruppe nach körperlicher Aktivität, allerdings nahm die positive Stimmung bei depressiven PatientInnen an aktiven Tagen wesentlich stärker zu als bei der Kontrollgruppe (189). Gerber et al. publizierten diesbezüglich, dass intensive körperliche Aktivität mit einem stärkeren Rückgang von Stress, Schmerzen, Schlafstörungen und Depression verbunden war als durch moderate körperliche Betätigung (229),(189).

Die Diskrepanz zwischen Intensität der körperlichen Betätigung und Rückgang der depressiven Symptomatik hängt auch damit zusammen, ob die körperliche Aktivität aktuell stattfindet, oder in der Vergangenheit stattgefunden hat. Brunet et. al fanden dazu heraus, dass in der Vergangenheit stattgefundene moderate bis intensive körperliche Aktivität mit dem Depressions-Status keinen Zusammenhang zeigte, während aktuelle moderate bis intensive körperliche Betätigung in einem negativen Zusammenhang mit depressiver Symptomatik bei jungen Erwachsenen stand (230),(189).

Ein wichtiger Einflussfaktor, der oft nicht beachtet wird, ist, welche primäre Motivation Menschen haben, um Sport zu betreiben. Frederick et. Ryan definierten bereits 1993 drei verschiedene Motivationstypen: Interesse/Freude, Qualifikation sowie körperorientierte Motivation. Die ForscherInnen definierten Interesse/Freude und Qualifikation als intrinsische Motivation und körperorientierte Motivation als extrinsische Motivation (231). Es zeigte sich, dass extrinsische Motivation, zum Beispiel attraktiver werden zu wollen oder durch ein verbessertes Körperbild ein höheres Selbstwertgefühl erlangen zu wollen, positiv mit der Wahrscheinlichkeit, an einer Depression zu leiden, korrelierten (231),(189). Wenn Menschen überlegen, körperliche Aktivität als Therapie der Depression einzusetzen, ist es wichtig, dass sie sich bewusst sind, dass das eine eigenständige Entscheidung ist, die sie aus Interesse und Freude an der Bewegung treffen sollten (189). In einer Studie von Zuroff et al. konnte gezeigt werden, dass eine eigenständige Motivation der Betroffenen für eine Therapie mit einer größeren Wahrscheinlichkeit einer Remission oder Reduktion der depressiven Symptomatik verbunden ist (232),(189).

Intensität, Dauer und Länge des Trainings sind andere wichtige Faktoren, die die psychologischen Vorteile der körperlichen Betätigung beeinflussen können und sind wichtig zu beachten, wenn man körperliche Aktivität als antidepressive Therapie verordnet. Die Intensität einer speziellen Aktivität dürfte nicht unbedingt die vorteilhaften Effekte bestimmen, da jedes Individuum eine unterschiedliche Fitness und ein unterschiedliches Toleranzlevel bei Bewegung hat (233),(189). Es gibt allerdings eine Mindestdauer, die empfohlen wird, um positive Effekte zu erzielen (mindestens 20 Minuten). Allerdings gibt es keine Evidenz um zu sagen, dass mehr als 20 Minuten einen größeren Vorteil bringen würden. Länger andauernde Trainingsprogramme (20 Wochen oder länger) zeigen allerdings schon größere antidepressive Effekte (233),(189).

Eine randomisierte, kontrollierte Studie, bei der die Schwere der Depression nach vier Monaten Krafttraining, Aerobic-Training oder Entspannungs-Training gemessen wurde,

fand keinen Unterschied hinsichtlich der Veränderung der depressiven Symptomatik zwischen den einzelnen Gruppen (234),(189).

In Studien erwies sich auch Yoga als effizienter Ansatz, um eine depressive Symptomatik zu reduzieren (235),(189). Außerdem konnten Forscher beobachten, dass in der Gruppe mit alleiniger Yoga-Therapie, die BDNF-Konzentration in Korrelation mit der abnehmenden Schwere der Depression, zunahm (236),(189). Das deutet darauf hin, dass Yoga zu kleinen Veränderungen in chemischen Abläufen im Gehirn führt, die mit einer Besserung der depressiven Symptomatik korrelieren (189). Tai Chi führt ebenso zu einer Reduktion von Stress und Depression und hebt die Stimmung allgemein (237),(189). Tai Chi wird aufgrund seiner sanften Charakteristik, oft älteren Personen als geeignete Form der Bewegung empfohlen (189).

Auch in einer Metaanalyse von zehn Studien zeigte sich, dass es für den positiven Effekt, hinsichtlich Depression, egal ist, ob Betroffene Krafttraining oder Aerobic betreiben. Generell ließ sich beobachten, dass körperliche Aktivität das Ansprechen auf die Behandlung der Depression um 49% erhöht. Besonders ältere Menschen und Menschen mit leichter Depression erfuhren den größten Nutzen (238),(189). Die Studie von Song et al. konnte zeigen, dass die depressiven ProbandInnen signifikant weniger leichten bis moderaten Sport betrieben als die nicht depressiven ProbandInnen, dass sie sich aber im Sitzverhalten und im Anteil an Leistungssportlern nicht voneinander unterschieden (227),(189).

Es ist bekannt, dass es einen Zusammenhang zwischen körperlicher Aktivität und Depression gibt, bei dem mehr körperliche Aktivität mit geringerer Depression verbunden ist. Krafttraining war ein signifikanter Prädiktor für geringere Depression bei Männern, allerdings nicht bei Frauen. Es zeigte sich außerdem, dass eine körperbezogene Motivation für die körperliche Aktivität ein prognostischer Faktor für stärkere Depressionen bei Frauen und Männern ist (239).

Für den Zusammenhang zwischen Depression und mangelnder Motivation für körperliche Aktivität ist sicher auch relevant, dass depressive PatientInnen häufig an Biorhythmusstörungen wie Tagesschwankungen, Morgenpessimismus, unruhigem Schlaf und frühem Erwachen leiden, wodurch sie sich häufig antriebslos und müde fühlen. Bei den Betroffenen treten die REM-Schlafphasen meist früher und länger als im physiologischen Schlaf-Wach-Rhythmus auf (8). Da Growth hormone releasing hormone (GHRH) tiefschlaffördernd wirkt, CRH dagegen tiefschlafunterdrückend, spielt möglicherweise eine Störung der Balance dieser beiden Hormone, durch eine

Unterfunktion des hypothalamisch-hypophysären-somatotropen Systems (HHS) und einer Überfunktion des hypothalamisch-hypophysären-adrenalen Systems (HHA) eine Rolle (57).

1.4.4. Keine Bereitschaft ärztliche Hilfe in Anspruch zu nehmen

Eine Stigmatisierung von Depression vor allem bei Männern und von Suizidalität kann die Bereitschaft Betroffener, Hilfe in Anspruch zu nehmen, reduzieren und die Compliance in der Behandlung verringern.

Laut einer kanadischen Studie gab mehr als ein Drittel der Befragten ohne Erfahrung mit Depression oder Suizid (n=541) an, der Meinung zu sein, dass depressive Männer unberechenbar seien. Interessanterweise gaben bei der Befragung mehr Männer als Frauen stigmatisierende Ansichten bezüglich Depression bei Männern an. Mehr Frauen als Männer gaben wiederum an, der Meinung zu sein, dass suizidale Männer ausgegrenzt, verloren und einsam seien. Sowohl männliche als auch weibliche Befragte, die selbst von Depression oder Suizidalität betroffen waren (n=360), hatten stark stigmatisierende Ansichten sich selbst gegenüber und besonders Männer gaben an, dass sie sich dafür schämen würden, wegen ihrer Depression Hilfe zu suchen (191).

Offiziell haben mehr Frauen als Männer die Diagnose Depression, in den westlichen Ländern sind offiziell sogar doppelt so viele Frauen an Depression erkrankt. ExpertInnen gehen davon aus, dass dieser Unterschied zumindest zum Teil durch die mangelnde Bereitschaft der Männer, über ihre psychischen Beschwerden zu sprechen und professionelle Hilfe in Anspruch zu nehmen, verursacht wird (190),(191). Verfälschend wirkt auf dieses Ergebnis außerdem, dass die Suizidraten bei Männern drei Mal höher sind als bei Frauen (240),(191).

In den Widerspruch, dass Männer weniger diagnostizierte Depressionen haben, gleichzeitig aber eine höhere Suizidrate, ist die Stigmatisierung von psychischen Erkrankungen verwoben, die es den Männern erschwert, Hilfe zu suchen und/oder eine Therapie compliant durchzuführen und limitiert ihre Möglichkeiten, sich bezüglich ihrer depressiven Symptome und/oder suizidalen Gedanken mitzuteilen (241),(191).

Es gibt verschiedene Arten von Stigmatisierung. Unter persönlicher oder interner Stigmatisierung versteht man, dass man sich selbst bezüglich einer psychischen Erkrankung als inadäquat wahrnimmt und dadurch die Selbstachtung verliert (242),(191).

Eine öffentliche oder externe Stigmatisierung bezieht sich auf negative Klischees, die Individuen oder Gemeinschaften innerhalb einer Gesellschaft Menschen mit psychischen Erkrankungen zuschreiben (243),(191). In vorausgegangenen Arbeiten zu Geschlechterunterschieden und psychischer Gesundheit zeigte sich, dass Männer negativere Einstellungen gegenüber Depressionen haben als Frauen (244),(245),(191).

1.4.5. Schlechtere Compliance depressiver PatientInnen

Compliance entspricht der Zuverlässigkeit, mit der PatientInnen den Empfehlungen ihrer BehandlerInnen bezüglich Therapiemaßnahmen und täglicher Medikamenteneinnahme, insbesondere dem Zeitpunkt, der Dosierung und der Häufigkeit der Einnahme, Folge leisten (246),(247). Leider wird die Compliance in der täglichen Praxis selten überprüft (248),(247). Speziell bei PatientInnen mit kardiovaskulären Erkrankungen ist die Compliance oft suboptimal (249),(247). Nach Entlassung aus dem Krankenhaus nimmt die Compliance bezüglich der Einnahme kardiovaskulärer Medikamente wie Betablocker oder Statine kontinuierlich ab (248),(247).

Laut WHO können die Gründe für Incompliance verhinderbar (zum Beispiel das Vergessen der Medikamenteneinnahme) oder nicht verhinderbar (zum Beispiel lebensbedrohliche Nebenwirkungen) sein. Außerdem können das Gesundheitssystem, der Gesundheitszustand, die PatientInnen, die Therapie selbst oder sozioökonomische Faktoren ursächlich an einer Incompliance beteiligt sein (250),(247). Besonders bei kardiovaskulären Erkrankungen ist eine Incompliance häufig mit krankheitsassoziierten Komplikationen, Hospitalisierungen, Beeinträchtigungen und einer erhöhten Mortalität verbunden (251),(247). Eine bessere Compliance in der Medikamenteneinnahme könnte beinahe ein Drittel der Krankenhauswiederaufnahmen wegen Herzinsuffizienz verhindern (252),(247). In einer Gruppe aus PatientInnen mit Herzinsuffizienz, die ein Medication event monitoring system (MEMS-Tool) verwendeten, zeigte sich, dass durch Aufmerksamkeitsschwäche, ausgeprägte Müdigkeit unter Tags, sowie zwei und mehr tägliche Medikamenteneinnahmen die objektiv gemessene Compliance der Medikamenteneinnahme stark abnahm (253),(247). Das MEMS-System ist eines der am häufigsten verwendeten Telemonitoring-Systeme zur Überwachung der Compliance der Medikamenteneinnahme. Es handelt sich dabei um ein Tabletten-Gefäß, das mit einem Microchip ausgestattet, bei jeder Öffnung, von selbst Datum und Uhrzeit der Tablettenentnahme dokumentiert. Wenn es vernünftig eingesetzt wird, ist es ein nützliches,

wenn auch nicht fehlerloses Tool in der täglichen klinischen Praxis (254),(247). Es werden verschiedene Faktoren erhoben: der eingenommene Prozentsatz der verschriebenen Dosis (Dosis-Anzahl), der Prozentsatz der Tage, an denen die Dosis in der richtigen Häufigkeit eingenommen wurde (Dosis-Tage) und der Prozentsatz der zum richtigen Zeitpunkt eingenommenen Dosen (Dosis-Zeit). Eine gute Dosis-Anzahl und gute Dosis-Tage, nicht aber von den PatientInnen selbst berichtete gute Compliance, waren Prädiktoren für ein ereignisloses Überleben (255),(247). In dieser Studie waren die am häufigsten genannten Gründe für Incompliance: die Kosten, Vergessen des Zeitpunkts der Medikamenteneinnahme sowie der Anzahl der täglich einzunehmenden Tabletten und der Glaube, dass es einem genauso gut gehe, wenn man eine Dosis auslässt (256),(247). Brown et al. definierten wichtige, der Compliance zuträgliche Faktoren: prädisponierte, mäßige und kontextbezogene Faktoren; Ausgangswissen und Erweiterung dessen; Kurz- und Langzeitmotivation; ein personalisiertes System, Gewohnheitsentwicklung und Anpassung des Systems, sowie Selbstwirksamkeit (257),(247).

Als direkte Methoden der Überwachung der Compliance gelten beispielsweise eine direkt (visuell) beobachtete Therapie oder Messungen von relevanten biologischen Markern, Medikamentenspiegeln oder Metaboliten im Blut. Als indirekte Methoden eignen sich PatientInnen-Fragebögen, Pill-counts, verbale Berichte der PatientInnen, elektronische Medikamenten Monitore, Auswertungen von Tagebüchern der PatientInnen bezüglich der Medikamenteneinnahme, die Rate der eingelösten Rezepte und die Beurteilung des klinischen Ansprechens auf eine Therapie (258),(247). Die meisten indirekten Methoden haben allerdings Nachteile. Beispielsweise ist ein Pill-count zwar leicht durchzuführen, sagt aber wiederum nichts darüber aus, ob das Medikament zum richtigen Zeitpunkt eingenommen wurde - die Ergebnisse lassen sich daher leicht manipulieren (248),(247). In der Wissenschaft werden zur Quantifizierung der Compliance häufig Eigenangaben der PatientInnen ausgewertet (259),(247). Diese Methode ist zwar mit einer hohen Spezifität, jedoch nur mit einer geringen Sensitivität verbunden (260),(247).

Außerdem ist es speziell in der Wissenschaft schwierig, Compliance binär darzustellen. Wissenschaftler halten sich dabei häufig an die für die HIV/AIDS-Therapie getroffene Übereinkunft, dass eine Compliance in der Medikamenteneinnahme von über 80% als compliant angesehen werden kann, da man davon ausgeht, dass hierbei bereits eine optimale Suppression der Viren erfolgt (248),(247). Auch wenn diese Annahme auch für kardiovaskuläre Medikamente in etwa zutreffen dürfte, wäre es im Rahmen von Studien besser, den genauen cut-off Punkt für jedes Medikament individuell festzulegen

(248),(261),(247). Es handelt sich dabei um einen extrem wichtigen Faktor, da in der Vergangenheit viele Ergebnisse nach unbegründeten Methoden interpretiert wurden, wodurch die Ergebnisse und die klinische Praxis unpassend geformt wurden (247). Durchgeführte Studien konnten eine Korrelation zwischen von PatientInnen selbst berichteter Compliance und durch MEMS erhobener Compliance finden. Etwa in einer Gruppe von 68 PatientInnen überschätzten 67% ihre Compliance, wenn sie Tagebücher über die Medikamenteneinnahme führten und durchschnittlich 30% der Tagebucheinträge wurden, verglichen mit den objektiv von MEMS erhobenen Daten, falsch vorgenommen (261),(247). Bereits in einer 1995 von Carney et al. durchgeführten wegweisenden Studie unter kardiovaskulären PatientInnen zeigte sich, dass nicht depressive PatientInnen an 69% der Tage, an denen sie monitorisiert wurden, ihre Medikamente wie verordnet einnahmen, depressive PatientInnen allerdings nur an 45% der Tage (262),(247).

Außerdem ist auch bekannt, dass die Schwere der Depression einen großen Einfluss auf die Compliance hat. In einer Studie mit 172 PatientInnen mit akutem Koronarsyndrom wurde die Compliance, Aspirin korrekt einzunehmen, über drei Monate mittels MEMS beobachtet. Bei den PatientInnen wurden dabei während des Spitalsaufenthalts sowie ein Monat und drei Monate nach Entlassung mittels BDI das Vorliegen beziehungsweise der Schweregrad der Depression erhoben und sie dementsprechend in Gruppen zusammengefasst. Als compliant wurden die PatientInnen eingestuft, wenn sie Aspirin an mindestens 80% der beobachteten Tage korrekt eingenommen hatten. Das Ergebnis dieser Studie zeigte, dass 15% der nicht-depressiven PatientInnen nicht compliant waren, bei den leicht depressiven waren es 29% und bei den moderat bis schwer depressiven PatientInnen waren es sogar 37%. Dieser Studie zufolge ist also die Compliance von schwer depressiven PatientInnen um das 3,7-fache geringer als bei nicht-depressiven PatientInnen, nimmt allerdings bei Verbesserung der depressiven Symptomatik zu. Außerdem zeigte sich in einer Follow-up-Analyse dieser Studie, dass der durchschnittliche Prozentsatz an Tagen, an denen die PatientInnen die Medikation korrekt eingenommen hatten, bei persistierend depressiven PatientInnen geringer war als bei PatientInnen, bei denen die depressive Symptomatik rückläufig war, beziehungsweise bei den dauerhaft nicht depressiven PatientInnen (263),(247).

Daran lässt sich jedenfalls erkennen, dass PatientInnen mit komplexen Erkrankungen objektive Erhebungsmethoden benötigen, um eine genaue und qualitativ gute Durchführung ihres Selbstmanagements der Erkrankung gewährleisten zu können.

Außerdem benötigen sie ein Behandlungssystem, in dem Hindernisse, die zu Incompliance führen könnten, durch ein Behandlungsteam erkannt werden können.

Der Zusammenhang zwischen Depression und Compliance bei kardiovaskulären Erkrankungen ist jedenfalls komplex und dürfte von zahlreichen Faktoren beeinflusst werden. Die Behandlung der Depression alleine ist zu wenig, um eine komplette Verbesserung der Compliance zu erreichen. Während eindimensionale Ansätze beim Versuch eine Veränderung in diesem Zusammenhang zu erreichen, kläglich scheiterten, wird das „Integrated care treatment“-Modell als Konzept der interdisziplinären Behandlung langsam in der wissenschaftlichen Gesellschaft bekannter und es ist zu hoffen, dass sich ein breiteres Verständnis dafür entwickelt, dass dieses Modell ideal ist, um dieses große klinische Problem zu erfassen. In diesem Modell sollen AllgemeinmedizinerInnen, FachärztInnen, PsychologInnen, PsychiaterInnen, SozialarbeiterInnen, PhysiotherapeutInnen sowie PharmazeutInnen gut vernetzt in interdisziplinären Netzwerken zusammenarbeiten (247). Möglichkeiten, die Compliance zu steigern sind neben der antidepressiven Therapie mit Selektiven Serotonin reuptake Inhibitoren (SSRI), die vor allem bei kardiovaskulären PatientInnen den trizyklischen Antidepressiva vorzuziehen sind, Medikamentenboxen, die automatisch alarmieren, wenn die Medikation nicht wie vorgeschrieben eingenommen wird. Außerdem wirken körperliche Aktivität und kardiale Rehabilitationsprogramme förderlich (140),(247).

Momentan erfolgen 20% der Vorstellungen in allgemeinmedizinischen Praxen wegen psychisch bedingter Anliegen. Depressionen bleiben dabei allerdings zu 50% unerkannt (264),(247). Viele PatientInnen haben Probleme, ihre bisherige Krankengeschichte bei verschiedenen Professionen im Gesundheitssystem korrekt und vollständig wiederzugeben. Auch hier könnte das „Integrated care treatment“-Modell Kommunikationsprobleme reduzieren (247).

1.4.6. Selbstmedikation mit Nikotin und Alkohol

Eine Untersuchung der Komorbidität zwischen Rauchen und Depression lässt einen starken Zusammenhang vermuten (265),(266),(267),(268),(269),(187). Als ursächliche Mechanismen werden vermutet, dass das Rauchen neurochemische Veränderungen induziert, die zur Depressionsentstehung führen, oder, dass die Depression durch eine erhöhte Wahrscheinlichkeit, dass die Betroffenen ihre negativen Gefühle durch Nikotinkonsum selbst zu therapieren versuchen, mit dem Rauchen in Zusammenhang

stehen (270),(271),(272),(273),(187). Es könnte auch sein, dass der Zusammenhang zwischen Rauchen und Depression, der unabhängig das Risiko für beide Konditionen erhöht, durch gemeinsame genetische Faktoren entsteht (265),(267),(187). Kendler et al. beobachteten, dass depressive eineiige Zwillinge häufiger beide zusätzlich auch rauchten als zweieiige depressive Zwillinge (274),(187). Diese Erkenntnis könnte dafür sprechen, dass genetische Faktoren gewisse Personen anfällig für beide Konditionen machen.

Weitere Zwillings- oder Familienstudien wären hier notwendig (187). In Studien zeigte sich außerdem, dass vor allem starker Tabakkonsum und Nikotinabhängigkeit, weniger aber das Gelegenheitsrauchen, mit Depression assoziiert sind (274),(275),(276),(187).

In der Studie von Dierker et al. zeigte sich, dass Alkoholmissbrauch und Alkoholabhängigkeit bei ProbandInnen, die unter Depressionen litten und starke Raucher waren, häufiger vorkamen als bei ProbandInnen, die nur eine dieser Konditionen aufwiesen (187).

Tabak-Konsum ist, vor allem bei schweren psychischen Erkrankungen, eine oftmals nicht beachtete Form des komorbiden Substanz-Missbrauches. Manche Arten der Substanzabhängigkeit könnten direkt psychische Erkrankungen auslösen (zum Beispiel drogeninduzierte Psychosen), während wiederum andere psychische Erkrankungen das Risiko für Substanzmissbrauch erhöhen (zum Beispiel Menschen mit Angststörungen oder affektiven Störungen, die Alkohol oder Nikotin zur Selbstmedikation verwenden).

Menschen mit psychischen Erkrankungen rauchen jedenfalls wesentlich häufiger als die Durchschnittsbevölkerung.

Wenn man sämtliche nachteilige Effekte, die das Rauchen auf den Körper hat, in Betracht zieht, wäre es sehr wichtig, diesem Problem im psychiatrischen Bereich, im Suchtberatungsbereich und in öffentlichen Gesundheitskampagnen mehr Aufmerksamkeit zukommen zu lassen (111).

Es gibt zwar bei beiden Geschlechtern einen Zusammenhang zwischen negativen Emotionen und Nikotinkonsum, dieser ist jedoch bei Frauen stärker ausgeprägt (277),(278). Frauen erwarten mehr als Männer, dass das Rauchen ihre negativen Emotionen reduziert (279),(278) und berichten, dass sie häufiger durch negative Emotionen oder Stress bedingt rauchen (280),(278). In einer 2008 von Husky et al. durchgeführten Studie, bei der 46.093 Personen in strukturierten Interviews befragt wurden, zeigte sich, dass zum Zeitpunkt des Interviews mehr Frauen als Männer unter einer Depression litten oder bereits einmal eine depressive Episode durchgemacht hatten. Die Raucheranamnese war dafür in allen Kategorien (Ex-RaucherIn,

GelegenheitsraucherIn, tägliche/r RaucherIn) bei Männern häufiger positiv als bei Frauen. Außerdem zeigte sich, dass eine positive Raucheranamnese, unabhängig von der Kategorie, die Wahrscheinlichkeit, dass der betreffende Proband oder die betreffende Probandin aktuell an einer Depression erkrankt ist, deutlich erhöht. Dieser Zusammenhang war bei Frauen deutlicher zu erkennen als bei Männern, woraus sich schließen lässt, dass das Rauchen bei Frauen in einem stärkeren komorbiden Zusammenhang mit Depressionen steht. Beispielsweise in der Kategorie „tägliche/r RaucherIn“ trafen auf Frauen häufiger die Kriterien für eine aktuelle Depression zu als auf Männer. Außerdem war die Kategorie „GelegenheitsraucherIn“ mit einem erhöhten Risiko für Depressionen bei Frauen assoziiert, nicht aber bei Männern (278). Depression ist außerdem ein Risikofaktor, nach einer Raucherentwöhnung rückfällig zu werden (281) und ist generell vor allem bei Frauen mit einem schlechteren Ergebnis der Raucherentwöhnung verbunden (278).

1.5. Systemische Ursachen für Komorbiditäten der Depression

1.5.1. PatientInnen mit mehreren Erkrankungen sind schwieriger zu therapieren

PatientInnen, denen man ihre depressive Verstimmung bereits äußerlich ansieht, sind nicht schwer zu erkennen, stellen jedoch die Minderheit in der allgemeinmedizinischen Praxis dar. Die typische Präsentation von depressiven PatientInnen erfolgt primär wegen körperlicher Beschwerden. Mehr als 50% der depressiven PatientInnen klagen über somatische Beschwerden und mindestens 60% von diesen somatischen Beschwerden stehen im Zusammenhang mit Schmerzen. Daraus lässt sich ableiten, dass es für AllgemeinmedizinerInnen nicht immer einfach ist, die eigentliche Ursache für die Beschwerden richtig zu erfassen (78). Bei etwa 50% der PatientInnen mit Depression, bleibt diese bei Vorstellung in der allgemeinmedizinischen Praxis unerkannt (282),(113). Neben vielen Faktoren, wie der Haltung der PatientInnen und der ÄrztInnen, ist sicher auch der Faktor der Komorbidität für die verabsäumten Depressions-Diagnosen mitverantwortlich (283),(113). Während die Depression schon bei körperlich kranken Menschen, sowohl ambulant als auch stationär, unterdiagnostiziert wird, so ist es wahrscheinlich, dass sie im Speziellen bei PatientInnen mit Krebserkrankungen noch wesentlich häufiger übersehen wird, da die neurovegetativen Symptome der Depression leicht der Krebserkrankung zugeordnet werden (284),(113). Unter den KrebspatientInnen

dürften 25-38% unter Major-Depressionen leiden und zusätzlich 19% depressive Symptome zeigen (284),(285),(113). Der direkte Einfluss von Depression auf den langfristigen Ausgang der Krebserkrankung ist allerdings noch nicht klar dokumentiert (286),(113).

Besonders Menschen mit zahlreichen körperlichen Beschwerden wie unspezifischen muskuloskelettalen Beschwerden und Rückenschmerzen haben häufig zugrundeliegende depressive Symptome. Die häufigste Schmerzmanifestation ist im unteren Rückenbereich lokalisiert. Der Anteil an erkannten Depressionen würde wahrscheinlich deutlich ansteigen, wenn von den AllgemeinmedizinerInnen bei allen PatientInnen mit unerklärlichen Schmerzen oder unerklärlichen Verschlechterungen einer eigentlich stabilen Schmerzsituation ein Screening auf eine depressive Erkrankung durchgeführt werden würde. Aber auch Symptome von koronarer Herzkrankheit, Asthma, Krebs und Diabetes können die depressiven Symptome maskieren (287),(288),(113), sodass AllgemeinmedizinerInnen die Symptome der körperlichen Erkrankung zuschreiben und nicht an eine Depression denken (289),(290),(291),(113). Menschen mit Schmerzen und komorbider Depression klagen mehr über ihre Schmerzen, haben intensivere und auch länger andauernde Schmerzen sowie eine größere Wahrscheinlichkeit, dass die Schmerzen persistieren. (78).

1.5.2. Unklare Zuständigkeit – Hausarzt oder Psychiater

Obwohl für die Depression effektive Therapiemöglichkeiten zur Verfügung stehen, geht man davon aus, dass in Europa nur etwa die Hälfte der depressiven PatientInnen eine adäquate Therapie in einem akzeptablen Zeitrahmen bekommt (292),(192).

Zu diesem Umstand tragen verschiedene Faktoren bei: zum Beispiel ist ein beträchtlicher Teil der depressiven PatientInnen nicht bereit, Hilfe in Anspruch zu nehmen (293),(192) und manche depressiven Episoden werden im Gesundheitssystem fehldiagnostiziert oder bleiben unbemerkt (264),(192).

Aber auch die PatientInnen, die richtig diagnostiziert werden, erhalten oft nicht die effektivste Therapie. Beispielsweise sind sich die aktuellen, evidenzbasierten Leitlinien (294) einig, dass PatientInnen mit schwerer Depression sowohl mit Medikamenten als auch mit zusätzlicher Psychotherapie behandelt werden sollten. Diese duale Therapie erhalten beispielsweise in Belgien momentan nur 34% der PatientInnen. Zusätzlich sollte die Behandlung in einem multi-professionellen Team, bestehend aus praktischem Arzt und

zumindest einer anderen medizinischen Profession, durchgeführt werden, was in Belgien momentan nur in 51% der Fälle erfolgt. Dafür sollten Gesundheitsdienstleister ihre interprofessionelle Kommunikation verbessern (192).

Um zusammenarbeiten zu können, ist es notwendig, auf einer gemeinsamen Ebene diskutieren zu können. Diesbezüglich postulieren einige AutorInnen die Notwendigkeit einer Ausbildung, die ein gemeinsames Vokabular ermöglichen soll (295),(192) und die Professionisten im Gesundheitssystem hinsichtlich der Interventionen schulen (296),(192) und die Spezialisten informieren und involvieren soll, die mit der Erkrankung oder mit interdisziplinären Behandlungskonzepten an sich nicht vertraut sind (297),(192). Auch finanzielle Ressourcen als Unterstützung für die Anfangsphase und die Aufrechterhaltung des Projekts, ein interdisziplinäres Behandlungskonzept ins Leben zu rufen, würden die Chancen für eine erfolgreiche Durchführung sicherlich erhöhen (194),(298),(192).

Besonders im Zusammenhang mit psychischen Erkrankungen postuliert die renommierte Autorin Lester, dass sowohl AllgemeinmedizinerInnen als auch PsychiaterInnen davon profitieren würden, wenn Klarheit über die von ihnen erwarteten Zuständigkeiten herrschen würde (299),(192). Außerdem ist bekannt, dass speziell PatientInnen mit milderem depressiven Symptomen häufiger ihre Hausärztin oder ihren Hausarzt aufsuchen als eine Psychiaterin oder einen Psychiater zu konsultieren (78), was wiederum für eine verstärkte Zusammenarbeit zwischen AllgemeinmedizinerInnen und PsychiaterInnen sprechen sollte.

In Studien konnte beobachtet werden, dass die Behandlung von Hypertonie, Dyslipidämien und Diabetes mellitus bei PatientInnen mit psychischen Erkrankungen seltener durchgeführt wird, da Unklarheit darüber herrscht, wer für die allgemeinmedizinischen Belange von diesen PatientInnen mit verantwortlich ist (117),(12). So zeigte etwa die CATIE Studie in den USA anhand einer Kohorte von depressiven PatientInnen, dass 88% der PatientInnen mit Dyslipidämien, 62% der PatientInnen mit Hypertonie und 38% der PatientInnen mit Diabetes keine adäquate Therapie erhielten.

PsychiaterInnen sollten, wenn notwendig, vermehrt mit AllgemeinmedizinerInnen, KardiologInnen, DiabetologInnen, speziell geschultem Pflegepersonal sowie anderen SpezialistInnen zusammenarbeiten, um das kardiovaskuläre Risiko zu verringern und die Diabetes-Therapie zu verbessern (117).

1.5.3. Medikamentennebenwirkungen

PatientInnen mit schweren psychischen Erkrankungen wie Schizophrenie, Depression und bipolarer Störung haben, verglichen mit der Gesamtbevölkerung, eine geringere körperliche Gesundheit und eine reduzierte Lebenserwartung. Zum Teil liegt das an erhöhten beeinflussbaren Risikofaktoren wie Übergewicht, Rauchen, Diabetes mellitus, Bluthochdruck und Dyslipidämie, aber auch die psychopharmakologische Therapie selbst dürfte ihren Anteil dazu beitragen. Zwar ist bekannt, dass PatientInnen mit adäquater psychopharmakologischer Medikation ein geringeres Mortalitäts- und Suizidrisiko haben und weniger Krankenhausaufenthalte benötigen, allerdings können antipsychotische Medikamente und eventuell auch psychotrope Medikamente wie Antidepressiva auch eine Gewichtszunahme induzieren, da sie mit dem H1-Rezeptor, dem 5-HT_{2c}-Rezeptor und den β ₃- und α ₁-adrenergen Rezeptoren, die im Gehirn an der Hungerregulation beteiligt sind, interagieren oder andere metabolische kardiovaskuläre Risikofaktoren verschlechtern (117).

Aktuelle Antidepressiva sind effektiv und werden generell gut vertragen, dennoch ist die Compliance erschreckend gering. Bis zu 70% der PatientInnen, denen Antidepressiva verordnet wurden, sind in der Einnahme nicht compliant (300),(301),(302). Das könnte an einer falschen Dosierung oder einer zu frühen Beendigung der Therapie liegen. Lin et al. zufolge beenden 28% der PatientInnen, denen ein Antidepressivum verordnet wurde, die Therapie im ersten Monat (300),(302) und 44% beendeten die Therapie im dritten Monat. Als Hauptgrund für die vorzeitige Beendigung der Therapie wurden die Nebenwirkungen angegeben. In Studien zeigte sich, dass die Dropout-Rate bei trizyklischen Antidepressiva bei 7-44% und bei SSRIs bei 7-23% liegt (303),(304),(302).

Die meisten Nebenwirkungen können durch den Effekt der Antidepressiva an den Synapsen der Nervenzellen erklärt werden (305),(306),(302). Antidepressiva blockieren typischerweise die Wiederaufnahme von bestimmten Neurotransmittern (Noradrenalin, Serotonin und Dopamin) in die Enden der Nervenzellen und blockieren einige andere Neurotransmitter-Rezeptoren (306),(307),(308),(309),(302). Die klinisch relevantesten Rezeptorblockaden sind die des muskarinischen Rezeptors (Acetylcholin), des Histaminrezeptors (H₁), des Alpha-1-adrenergen Rezeptors, des dopaminergen Rezeptors (D₂) sowie der serotonergen Rezeptoren (5-HT_{2A}).

Nebenwirkungen müssen nicht immer nachteilig sein. PatientInnen mit Schlafstörungen können beispielsweise von einem sedierenden Antidepressivum, wenn es zum Einschlafen eingenommen wird, profitieren (302).

Es zeigte sich, dass die Therapie mit gewissen Antidepressiva mit kardialen und nicht kardialen Nebenwirkungen verbunden ist, die sogar zu hoher Mortalität und Morbidität führen können (310),(311),(312),(138). Besonders die neueren Generationen von Antidepressiva zeigen einige beträchtliche Nebenwirkungen, sodass es vernünftig ist, die Therapie nach Möglichkeit individuell an die Patientin oder den Patienten anzupassen, um diese Nebenwirkungen möglichst gering zu halten (313),(138).

1.6. Kardiovaskuläres System und Depression

Es wurde schon früh beobachtet, dass die Mortalität bei affektiven Störungen im Vergleich zum Bevölkerungsdurchschnitt erhöht ist. Dafür ist nicht nur der Tod durch Suizid, sondern auch eine empirisch nachgewiesene erhöhte kardiovaskuläre Mortalität verantwortlich (126),(118). Die Bedeutung psychischer Faktoren für die Entwicklung und den Verlauf einer koronaren Herzkrankheit (KHK) wurde in Einzelfallbeobachtungen schon im 17. Jahrhundert publiziert.

Als klassische Risikofaktoren haben sich neben Lebensalter, männlichem Geschlecht und ungünstigen genetischen Faktoren, erhöhte Blutfette, Hypertonie, Diabetes mellitus, das metabolische Syndrom, Nikotinabusus, Bewegungsmangel und Gerinnungsstörungen etabliert (127),(118). Diese klassischen Risikofaktoren erklären allerdings nur etwa die Hälfte der koronaren Herzerkrankungen (128),(118). In den letzten Jahren schenkte die Forschung der Interaktion zwischen psychischen Symptomen, kardialen Beschwerden und Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems mehr Aufmerksamkeit (129),(130),(128),(131),(132),(133),(134),(127),(118).

Studien zeigten, dass depressive Episoden und kardiovaskuläre Erkrankungen nicht nur häufig gemeinsam auftreten, sondern, dass depressive Erkrankungen als eigenständiger Risikofaktor für die Entwicklung und den Verlauf einer koronaren Herzerkrankung angesehen werden können (118). Auch Lederbogen et al. (132) weisen darauf hin, dass Angst und Depression unabhängige Risikofaktoren für die Entwicklung einer arteriellen Hypertonie darstellen, und dass PatientInnen mit rezidivierenden Depressionen ein erhöhtes Risiko für eine viszerale Adipositas und ein metabolisches Syndrom haben (118).

Manifeste Depressionen oder eine Verschlechterung bereits vorbestehender affektiver Störungen treten häufig als Komorbidität bei einer koronaren Herzkrankheit, Herzversagen und nach kardialen Revaskularisationseingriffen auf (135),(136),(137),(138). Besonders in den industrialisierten Ländern nimmt die Prävalenz von affektiven Erkrankungen zu. Ursächlich für diese Zunahme könnten ökonomische Probleme, ein Mangel an sozialer Sicherheit nach Herzoperationen und auch signifikante körperliche und soziale Schwierigkeiten, die der Verlauf einer solchen Erkrankung nach sich zieht, sein. Die Gesamtprävalenz für Major Depressionen bei PatientInnen mit koronarer Herzkrankheit wird für Frauen mit 18,7% und für Männer mit 12,0% beziffert (139),(138). Bei PatientInnen nach einem akuten Myokardinfarkt liegt die Prävalenz einer Major Depression bei 15-20% (140),(138) und bei Herzinsuffizienz liegt sie sogar bei 36% (141), (138).

In den letzten Jahren wurden zahlreiche prospektive Studien durchgeführt, die einerseits die Assoziation zwischen dem Vorliegen einer Depression und dem Risiko, an einer koronaren Herzerkrankung zu erkranken und andererseits die Assoziation zwischen einer komorbiden Depression und einem Myokardinfarkt beziehungsweise seiner Überlebenschancen untersucht haben (142),(118). Diese Studien konnten belegen, dass PatientInnen, die zusätzlich zu einer vorbestehenden kardiovaskulären Erkrankung eine Depression entwickeln, ein höheres Risiko haben, innerhalb der darauffolgenden 6-12 Monate zu versterben als PatientInnen, die nur eine kardiovaskuläre Erkrankung ohne Depression haben (143),(142),(144),(134),(118). In einer Studie war das Vorhandensein einer Depression sogar mit einem ebenso großen Risiko, früher zu versterben, assoziiert wie andere etablierte prognostische Faktoren (zum Beispiel verminderte linksventrikuläre Ejektionsfraktion oder maligne ventrikuläre Arrhythmien) (143),(118). Es ist bekannt, dass psychologischer Stress die elektrophysiologische Stabilität der Reizleitung des Herzens beeinflusst. Durch den experimentellen Einsatz psychologischer Stresstests konnte die Zunahme ventrikulärer Extrasystolen nachgewiesen werden (145),(118).

Ursächlich dafür könnte möglicherweise ein durch ein Ungleichgewicht zwischen sympathischem und parasympathischem Nervensystem bei Depressionen erhöhter adrenerger Tonus sein, der die Schwelle zur Auslösung ventrikulärer Arrhythmien herabsetzt und somit einen plötzlichen Herztod auslösen kann (146),(134),(118), aber auch Auswirkungen auf Herzfrequenz, Gefäßtonus, Blutfette sowie direkt auf die

Thrombozytenaktivierung hat und somit auch die Entwicklung einer KHK fördern kann (132),(134),(118).

Die Herzfrequenzvariabilität stellt eine gute Möglichkeit dar, Aussagen über die dynamische Anpassungsfähigkeit der Funktionen des Herzens zu treffen.

Eine Verringerung der Herzfrequenzvariabilität gilt als prognostisch relevant für das Auftreten eines plötzlichen Herztodes nach einem Myokardinfarkt. Auch bei depressiven Menschen ist die Herzratenvariabilität verringert (147),(148),(118).

Eine weitere Ursache könnte eine Hyperaktivität der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse bei Depression sein, die mit einer vermehrten Freisetzung von Corticotropin releasing factor (CRF), ACTH und einer Aktivierung der Nebennierenrinde zu einem Hyperkortisolismus führt. Ein Überangebot an Steroiden kann eine Hypercholesterinämie oder Hypertriglyzeridämie, einen Hypertonus und eine Beeinflussung von Regenerationsprozessen des Gefäßendothels zur Folge haben (132),(134),(118).

Auch den Thrombozyten dürfte eine entscheidende Rolle im Zusammenhang zwischen Depression und kardiovaskulären Erkrankungen zukommen, da sie adrenerge, serotonerge und dopaminerge Rezeptoren tragen und somit stark vom endokrinen System beeinflusst werden. Es könnte dabei nicht nur im zentralen Nervensystem (149),(118), sondern auch bei den peripheren Thrombozyten eine Veränderung in der Funktion des Serotonin-Systems vorliegen. Es wurde beobachtet, dass Thrombozyten von depressiven PatientInnen eine durch Serotonin-Stimulation bedingte erhöhte intrazelluläre Kalzium-Konzentration aufwiesen, die zu einer erniedrigten Aktivierungsschwelle führte (150),(118). Außerdem zeigten depressive PatientInnen mit kardiovaskulären Erkrankungen eine erhöhte Plasma-Konzentration des Plättchenfaktors 4 und des Beta-Thromboglobulins (151),(118). Die Ausschüttung von Serotonin aus den Thrombozyten hat eine Thrombozytenaggregation zur Folge und verursacht eine Vasokonstriktion der Koronararterien. Serotonin verstärkt außerdem die Reaktion auf die Thrombozytenaktivierung durch andere Faktoren wie Katecholamine (134),(118).

Auch eine Verminderung von Omega-3-Fettsäuren bei Depression könnte an der Entstehung von kardiovaskulären Erkrankungen beteiligt sein. In zahlreichen Studien konnte eine antiarrhythmische Eigenschaft von Omega-3-Fettsäuren nachgewiesen werden, die das Risiko eines plötzlichen Herztodes deutlich reduzierte (152),(153),(118).

In den Herzmuskelzellen von PatientInnen, die an einem plötzlichen Herztod gestorben waren, wurde ein relativer Überschuss an Omega-6- gegenüber Omega-3-Fettsäuren

gefunden (154),(118). Sowohl bei KHK als auch bei Depression dürfte ein Mangel an Omega-3-Fettsäuren bestehen (155),(156),(118). Verschiedene Second-messenger wie die Phosphoinositole und die Arachidonsäure werden durch Omega-3-Fettsäuren gedämpft. Da diese Second-Messenger-Systeme auch in der Pathophysiologie der bipolaren Erkrankungen eine Rolle spielen, gibt es bereits eine erste Studie, die Omega-3-Fettsäuren bei manisch-depressiven PatientInnen einsetzt und vorläufig sehr gute Ergebnisse erzielt (157),(118).

Außerdem dürften antipsychotische Medikamente durch eine Gewichtszunahme als Nebenwirkung die Entwicklung von kardiovaskulären Risikofaktoren begünstigen (158),(159),(117). Mit Ausnahme von Clozapin und Olanzapin konnte bisher allerdings kein Zusammenhang zwischen Dosis und Gewichtszunahme im Bereich der therapeutischen Dosen gefunden werden.

Auch wenn die genauen Mechanismen, die zur Gewichtszunahme führen, komplex und noch nicht genau verstanden sind, dürfte der Hauptmechanismus doch durch gesteigerten Appetit bedingt sein, aber auch weniger spezifische Mechanismen wie veränderter Energieverbrauch dürften beteiligt sein (117).

Atherosklerose, eine der Hauptkonsequenzen von Fettleibigkeit, ist der Hauptfaktor der kardiovaskulären Erkrankungen, die wiederum die Haupttodesursache in der westlichen Welt darstellen. Eine systemische chronische immunmodulierte niederschwellige Entzündungsreaktion (scLGI) spielt dabei eine wichtige Rolle bei der Entstehung der Atherosklerose und ihrer Konsequenzen. Genauer gesagt, sind pro-inflammatorische Cytokine, wie $\text{IFN-}\gamma$, die Hauptmediatoren. $\text{IFN-}\gamma$ aktiviert das Enzym IDO unter anderem auf Makrophagen und dendritischen Zellen, wodurch wiederum der Serumspiegel der essentiellen Aminosäure Tryptophan abnimmt.

Menschen mit kardiovaskulären Erkrankungen haben häufig eine erhöhte Serum Kynurenin-Tryptophan-Ratio (KYN/TRP), die mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit einer fatalen kardiovaskulären Episode verbunden ist. Eine andere zentrale Verbindung zwischen Fettleibigkeit, Atherosklerose und kardiovaskulären Erkrankungen dürfte eine scLGI mit einer erhöhten Produktion des pro-inflammatorischen Cytokins Leptin in Verbindung mit $\text{IFN-}\gamma$ und IL-6 darstellen. Bei länger anhaltender scLGI nimmt die Verfügbarkeit von TRP stark ab, was besonders die Serotonin-Synthese im Gehirn beeinträchtigt. Zusätzlich kann die Akkumulation von KYN-Metaboliten wie

Quinolinsäure, die durch Mikroglia produziert wird, durch eine glutamaterge Stimulation über NMDA-Rezeptoren zur Entwicklung einer Depression beitragen (160).

Ein erhöhter Umsatz von TRP ist außerdem in die Pathogenese der bei scLGI entstehenden Anämie involviert. Pro-inflammatorische Cytokine wie IFN- γ und TNF- α unterdrücken das Wachstum und die Differenzierung von erythropoetischen Vorläuferzellen (161),(160). Der Schwund an Tryptophan limitiert die Protein-Synthese und dadurch die Hämoglobinproduktion. Die Anämie verschlechtert die Oxygenierung des bereits durch mechanische Einflüsse der koronaren Obstruktion schlechter durchbluteten Myokards noch weiter (162),(160). Zusätzlich erhöht die durch die Anämie bedingte Tachykardie den Sauerstoffverbrauch des Myokards.

Zusammenfassend lässt sich also sagen, dass das Zusammenspiel aus chronischer Inflammation, metabolischem Syndrom, affektiver Störung und Anämie die Entstehung kardiovaskulärer Erkrankungen begünstigen und deren Mortalität erhöhen dürfte. Ein wichtiges therapeutisches Ziel für Menschen mit kardiovaskulären Erkrankungen wäre eine Normalisierung des TRP-Metabolismus zu erreichen. Eine im Rahmen des Alterungsprozesses stattfindende scLGI induziert Veränderungen in zwei enzymatischen Pfaden, dem IDO und dem Guanodin-Triphosphat-Cyclohydrolase-1 (GTP-CH1)-Pfad, die beide in die Biosynthese von Monoaminen (163),(160) und potenziell in die Entstehung neuropsychiatrischer Symptome involviert sind. Eine erhöhte IDO-Aktivität reguliert die T-Zell-Funktion herab. Es lässt sich also davon ausgehen, dass die erhöhte IDO-Aktivität eine zentrale Ursache der im Rahmen der Immunoseneszenz abnehmenden T-Zell-Funktion ist. T-Zellen spielen allerdings auch eine bedeutende Rolle bei der Progression von Atherosklerose zum Myokardinfarkt, weshalb eine Abnahme ihrer Aktivität diesbezüglich vorteilhaft sein dürfte.

Auf der anderen Seite dürfte IDO eine wichtige Rolle in der frühen Entwicklung einer Atherosklerose spielen, besonders bei jungen Frauen (164),(160). In dieser Gruppe korrelierte die IDO-Aktivität signifikant mit verschiedenen Risikofaktoren der Atherosklerose wie zum Beispiel: LDL-Cholesterin, BMI, und invers mit HDL-Cholesterin und Triglyzeriden. IDO dürfte also alters- und geschlechtsabhängig in die Regulation der Atherosklerose involviert sein. Raitala et al. zufolge ist der TRP-Katabolismus genetisch durch die IFN- γ -Gene beeinflusst (164),(160).

Eine Normalisierung des TRP-Metabolismus zu erreichen, wäre ein wichtiges Behandlungsziel in der Therapie von assoziierten Symptomen bei Menschen mit kardiovaskulären Erkrankungen. Beispielsweise könnte die Verwendung des IDO-

Inhibitors 1-Methyl-Tryptophan zukünftig einen therapeutischen Ansatz darstellen. Auch andere anti-inflammatorische Medikamente wie Aspirin und Salicylsäure (165),(160), aber auch Statine (166),(160) könnten die IDO mediierten Pfade beeinflussen. Schließlich dürfte auch Melatonin durch seine Funktion als Fänger von freien Radikalen und seine indirekt antioxidative Aktivität kardioprotektiv wirken (160).

2. Material und Methoden

2.1. PatientInnenkollektiv und Datenerhebung

Die zur Analyse meiner Daten herangezogene Kohorte bestand aus 600 Personen, die aus einer größeren Studiengruppe ausgewählt wurden und von denen alle für die Fragestellung relevanten Daten vorhanden waren. All diese ProbandInnen hatten bei Aufnahme ins Therapiezentrum die Diagnose einer Erkrankung der Stimmungslage beziehungsweise einer Angststörung (F32 und/oder F33-Diagnose nach ICD-10). Alle TeilnehmerInnen der Studie hatten sich zu Beginn des 6-wöchigen Reha-Aufenthaltes schriftlich damit einverstanden erklärt, dass die zu ihrer Person erhobenen Daten anonymisiert zu Studienzwecken verwendet werden dürfen. Sie wurden gleichzeitig darüber informiert, dass aus einer Zustimmung keine zusätzlichen Untersuchungen oder eine bevorzugte Behandlung resultieren würden und umgekehrt bei nicht Teilnahme auch keine Nachteile in der Behandlung entstehen würden und dass die Zustimmung während des gesamten Reha-Aufenthaltes wieder zurückgezogen werden könne. Ein positives Ethikvotum der Ethikkommission der JKU Linz lag vor Beginn der Studie vor.

Die Blutabnahmen, die Messung des Hüftumfangs, die Erhebung des BMIs sowie der Blutdruckwerte erfolgten im Rahmen der Aufnahmeuntersuchung. Raucherstatus und höchster Bildungsabschluss wurden mittels Fragebogen erhoben. Die meisten PatientInnen befanden sich bereits bei Aufnahme unter einer Mehrfachmedikation, lediglich 10% nahmen keine Medikamente ein. Das Maß an Depressivität wurde sowohl zu Beginn der Reha, als auch am Ende der sechs Wochen mittels Becks-Depressions-Inventar (BDI-II) (167),(168) erhoben. Die statistische Analyse der Daten erfolgte mit SPSS.

Um sowohl psychische wie auch physische Erkrankungen zu erfassen, wurden einerseits Angaben der PatientInnen zu ihren Erkrankungen in Fragebögen ausgewertet und den entsprechenden ICD-10-Diagnosen zugeordnet. Andererseits wurde die Medikation der ProbandInnen bei Aufnahme erhoben und die damit behandelten Erkrankungen laut ICD-10-Kodex erfasst. Sämtliche dadurch erhobene ICD-10-Diagnosen wurden in weiterer Folge in Excel Diagnosegruppen zugeordnet und diese statistisch mittels SPSS analysiert. Für die psychische Krankheitsentität der unipolaren Depression habe ich mich entschieden, da sie gerade in unserer hoch entwickelten westlichen Gesellschaft eine besonders große Rolle spielt. Die Prävalenzzahlen für die unipolare Depression schwanken je nach Quelle

zwischen 5% und 25% der Bevölkerung, Frauen sind jedenfalls wesentlich häufiger betroffen als Männer. Als somatische Krankheitsentitäten habe ich einerseits die Gruppe der Herz-Kreislauf-Erkrankungen ausgewählt, da in Österreich ihretwegen etwa 19% der Krankenhausaufnahmen erfolgen und sie mit 45% aller Todesfälle diese Statistik anführen (4), sowie andererseits die Schilddrüsenfunktionsstörungen, da etwa 1% der Bevölkerung an einer manifesten erworbenen Hypothyreose leidet und sich diese Erkrankung per se mit sehr ähnlichen Symptomen wie eine depressive Episode äußert (5).

2.2. Zur Analyse verwendete Normwerte

2.2.1. Hüftumfang

Hüftumfang in cm		Risiko für Stoffwechselerkrankungen
Männer	Frauen	
≥ 94	≥ 80	erhöht
≥ 102	≥ 88	deutlich erhöht

Tabelle 2: Geschlechtsspezifischer Hüftumfang und Assoziation mit Stoffwechselstörungen, modifiziert nach (171).

Der Hüftumfang sollte im Idealfall bei Frauen <80cm und bei Männern <94cm betragen (169). Ab einem Umfang von 88cm bei Frauen und 102cm bei Männern besteht ein deutlich erhöhtes kardiovaskuläres Risiko (170),(169).

2.2.2. BMI

Einteilung	BMI (kg/m ²)	Risiko für Begleiterkrankungen
Untergewicht	<18,5	niedrig
Normalgewicht	18,5 – 24,9	normal
Übergewicht	>25,0	

- Präadipositas	25 – 29,9	Gering erhöht
- Adipositas Grad I	30 – 34,9	erhöht
- Adipositas Grad II	35 – 39,9	hoch
- Adipositas Grad III	≥ 40	Sehr hoch

Tabelle 3: Klassifikation der Adipositas auf Basis des BMI, modifiziert nach (171)

Bereits 1989 publizierte das National Research Council, dass hinsichtlich einer maximalen Lebenserwartung ein etwas über der Norm liegender BMI am günstigsten ist (172).

Altersgruppe, Jahre	Optimaler BMI (kg/m ²) hinsichtlich Lebenserwartung	
	Frauen	Männer
19-24	19,5	21,4
25-34	23,2	21,6
35-44	23,4	22,9
45-54	25,2	25,8
55-64	26,0	26,0
≥ 65	27,3	26,6

Tabelle 4: Optimaler BMI hinsichtlich Lebenserwartung, geschlechts- und altersspezifisch klassifiziert, modifiziert nach (172)

2.2.3. Blutdruck

Blutdruck bei Arztmessung in mmHg	Systolisch	Diastolisch
Optimal	<120	<80

Normal	120-129	80-84
Hoch normal	130-139	85-90
Grad-1-Hypertonie	140-159	90-99
Grad-2-Hypertonie	160-179	100-109
Grad-3-Hypertonie	≥ 180	≥ 110
Isolierte systolische Hypertonie	≥ 140	< 90

Tabelle 5: Klassifikation der Blutdruckwerte bei Arztmessung, modifiziert nach (173)

2.2.4. Blutfette (174)

Triglyzeride sollten ≤150mg/dl sein

HDL-Cholesterin sollte ≥40mg/dl sein

LDL-Cholesterin sollte ≤115mg/dl sein

Das **Gesamtcholesterin** im Blut sollte ≤190mg/dl sein.

Bei PatientInnen der Kategorie **„sehr hohes Risiko“** wird ein LDL-Zielwert <70 mg/dl (1,8 mmol/l) empfohlen und/oder eine LDL-Reduktion um mindestens 50%, wenn der Ausgangswert im Bereich zwischen 70 mg/dl und 135 mg/dl (1,8 mmol/l und 3,5 mmol/l) liegt.

Bei Patienten der Kategorie **„hohes Risiko“** wird empfohlen, LDL-Cholesterinspiegel <100 mg/dl (< 2,6 mmol/l) anzustreben. Außerdem wird alternativ empfohlen, das LDL-Cholesterin um mindestens 50% zu senken, wenn der Ausgangswert im Bereich zwischen 100 mg/dl und 200 mg/dl (2.6 - 5.1 mmol/l) liegt.

2.2.5. Blutzucker

Der HbA1c-Wert spiegelt den Blutzuckerspiegel der vorangegangenen vier bis sechs Wochen wider. Die roten Blutkörperchen leben im Durchschnitt 120 Tage. Weil die Verzuckerung des Hämoglobins irreversibel ist, sinkt der HbA1c-Wert erst nach Neubildung der roten Blutkörperchen und bei Normalisierung des Blutzuckerspiegels. Der Normbereich des HbA1c-IFCC liegt bei 28-38mmol/l (175).

2.2.6. Depressivität (168),(167)

BDI-II-Summscore	Schweregrad der Depression
0-13	Keine Depression bzw. klinisch unauffällig oder remittiert
14-19	Milde Depression
20-28	Mittlere Depression
29-63	Schwere Depression

Tabelle 6: BDI-II Auswertungstabelle

3. Ergebnisse der Analyse der Studiengruppe

3.1. Allgemeine Charakteristika der Kohorte

Von den 600 Personen waren 328 weiblich (54,7%) und 272 männlich (45,3%).

Das durchschnittliche Alter aller Personen betrug 52,88 Jahre, wobei die jüngste Person zum Zeitpunkt der Datenerhebung 19,92 Jahre und die älteste Person 76,51 Jahre alt war.

Die Frauen waren dabei mit einem Durchschnittsalter von 53,41 Jahren, verglichen mit den durchschnittlich 51,88 Jahre alten Männern, etwas älter. Außerdem hatten die Frauen der Studiengruppe einen signifikant höheren Bildungsabschluss (4,84 vs. 4,26).

STUDIENGRUPPE	Mittelwert	Standardabweichung	Minimum	Maximum
Alter in Jahren	52,88	7,73	19,92	76,51
Hüftumfang [cm]	101,77	10,22	78,00	145,00
BMI bei Aufnahme [kg/m ²]	26,88	5,00	17,53	50,73
systolischer Blutdruck [mmHg]	141,79	19,06	98,00	200,00
diastolischer Blutdruck [mmHg]	87,98	11,86	55,00	129,00
BDI-II Depressions-Summenscore bei Aufnahme	20,04	10,30	0,00	51,00

Tabelle 7: Detaillierte Übersicht über wichtige Charakteristika der Studiengruppe

3.2. Alkoholkonsum

Alkoholkonsum der gesamten Studiengruppe in den letzten 12 Monaten	Häufigkeit (Personenanzahl)	Prozent
nie innerhalb der letzten 12 Monate	44	7,3

nur zu besonderen Anlässen	134	22,3
1 Mal pro Monat oder seltener	52	8,7
2 bis 4 Mal pro Monat	153	25,5
2-3 Mal pro Woche	121	20,2
4 oder mehrmals pro Woche aber nie täglich	51	8,5
täglich	18	3,0
keine Angabe	27	4,5
	600	100,0

Tabelle 8: Übersicht über den Alkoholkonsum der Studiengruppe innerhalb der letzten 12 Monate

3.3. Rauchverhalten

Raucherstatus	Häufigkeit	Prozent
nein	390	70
ja	165	30
GESAMT	555	100

Tabelle 9: Übersicht über das Rauchverhalten der gesamten Studiengruppe

3.4. Sportverhalten

Sportverhalten der gesamten Studiengruppe	Häufigkeit	Prozent
Nein, ich betreibe keinen Sport	138	23,0
Ja, aber seltener als ein Mal pro Woche	122	20,3
Ja, mindestens ein Mal pro Woche	196	32,7
Ja, mindestens drei Mal pro Woche	110	18,3
keine Angabe	34	5,7
GESAMT	600	100,0

Tabelle 10: Übersicht über das Sportverhalten der Studiengruppe

3.5. Medikation der gesamten Studiengruppe

	Häufigkeit	Prozent
Antihypertensivum	151	25,2
Lipidsenker	55	9,2
Insulin_Antidiabetika	27	4,5
SSRI	237	39,6
Bupropion	39	6,5
Trazodon	204	34,1
Mirtazapin	53	8,8
Trizyklika	17	2,8
duale_AD	113	18,8

Tabelle 2: Übersicht über die am häufigsten eingenommenen Medikamente der Studiengruppe

3.6. Blutfette

58,7% der Studiengruppe (56,5% der Frauen und 61,2% der Männer) hatten bei Aufnahme eine Dyslipidämie-Diagnose. 55 Personen (9,2% der StudienteilnehmerInnen) hatten bei Aufnahme bereits eine laufende lipidsenkende Therapie.

485 Personen (80,8% der StudienteilnehmerInnen) hatten bei Aufnahme einen Gesamtcholesterinspiegel von ≥ 190 mg/dl. Der durchschnittliche Gesamtcholesterinspiegel der Studiengruppe betrug bei Aufnahme 222,76mg/dl.

100 Personen (16,7% der StudienteilnehmerInnen) hatten bei Aufnahme HDL-Werte < 40 mg/dl. Der durchschnittliche HDL-Spiegel betrug bei Aufnahme 57,77mg/dl.

448 Personen (74,7% der StudienteilnehmerInnen) hatten bei Aufnahme LDL-Werte > 115 mg/dl. Der durchschnittliche LDL-Spiegel betrug bei Aufnahme 143,02mg/dl.

187 Personen (31,2% der StudienteilnehmerInnen) hatten bei Aufnahme Triglyzerid-Werte > 150 mg/dl. Die durchschnittliche Triglyzerid-Konzentration betrug bei Aufnahme 138,63mg/dl.

3.7. Glukosestoffwechsel

9,2% der StudienteilnehmerInnen (5,9% der Frauen und 10,3% der Männer) wurden bereits mit einer diagnostizierten Störung im Glukose-Stoffwechsel (ICD-10 Diagnosen E10-E16, R73) aufgenommen.

Bei der ersten Blutabnahme im Rahmen der Aufnahmeuntersuchung hatten 161 Personen (26,8% der StudienteilnehmerInnen) einen HbA1c IFCC-Wert von ≥ 38 mmol/l. Lediglich eine ProbandIn (0,2% der StudienteilnehmerInnen) hatte einen HbA1c IFCC-Wert von 26,0 mmol/l.

3.8. Depressivität

Durch Auswertung der im Rahmen der psychologischen Testung bei Aufnahme erhobenen Werte wurde ein durchschnittlicher BDI-II Depression-Summenscore von 20,4 (Mittlere Depression) errechnet.

3.9. Auswertung der ICD-10-Diagnosen der Studiengruppe

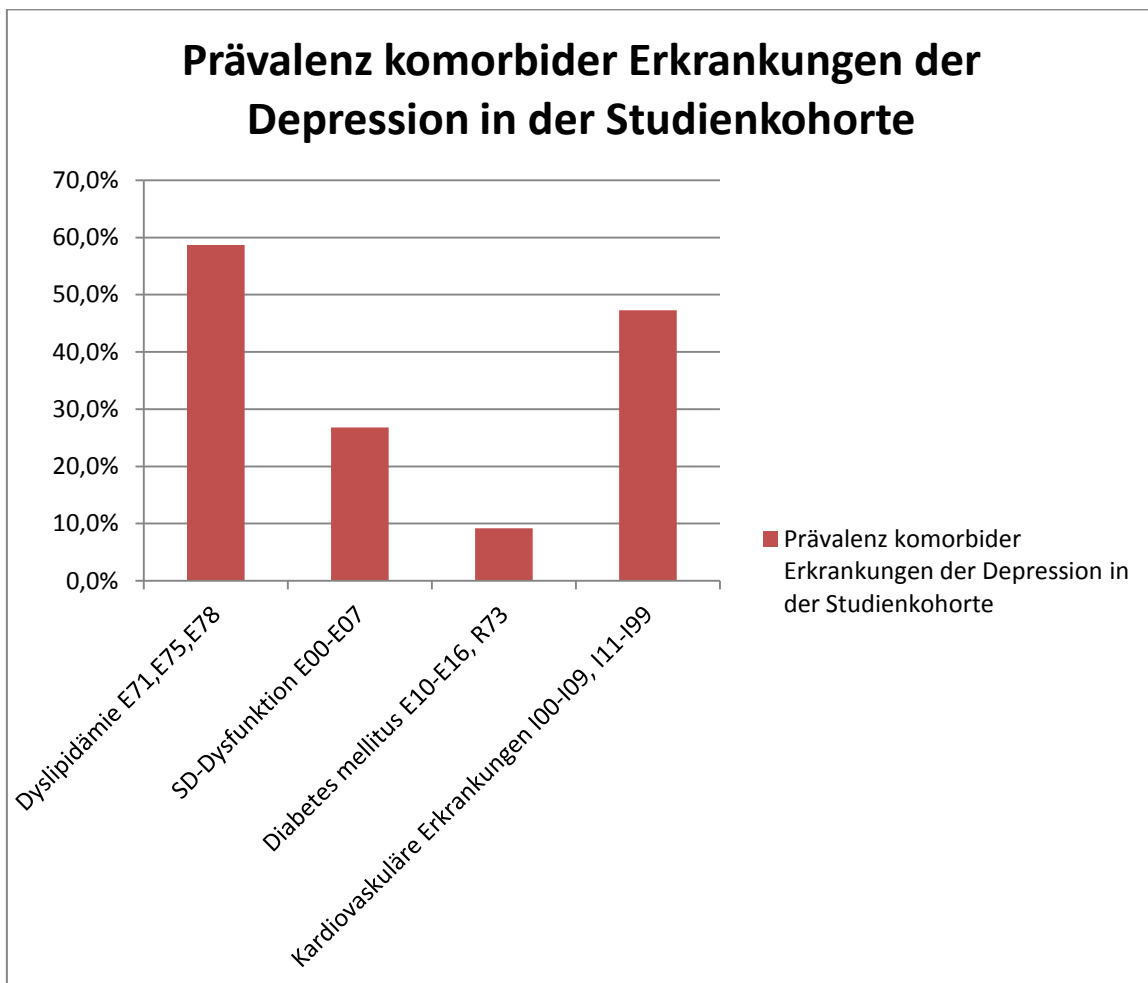


Abbildung 3: Übersicht über die Verteilung der ICD-10 Diagnosen.

Es zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen Depressionsdiagnosen und kardiovaskulären Diagnosen ($p=0,025$).

58,7% der StudienteilnehmerInnen hatten eine ICD-10-Diagnose aus dem Kreis der Fettstoffwechselstörungen (E71, E75, E78), 26,8% hatten eine die Schilddrüsenfunktion betreffende Diagnose (E00-E07), 9,2% hatten eine Diabetes mellitus-Diagnose (E10-E16, R73) und 47,3% hatten eine kardiovaskuläre Diagnose (I00-I09; I11-I99) (exklusive Hypertonie).

3.10. Geschlechtsspezifische Betrachtung wichtiger Gesundheitsparameter

	Geschlecht	Ergebnisse der Studienkohorte
Alter [Jahre]	Frauen	53,64
	Männer	52,07
BMI [kg/m ²]	Frauen	26,88
	Männer	27,44
Höchster allgemeinbildender Schulabschluss	Frauen	4,86
	Männer	4,23

Tabelle 12: Geschlechtsspezifische Übersicht über wichtige Eigenschaften der Studienkohorte

FRAUEN	Mittelwert	Standardabweichung	Minimum	Maximum
Alter in Jahren	53,5366	7,55018	22,19	76,51
Hüftumfang [cm]	102,2751	11,38383	78,00	145,00
BMI (Aufnahme) [kg/m ²]	26,3700	5,40672	17,53	50,73
systolischer Blutdruck [mmHg]	137,97	18,924	99	200
diastolischer Blutdruck [mmHg]	86,48	11,504	60	114
BDI-II Depressions-Summenscore (Aufnahme)	20,7578	10,03097	0,00	51,00

Tabelle 13: Ergebnisse der Frauen der Studienkohorte

Die Frauen der Studiengruppe waren im Mittel signifikant älter ($p=0,004$), hatten einen größeren Hüftumfang sowie einen höheren BDI-II-Depressions-Summenscore und eine höhere Ausbildung.

MÄNNER	Mittelwert	Standardabweichung	Minimum	Maximum
Alter in Jahren	52,0844	7,87756	19,92	73,84
Hüftumfang [cm]	101,1497	8,57256	83,00	135,00
BMI (Aufnahme) [kg/m ²]	27,5006	4,39642	19,12	46,51
systolischer Blutdruck [mmHg]	146,34	18,233	98	198
diastolischer Blutdruck [mmHg]	89,77	12,056	55	129
BDI-II Depressions- Summenscore (Aufnahme)	19,1685	10,57579	0,00	49,00

Tabelle 14: Ergebnisse der Männer der Studienkohorte

Die Männer hatten bei Aufnahme im Mittel einen signifikant höheren BMI ($p=0,006$) und einen höheren Blutdruck.

4. Diskussion

Das Ziel der vorliegenden Analyse war es, den psychischen und physischen Gesundheitszustand einer Studienkohorte, deren TeilnehmerInnen alle eine F32- und oder F33-Diagnose nach dem ICD-10-Kodex hatten, zu erfassen und in Zusammenschau mit den Ergebnissen einer ausführlichen Literaturrecherche Überlegungen zu Hintergründen von Komorbiditäten der unipolaren Depression anzustellen.

Wir fanden in allen Bereichen eine hohe Anzahl an somatischen Komorbiditäten, die die von der Statistik Austria angegebenen Daten für die Allgemeinbevölkerung in Österreich deutlich übersteigt und aufzeigt wie hoch brisant und gesellschaftlich wichtig das Thema der somatischen Komorbiditäten psychiatrischer Erkrankungen ist.

Besonders die hohe Prävalenz an Schilddrüsenerkrankungen bei Menschen mit affektiven Störungen ist in der vorliegenden Analyse auffallend.

Während große, bevölkerungsbasierte Studien keinen Zusammenhang nachweisen konnten (92),(77), zeigte sich in kleineren Studien, die gezielt Kollektive mit Schilddrüsenfunktionsstörungen untersuchten, sehr wohl ein signifikanter Zusammenhang (96),(97),(77). Dies legt den Schluss nahe, dass es einen Zusammenhang gibt, dieser aber möglicherweise durch eine zu geringe Anzahl an Menschen mit Schilddrüsenfunktionsstörungen in der Bevölkerung in den großen Studien keine Signifikanz erlangen konnte.

Da viele Schilddrüsenfunktionsstörungen autoimmunologisch bedingt sind und immunologische Störungen auch als Hauptursache der Depression angesehen werden, legt auch diese Gemeinsamkeit in der Pathophysiologie einen Zusammenhang nahe. Unklar bleibt zudem, ob latente Schilddrüsenerkrankungen die Symptomatik einer Depression vortäuschen oder ob mit der Depression Schilddrüsenfunktionsstörungen per se assoziiert sind. Ebenso ist der erweiterte Zusammenhang mit der Einnahme von Psychopharmaka als möglicher Einflussfaktor noch zu bedenken. Weitere Studien sind auf diesem Gebiet aber mit Sicherheit noch notwendig.

Als weitere hochprävalente Komorbidität in unserer Stichprobe ist das Vorliegen von kardiovaskulären Erkrankungen zu nennen. Der durchschnittliche Blutdruck der Studiengruppe lag bei 142/88mmHg und lag somit zwischen „Hoch normal“ und Grad-1-Hypertonie, obwohl 25,2% der Kohorte bei Aufnahme bereits eine antihypertensive

Therapie hatten. Insgesamt hatten 47,3% der Kohorte eine kardiovaskuläre Diagnose (I00-I09, I11-I99), wobei der Anteil der Männer mit 48,3% doch einiges über dem der Frauen mit 41,7% lag.

Kardiovaskuläre Erkrankungen stellen die häufigste Todesursache in den USA dar (176). Darüber hinaus verursachen sie den größten Teil der Ausgaben im Gesundheitssystem (177). Der Zusammenhang zwischen kardiovaskulären Erkrankungen und Depression ist in der wissenschaftlichen Literatur bereits ausreichend etabliert (147),(143),(178),(179),(180),(118). Dennoch sind die genauen Prävalenzdaten von kardiovaskulären Erkrankungen bei psychisch kranken Menschen in Österreich bislang nicht genau bekannt. Besonders wichtig ist hier auf die verfrühte Mortalität von psychisch kranken Menschen hinzuweisen, die in vielen Fällen durch begleitende kardiovaskuläre Erkrankungen bedingt ist. Menschen mit psychischen Erkrankungen leiden nicht nur vermehrt - auch in Österreich wie unsere Daten zeigen - an kardiovaskulären Erkrankungen, sondern sterben auch, wie die Literatur zeigt (143),(142),(144),(134),(118) früher als psychisch gesunde Menschen daran. Dies weist einmal mehr auf chronisch inflammatorische Stoffwechselwege beider Erkrankungen hin, die im Detail noch viel intensiver erforscht werden sollten. Ebenso ist mittlerweile bekannt, dass kardiovaskuläre Erkrankungen auch den Verlauf der psychischen Erkrankung deutlich verschlechtern und zu einer noch weiter reduzierten Lebensqualität führen (135),(136),(137),(138).

Für die klinische Diagnostik wäre es wünschenswert, einfache diagnostische Marker zu finden, die das Ausmaß der kardiovaskulären Erkrankung auch bei bislang somatisch gesunden, aber psychisch kranken Menschen, frühzeitig erkennen lassen könnten. Beispielsweise könnte man der Herzratenvariabilität vermehrte Aufmerksamkeit schenken, da eine Abnahme dieser, wie sie auch durch die Depression verursacht werden kann, nachweislich einen negativen prognostischen Marker für das Outcome kardiovaskulärer Erkrankungen darstellt (147),(148),(118). Ebenso stellen nichtinvasive neue Methoden, die zum Beispiel den zentralen Aortendruck und damit die Gefäßsteifigkeit messen können, eine alternative Methoden zur Früherkennung kardiovaskulärer Erkrankungen dar (181),(182),(183). Auch eine Kontrolle der Omega-3-Fettsäuren beziehungsweise des Verhältnisses von Omega-6- und Omega-3-Fettsäuren im Blut und gegebenenfalls eine Substitution von Omega-3-Fettsäuren erscheint sowohl bei unipolar depressiven PatientInnen als auch bei PatientInnen mit bipolarer Erkrankung lohnenswert (157),(118).

Ein wichtiger Faktor, der immer wieder im Zusammenhang mit dem Auftreten von somatischen Komorbiditäten bei psychisch kranken Menschen diskutiert wird, ist die Medikation. Mögliche ungünstige Effekte der internistischen Medikation dürften die höhere Inzidenz depressiver Störungen bei Herzerkrankungen nicht erklären, da depressive Erkrankungen auch bei unbehandelten internistisch kranken Menschen gehäuft auftraten und schon zu Zeiten berichtet wurden, in denen es noch keine der heute üblichen Medikamente gab (118).

Da aus Studien bekannt ist, dass bis zu 70% der PatientInnen Antidepressiva aus den verschiedensten Gründen nicht so einnehmen, wie von der Ärztin oder dem Arzt verordnet, wäre es sicher wichtig, um eine effektive Therapie gewährleisten zu können, die Compliance auch in regelmäßigen Abständen zu überprüfen.

Basierend auf einer guten Aufklärung vor Therapiebeginn und der Überwachung des klinischen Ansprechens stehen dazu verschiedene Methoden wie ein Medication event monitoring system (MEMS-Tool) oder die Kontrolle von Medikamentenspiegeln im Blut zur Verfügung.

Umgekehrt ist schon bekannt, dass einige antidepressiv wirksame Medikamente zu einer Appetitsteigerung und folglich zu einer Gewichtszunahme mit Erhöhung der kardiovaskulären Risikofaktoren führen können. Dies sollte daher bei der Auswahl der antidepressiven Medikation mitbedacht werden und die PatientInnen darin unterstützt werden, mit aktiven Lebensstiländerungen (zum Beispiel Bewegung, Ernährung) dem metabolischen Nebenwirkungsprofil aktiv entgegenzuwirken. Menschen, die an einer Depression leiden, fällt es aber oft besonders schwer sich zu körperlicher Aktivität und gesunder Ernährung zu motivieren. Diese Tatsache führt in weiterer Folge zu einem erhöhten Risiko, ein metabolisches Syndrom mit all seinen Folgeerkrankungen zu entwickeln, die sich wiederum negativ auf die psychische Gesundheit auswirken.

Auch in unserer Studienkohorte dürfte eine hohe Prävalenz des metabolischen Syndroms, das sich durch abdominelle Fettleibigkeit (der mittlere Hüftumfang der Studienkohorte lag bei 101,97cm), Bluthochdruck (der mittlere Blutdruck der Studienkohorte lag bei 142/88mmHg), eine Fettstoffwechselstörung mit Hypertriglyzeridämie (31,2% der Kohorte) und erniedrigtem HDL (16,7% der Kohorte) sowie durch eine Insulinresistenz beziehungsweise eine gestörte Glukosetoleranz (26,8% der Kohorte hatten einen erhöhten HbA1c-Wert) auszeichnet, vorliegen.

Befindet man sich einmal in diesem Teufelskreis, ist es besonders schwer, seinen Lebensstil umzustellen. Deshalb ist es in einem solchen Fall empfehlenswert, zuerst eine effektive antidepressive Therapie zu etablieren, bevor in weiterer Folge Änderungen des Lebensstils umgesetzt werden sollten.

Der im Rahmen der Aufnahmeuntersuchung gemessene Hüftumfang lag in der Kohorte bei durchschnittlich 101,77 cm, was bereits mit einem deutlich erhöhten Risiko für Stoffwechselerkrankungen verbunden ist (171).

Der durchschnittliche BMI der untersuchten Personen betrug 26,88 kg/m², was einer Präadipositas entspricht, wobei sich die Werte zwischen 17,53kg/m² (Untergewicht) und 50,73 kg/m² (Adipositas III) bewegten (172),(184),(185).

Gelingt es, den Lebensstil umzustellen, ist es möglich, dass sich wiederum die depressive Symptomatik durch Reduktion des endokrinologisch aktiven viszeralen Fettgewebes und der damit verbundenen Entzündungsprozesse im Körper verbessert (186).

Auch das Rauchen steht eindeutig in einem direkten Zusammenhang mit depressiven Symptomen (187), wobei noch nicht zur Gänze geklärt ist, ob Rauchen depressive Störungen begünstigt oder ob es eher als komorbider Substanzmissbrauch oder Selbstmedikationsversuch bei depressiven Störungen zu sehen ist. Hier wären sicher auch weitere Studien sinnvoll, da weltweit so viele Menschen davon betroffen sind.

Von den 600 ProbandInnen der Studienkohorte gaben 165 (30%) an, zu rauchen und 390 (70%) gaben an, nicht zu rauchen.

Diese Ergebnisse liegen somit nur knapp über den Ergebnissen von Statistik Austria. Diesen Daten zufolge rauchen 26,7% der Männer und 22% der österreichischen Frauen (188).

Bewegung hat einen eindeutig positiven Einfluss auf das psychische Wohlbefinden und stellt somit eine effektive Komponente in der Behandlung der Depression dar. Mindestens 43,3% der ProbandInnen betrieben jedoch nach eigenen Angaben nicht regelmäßig Sport. Um Bewegung therapeutisch nützen zu können, ist es wichtig, das Alter der Betroffenen, die Schwere und Art der Depression und das Level an vorbestehender körperlicher Aktivität zu berücksichtigen (189). Uneinigkeit herrscht in der wissenschaftlichen Literatur allerdings noch hinsichtlich Intensität und Dauer der Trainingseinheiten um einen optimalen Effekt für die Psyche zu erreichen.

Leider ist die Stigmatisierung von psychischen Erkrankungen in unserer Gesellschaft immer noch ein wesentlicher Aspekt, der häufig vor allem Männer davon abhält, im privaten oder öffentlichen Umfeld zu ihrer Erkrankung zu stehen und Hilfe in Anspruch zu nehmen (190),(191). Besonders im Falle der Depression kann die Erkrankung somit von der Außenwelt weitgehend unbemerkt bis zur Suizidalität führen. Es wäre also wichtig, durch möglichst breitenwirksame Aufklärungskampagnen gegen innere und äußere Stigmatisierung der Betroffenen anzukämpfen. Möglicherweise spielt diese Stigmatisierung auch dahingehend eine Rolle, dass Menschen mit unerklärlichen chronischen körperlichen Beschwerden häufig jeden psychologischen oder psychiatrischen Zugang völlig negieren.

Hier stellt eine qualitativ hochwertig durchgeführte Erweiterung des Krankheitsverständnisses (Psychoedukation) die einzige Möglichkeit dar, Zugang zu diesen PatientInnen zu bekommen, um eine wirksame Therapie etablieren zu können.

Auch im Gesundheitssystem selbst gibt es in diesem Zusammenhang verbesserungswürdige und zu klärende Punkte, um eine bessere Behandlung von depressiven PatientInnen zu erreichen. Speziell hinsichtlich eines interdisziplinären Behandlungsansatzes besteht noch viel Entwicklungspotenzial. Eine belgische Studie, die sich sehr ausführlich mit genau diesem Thema auseinandersetzte, lieferte zahlreiche Anregungen, die einer verbesserten Zusammenarbeit zwischen AllgemeinmedizinerInnen und PsychiaterInnen zuträglich sein könnten (192). Neben den politischen und finanziellen Voraussetzungen wäre es wichtig, als gemeinsame Basis eine gemeinsame Nomenklatur und Kommunikationsplattform zu etablieren. Diesbezüglich haben die medizinischen Universitäten eine wichtige Verantwortung in der Integration von interdisziplinären Übungseinheiten und Modellen der gemeinsamen Betreuung in die Ausbildung der (zukünftigen) ÄrztInnen (345),(193),(194),(192). Optimal wäre es, kleinstrukturierte, beständige Netzwerke zu gründen, in denen sich die agierenden Professionisten persönlich kennen, um die individuellen Kompetenzen gut einschätzen zu können und eine niederschwellige Kommunikation zu ermöglichen. Um eine funktionierende ganzheitliche Betreuung zu ermöglichen, ist es auch wichtig, klar zu definieren, welche Profession wofür zuständig ist.

Da es sich bei psychiatrischen Erkrankungen um einen besonders sensiblen Bereich handelt und AllgemeinmedizinerInnen oft ganze Familien betreuen, ist es ausgesprochen wichtig, die professionelle Verschwiegenheit hochzuhalten.

Bezüglich Schilddrüse kann man für die klinische Praxis jedenfalls sagen, dass es empfehlenswert wäre, bei Vorstellung von PatientInnen mit depressiven Symptomen routinemäßig die Schilddrüsenwerte TSH, fT3 und fT4 zu kontrollieren um hier, falls Auffälligkeiten vorliegen sollten, substituierend eingreifen zu können und damit möglicherweise eine Verbesserung der depressiven Symptomatik erzielen zu können. Auch bei PatientInnen mit bipolarer Erkrankung dürfte es sich lohnen, speziell auf Schwankungen der Schilddrüsenhormone innerhalb des Normbereiches zu achten.

Abschließend lässt sich zusammenfassen, dass die Depression als psychiatrische Krankheitsentität keinesfalls isoliert von möglicherweise vorhandenen somatischen Erkrankungen betrachtet werden sollte, da mittlerweile viele Zusammenhänge wissenschaftlich etabliert sind. Trotz allem gibt es noch viele Ansatzpunkte für Studien, um neue Zusammenhänge zu entdecken und bereits durchgeführte Studien zu präzisieren und somit bisher unklare Ergebnisse möglicherweise klären zu können.

5. Limitationen

Die im Rahmen dieser Arbeit präsentierten Daten des Reha-Zentrums sollen in erster Linie die Studiengruppe hinsichtlich internistischer und psychiatrischer Gesichtspunkte beschreiben. Ein direkter Vergleich der depressiven Kohorte mit der Gesamtbevölkerung bezüglich vorkommender Komorbiditäten wurde aufgrund des Mangels an einer randomisierten, nicht depressiven Kontrollgruppe leider nicht vorgenommen.

Außerdem hatten viele ProbandInnen bei Aufnahme ins Reha-Zentrum bereits eine laufende psychiatrische, wie auch somatische medikamentöse Therapie, weshalb gewisse Werte wie Blutdruck, Blutfette oder auch Ergebnisse der psychologischen Testung in ihrer Aussagekräftigkeit eingeschränkt sind.

Ein weiterer limitierender Aspekt ist die Tatsache, dass die Erhebung der Diagnosen auf Angaben der StudienteilnehmerInnen basierte und somit keine Garantie für Vollständigkeit und fachliche Richtigkeit (keine Vorlage von medizinischen Befunden) der Angaben gegeben werden kann.

Im Rahmen des Reha-Aufenthalts erhobene Blutwerte wurden zwar ausgewertet und im Ergebnisteil präsentiert, abnorme Werte wurden allerdings nicht als Diagnose erfasst, wodurch sie in der Auswertung der Diagnosen auch nicht berücksichtigt wurden.

Bei der Erhebung der Diagnosen wurde außerdem das Geschlecht nicht miterfasst, wodurch eine genderspezifische Auswertung der Diagnosen leider nicht möglich war.

6. Literaturverzeichnis

1. Grünberg P. Grundlagen und Voraussetzungen der Leib-Seele-/Körper-Geist-Dichotomie in der gegenwärtigen Philosophie des Geistes [Internet]. [zitiert 7. Februar 2017]. Verfügbar unter: <https://philpapers.org/archive/GRNGUV.pdf>
2. Kapfhammer H-P, Laux G, Möller H-J. Allgemeine Psychiatrie [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer Medizin Verlag Heidelberg; 2008 [zitiert 7. Februar 2017]. Verfügbar unter: <http://dx.doi.org/10.1007/978-3-540-33129-2>
3. Univ. Prof. Dr. Josef W. Egger. Das biopsychosoziale Krankheitsmodell – Grundzüge eines wissenschaftlich begründeten ganzheitlichen Verständnisses von Krankheit. Psychologische Medizin; Facultas Universitätsverlag. 2005;(16):3–12.
4. Bundesministerium für Gesundheit. Herz-Kreislauf-Erkrankungen in Österreich [Internet]. Verfügbar unter: http://www.bmgf.gv.at/cms/home/attachments/8/7/1/CH1075/CMS1421311013881/hke_bericht_2015.pdf
5. Arastéh K, Herausgeber. Innere Medizin. 3., überarb. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2013. 1516 S. (Duale Reihe).
6. Depression.at » Depression – was ist das? [Internet]. [zitiert 29. Januar 2017]. Verfügbar unter: <http://www.depression.at/ueber-depression/depression-was-ist-das/>
7. Statistik Austria. Österreichische Gesundheitsbefragung 2014 [Internet]. [zitiert 29. April 2017]. Verfügbar unter: http://www.bmgf.gv.at/cms/home/attachments/1/6/8/CH1066/CMS1448449619038/gesundheitsbefragung_2014.pdf
8. Rothenhäusler H-B, Täschner K-L. Kompendium praktische Psychiatrie und Psychotherapie. 2. Aufl. Wien: Springer; 2013. 553 S.
9. Anisman H. Inflaming depression. J Psychiatry Neurosci. September 2011;36(5):291–5.
10. Berent D, Macander M, Szemraj J, Orzechowska A, Galecki P. Vascular endothelial growth factor A gene expression level is higher in patients with major depressive disorder and not affected by cigarette smoking, hyperlipidemia or treatment with statins. Acta Neurobiol Exp (Wars). 2014;74(1):82–90.
11. Rawdin BJ, Mellon SH, Dhabhar FS, Epel ES, Puterman E, Su Y, u. a. Dysregulated relationship of inflammation and oxidative stress in major depression. Brain, Behavior, and Immunity. Juli 2013;31:143–52.
12. Topić R, Miličić D, Štimac Z, Lončar M, Velagić V, Marčinko D, u. a. Somatic comorbidity, metabolic syndrome, cardiovascular risk, and CRP in patients with recurrent depressive disorders. Croatian Medical Journal. Oktober 2013;54(5):453–9.

13. Lutgendorf SK, Garand L, Buckwalter KC, Reimer TT, Hong SY, Lubaroff DM. Life stress, mood disturbance, and elevated interleukin-6 in healthy older women. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. September 1999;54(9):M434-439.
14. Kiecolt-Glaser JK, Glaser R. Depression and immune function: central pathways to morbidity and mortality. *J Psychosom Res*. Oktober 2002;53(4):873-6.
15. Alesci S, Martinez PE, Kelkar S, Ilias I, Ronsaville DS, Listwak SJ, u. a. Major depression is associated with significant diurnal elevations in plasma interleukin-6 levels, a shift of its circadian rhythm, and loss of physiological complexity in its secretion: clinical implications. *J Clin Endocrinol Metab*. Mai 2005;90(5):2522-30.
16. Maes M, Bosmans E, Meltzer HY. Immunoendocrine aspects of major depression. Relationships between plasma interleukin-6 and soluble interleukin-2 receptor, prolactin and cortisol. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 1995;245(3):172-8.
17. Maes M, Bosmans E, De Jongh R, Kenis G, Vandoolaeghe E, Neels H. Increased serum IL-6 and IL-1 receptor antagonist concentrations in major depression and treatment resistant depression. *Cytokine*. November 1997;9(11):853-8.
18. Brambilla F, Maggioni M. Blood levels of cytokines in elderly patients with major depressive disorder. *Acta Psychiatr Scand*. April 1998;97(4):309-13.
19. Dantzer R. Cytokine, Sickness Behavior, and Depression. *Immunology and Allergy Clinics of North America*. Mai 2009;29(2):247-64.
20. Konsman JP, Parnet P, Dantzer R. Cytokine-induced sickness behaviour: mechanisms and implications. *Trends Neurosci*. März 2002;25(3):154-9.
21. Berkenbosch F, van Oers J, del Rey A, Tilders F, Besedovsky H. Corticotropin-releasing factor-producing neurons in the rat activated by interleukin-1. *Science*. 23. Oktober 1987;238(4826):524-6.
22. Ericsson A, Kovács KJ, Sawchenko PE. A functional anatomical analysis of central pathways subserving the effects of interleukin-1 on stress-related neuroendocrine neurons. *J Neurosci*. Februar 1994;14(2):897-913.
23. Capuron L, Miller AH. Immune system to brain signaling: neuropsychopharmacological implications. *Pharmacol Ther*. Mai 2011;130(2):226-38.
24. Kelley KW, Bluthé R-M, Dantzer R, Zhou J-H, Shen W-H, Johnson RW, u. a. Cytokine-induced sickness behavior. *Brain Behav Immun*. Februar 2003;17 Suppl 1:S112-118.
25. Valentine AD, Meyers CA. Successful treatment of interferon-alpha-induced mood disorder with nortriptyline. *Psychosomatics*. August 1995;36(4):418-9.
26. Zdilar D, Franco-Bronson K, Buchler N, Locala JA, Younossi ZM. Hepatitis C, interferon alfa, and depression. *Hepatology*. Juni 2000;31(6):1207-11.

27. Capuron L, Ravaud A, Miller AH, Dantzer R. Baseline mood and psychosocial characteristics of patients developing depressive symptoms during interleukin-2 and/or interferon-alpha cancer therapy. *Brain Behav Immun.* Mai 2004;18(3):205–13.
28. Capuron L, Gumnick JF, Musselman DL, Lawson DH, Reemsnyder A, Nemeroff CB, u. a. Neurobehavioral effects of interferon-alpha in cancer patients: phenomenology and paroxetine responsiveness of symptom dimensions. *Neuropsychopharmacology.* Mai 2002;26(5):643–52.
29. Bull SJ, Huezio-Diaz P, Binder EB, Cubells JF, Ranjith G, Maddock C, u. a. Functional polymorphisms in the interleukin-6 and serotonin transporter genes, and depression and fatigue induced by interferon-alpha and ribavirin treatment. *Mol Psychiatry.* Dezember 2009;14(12):1095–104.
30. Kraus MR, Al-Taie O, Schäfer A, Pfersdorff M, Lesch K-P, Scheurlen M. Serotonin-1A receptor gene HTR1A variation predicts interferon-induced depression in chronic hepatitis C. *Gastroenterology.* April 2007;132(4):1279–86.
31. Capuron L, Ravaud A. Prediction of the depressive effects of interferon alfa therapy by the patient's initial affective state. *N Engl J Med.* 29. April 1999;340(17):1370.
32. Miyaoka H, Otsubo T, Kamijima K, Ishii M, Onuki M, Mitamura K. Depression from interferon therapy in patients with hepatitis C. *Am J Psychiatry.* Juli 1999;156(7):1120.
33. Capuron L, Neurauter G, Musselman DL, Lawson DH, Nemeroff CB, Fuchs D, u. a. Interferon-alpha-induced changes in tryptophan metabolism. relationship to depression and paroxetine treatment. *Biol Psychiatry.* 1. November 2003;54(9):906–14.
34. Oxenkrug GF. Tryptophan kynurenine metabolism as a common mediator of genetic and environmental impacts in major depressive disorder: the serotonin hypothesis revisited 40 years later. *Isr J Psychiatry Relat Sci.* 2010;47(1):56–63.
35. Gál EM, Sherman AD. L-kynurenine: its synthesis and possible regulatory function in brain. *Neurochem Res.* März 1980;5(3):223–39.
36. Oxenkrug GF. Genetic and hormonal regulation of tryptophan kynurenine metabolism: implications for vascular cognitive impairment, major depressive disorder, and aging. *Ann N Y Acad Sci.* Dezember 2007;1122:35–49.
37. Lewy AJ, Wehr TA, Goodwin FK, Newsome DA, Markey SP. Light suppresses melatonin secretion in humans. *Science.* 12. Dezember 1980;210(4475):1267–9.
38. Brzezinski A, Vangel MG, Wurtman RJ, Norrie G, Zhdanova I, Ben-Shushan A, u. a. Effects of exogenous melatonin on sleep: a meta-analysis. *Sleep Med Rev.* Februar 2005;9(1):41–50.
39. Oxenkrug GF, Requintina PJ. Melatonin and jet lag syndrome: experimental model and clinical implications. *CNS Spectr.* Februar 2003;8(2):139–48.
40. Leonard BE. The HPA and immune axes in stress: the involvement of the serotonergic system. *Eur Psychiatry.* Oktober 2005;20 Suppl 3:S302-306.

41. Leonard BE, Myint A. The psychoneuroimmunology of depression. *Hum Psychopharmacol.* April 2009;24(3):165–75.
42. Appels A, Bär FW, Bär J, Bruggeman C, de Baets M. Inflammation, depressive symptomatology, and coronary artery disease. *Psychosom Med.* Oktober 2000;62(5):601–5.
43. Lespérance F, Frasere-Smith N, Thérroux P, Irwin M. The association between major depression and levels of soluble intercellular adhesion molecule 1, interleukin-6, and C-reactive protein in patients with recent acute coronary syndromes. *Am J Psychiatry.* Februar 2004;161(2):271–7.
44. Oxenkrug GF, McIntyre IM, Stanley M, Gershon S. Dexamethasone suppression test: experimental model in rats, and effect of age. *Biol Psychiatry.* März 1984;19(3):413–6.
45. Oxenkrug GF, Pomara N, McIntyre IM, Branconnier RJ, Stanley M, Gershon S. Aging and cortisol resistance to suppression by dexamethasone: a positive correlation. *Psychiatry Res.* Oktober 1983;10(2):125–30.
46. Lio D, Scola L, Crivello A, Bonafè M, Franceschi C, Olivieri F, u. a. Allele frequencies of +874T-->A single nucleotide polymorphism at the first intron of interferon-gamma gene in a group of Italian centenarians. *Exp Gerontol.* März 2002;37(2–3):315–9.
47. Pertovaara M, Raitala A, Lehtimäki T, Karhunen PJ, Oja SS, Jylhä M, u. a. Indoleamine 2,3-dioxygenase activity in nonagenarians is markedly increased and predicts mortality. *Mech Ageing Dev.* Mai 2006;127(5):497–9.
48. Skurkovich B, Skurkovich S. Inhibition of IFN-gamma as a method of treatment of various autoimmune diseases, including skin diseases. *Ernst Schering Res Found Workshop.* 2006;(56):1–27.
49. Kenis G, Maes M. Effects of antidepressants on the production of cytokines. *Int J Neuropsychopharmacol.* Dezember 2002;5(4):401–12.
50. Brustolim D, Ribeiro-dos-Santos R, Kast RE, Altschuler EL, Soares MBP. A new chapter opens in anti-inflammatory treatments: the antidepressant bupropion lowers production of tumor necrosis factor-alpha and interferon-gamma in mice. *Int Immunopharmacol.* Juni 2006;6(6):903–7.
51. Samsonova ML, Oxenkrug GF. [Inhibition by monoamine oxidase inhibitors of substrate induction of liver tryptophan pyrrolase and increase in brain serotonin]. *Vopr Med Khim.* 1972;18(2):198–202.
52. Sono M, Cady SG. Enzyme kinetic and spectroscopic studies of inhibitor and effector interactions with indoleamine 2,3-dioxygenase. 1. Norharman and 4-phenylimidazole binding to the enzyme as inhibitors and heme ligands. *Biochemistry.* 27. Juni 1989;28(13):5392–9.
53. Ryu JK, Choi HB, McLarnon JG. Combined minocycline plus pyruvate treatment enhances effects of each agent to inhibit inflammation, oxidative damage, and neuronal

- loss in an excitotoxic animal model of Huntington's disease. *Neuroscience*. 15. September 2006;141(4):1835–48.
54. Cady SG, Sono M. 1-Methyl-DL-tryptophan, beta-(3-benzofuranyl)-DL-alanine (the oxygen analog of tryptophan), and beta-[3-benzo(b)thienyl]-DL-alanine (the sulfur analog of tryptophan) are competitive inhibitors for indoleamine 2,3-dioxygenase. *Arch Biochem Biophys*. Dezember 1991;291(2):326–33.
 55. Oxenkrug GF, McIntyre IM, Gershon S. Effects of pinealectomy and aging on the serum corticosterone circadian rhythm in rats. *J Pineal Res*. 1984;1(2):181–5.
 56. Perianayagam MC, Oxenkrug GF, Jaber BL. Immune-modulating effects of melatonin, N-acetylserotonin, and N-acetyldopamine. *Ann N Y Acad Sci*. August 2005;1053:386–93.
 57. Möller H-J, @Möller-Laux-Kapfhammer, Herausgeber. *Psychiatrie, Psychosomatik, Psychotherapie*. 4., und vollst. neu bearb. Aufl. Berlin: Springer Medizin; 2011.
 58. Tayde P, Bhagwat N, Sharma P, Sharma B, Dalwadi P, Sonawane A, u. a. Hypothyroidism and depression: Are cytokines the link? *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*. 2017;21(6):886.
 59. Cleare AJ, McGregor A, O'Keane V. Neuroendocrine evidence for an association between hypothyroidism, reduced central 5-HT activity and depression. *Clin Endocrinol (Oxf)*. Dezember 1995;43(6):713–9.
 60. Schuett H, Luchtefeld M, Grothusen C, Grote K, Schieffer B. How much is too much? Interleukin-6 and its signalling in atherosclerosis. *Thromb Haemost*. August 2009;102(2):215–22.
 61. Boswell EB, Anifson TH, Nemeroff CB. Depression associated with endocrine disorders. 1997;256–92.
 62. Wolkowitz OM, Rothschild AJ, Herausgeber. *Psychoneuroendocrinology: the scientific basis of clinical practice*. 1st ed. Washington, D.C: American Psychiatric Pub; 2003. 588 S.
 63. Nemeroff CB, Simon JS, Haggerty JJ, Evans DL. Antithyroid antibodies in depressed patients. *Am J Psychiatry*. Juli 1985;142(7):840–3.
 64. Joffe RT. Antithyroid antibodies in major depression. *Acta Psychiatr Scand*. November 1987;76(5):598–9.
 65. Maes M, Bosmans E, Meltzer HY, Scharpé S, Suy E. Interleukin-1 beta: a putative mediator of HPA axis hyperactivity in major depression? *Am J Psychiatry*. August 1993;150(8):1189–93.
 66. Larsen PR, Silva JE, Kaplan MM. Relationships between circulating and intracellular thyroid hormones: physiological and clinical implications. *Endocr Rev*. 1981;2(1):87–102.

67. Wysokiński A, Kłoszewska I. Level of Thyroid-Stimulating Hormone (TSH) in Patients with Acute Schizophrenia, Unipolar Depression or Bipolar Disorder. *Neurochemical Research*. Juli 2014;39(7):1245–53.
68. Maes M, Meltzer HY, Cosyns P, Suy E, Schotte C. An evaluation of basal hypothalamic-pituitary-thyroid axis function in depression: results of a large-scaled and controlled study. *Psychoneuroendocrinology*. 1993;18(8):607–20.
69. Berent D, Zboralski K, Orzechowska A, Gałeccki P. Thyroid hormones association with depression severity and clinical outcome in patients with major depressive disorder. *Molecular Biology Reports*. April 2014;41(4):2419–25.
70. Bunevicius R. Thyroid disorders in mental patients: *Current Opinion in Psychiatry*. Juli 2009;22(4):391–5.
71. Kirkegaard C, Faber J. The role of thyroid hormones in depression. *Eur J Endocrinol*. Januar 1998;138(1):1–9.
72. Henley WN, Koehnle TJ. Thyroid hormones and the treatment of depression: an examination of basic hormonal actions in the mature mammalian brain. *Synapse*. September 1997;27(1):36–44.
73. Bauer M, Heinz A, Whybrow PC. Thyroid hormones, serotonin and mood: of synergy and significance in the adult brain. *Mol Psychiatry*. 2002;7(2):140–56.
74. Whybrow PC, Prange AJ. A hypothesis of thyroid-catecholamine-receptor interaction. Its relevance to affective illness. *Arch Gen Psychiatry*. Januar 1981;38(1):106–13.
75. Gordon JT, Kaminski DM, Rozanov CB, Dratman MB. Evidence that 3,3',5-triiodothyronine is concentrated in and delivered from the locus coeruleus to its noradrenergic targets via anterograde axonal transport. *Neuroscience*. 1999;93(3):943–54.
76. Mason GA, Bondy SC, Nemeroff CB, Walker CH, Prange AJ. The effects of thyroid state on beta-adrenergic and serotonergic receptors in rat brain. *Psychoneuroendocrinology*. 1987;12(4):261–70.
77. Dayan CM, Panicker V. Hypothyroidism and Depression. *European Thyroid Journal*. 2013;2(3):168–79.
78. Bair MJ, Robinson RL, Katon W, Kroenke K. Depression and Pain Comorbidity: A Literature Review. *Archives of Internal Medicine*. 10. November 2003;163(20):2433.
79. Williams GR. Neurodevelopmental and neurophysiological actions of thyroid hormone. *J Neuroendocrinol*. Juni 2008;20(6):784–94.
80. Bauer M, London ED, Silverman DH, Rasgon N, Kirchheiner J, Whybrow PC. Thyroid, brain and mood modulation in affective disorder: insights from molecular research and functional brain imaging. *Pharmacopsychiatry*. November 2003;36 Suppl 3:S215-221.

81. Hiroi Y, Kim H-H, Ying H, Furuya F, Huang Z, Simoncini T, u. a. Rapid nongenomic actions of thyroid hormone. *Proc Natl Acad Sci USA*. 19. September 2006;103(38):14104–9.
82. Bauer M, Baur H, Berghöfer A, Ströhle A, Hellweg R, Müller-Oerlinghausen B, u. a. Effects of supraphysiological thyroxine administration in healthy controls and patients with depressive disorders. *J Affect Disord*. April 2002;68(2–3):285–94.
83. Gibney SM, Drexhage HA. Evidence for a dysregulated immune system in the etiology of psychiatric disorders. *J Neuroimmune Pharmacol*. September 2013;8(4):900–20.
84. Kirim S, Keskek SO, Köksal F, Haydardedeoglu FE, Bozkirli E, Toledano Y. Depression in patients with euthyroid chronic autoimmune thyroiditis. *Endocr J*. 2012;59(8):705–8.
85. van de Ven AC, Muntjewerff J-W, Netea-Maier RT, de Vegt F, Ross HA, Sweep FCGJ, u. a. Association between thyroid function, thyroid autoimmunity, and state and trait factors of depression. *Acta Psychiatr Scand*. November 2012;126(5):377–84.
86. Biondi B, Cooper DS. The Clinical Significance of Subclinical Thyroid Dysfunction. *Endocrine Reviews*. Februar 2008;29(1):76–131.
87. Aronson R, Offman HJ, Joffe RT, Naylor CD. Triiodothyronine augmentation in the treatment of refractory depression. A meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry*. September 1996;53(9):842–8.
88. Cooper-Kazaz R, Apter JT, Cohen R, Karagichev L, Muhammed-Moussa S, Grupper D, u. a. Combined treatment with sertraline and liothyronine in major depression: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry*. Juni 2007;64(6):679–88.
89. Gussekloo J. Thyroid Status, Disability and Cognitive Function, and Survival in Old Age. *JAMA*. 1. Dezember 2004;292(21):2591.
90. Forman-Hoffman V, Philibert RA. Lower TSH and higher T4 levels are associated with current depressive syndrome in young adults. *Acta Psychiatr Scand*. August 2006;114(2):132–9.
91. Williams MD, Harris R, Dayan CM, Evans J, Gallacher J, Ben-Shlomo Y. Thyroid function and the natural history of depression: findings from the Caerphilly Prospective Study (CaPS) and a meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)*. März 2009;70(3):484–92.
92. Engum A, Bjøro T, Mykletun A, Dahl AA. An association between depression, anxiety and thyroid function--a clinical fact or an artefact? *Acta Psychiatr Scand*. Juli 2002;106(1):27–34.
93. Wu E-L, Chien I-C, Lin C-H, Chou Y-J, Chou P. Increased risk of hypothyroidism and hyperthyroidism in patients with major depressive disorder: a population-based study. *J Psychosom Res*. März 2013;74(3):233–7.

94. Saltevo, Kautiainen H, Mäntyselkä P, Jula A, Keinänen-Kiukaanniemi S, Korpi-Hyövälti E, u. a. The Relationship between Thyroid Function and Depressive Symptoms—the FIN-D2D Population-Based Study. *Clinical Medicine Insights: Endocrinology and Diabetes*. April 2015;29.
95. Guimarães JMN, de Souza Lopes C, Baima J, Sichieri R. Depression symptoms and hypothyroidism in a population-based study of middle-aged Brazilian women. *J Affect Disord*. September 2009;117(1–2):120–3.
96. Gulseren S, Gulseren L, Hekimsoy Z, Cetinay P, Ozen C, Tokatlioglu B. Depression, anxiety, health-related quality of life, and disability in patients with overt and subclinical thyroid dysfunction. *Arch Med Res*. Januar 2006;37(1):133–9.
97. Bono G, Fancellu R, Blandini F, Santoro G, Mauri M. Cognitive and affective status in mild hypothyroidism and interactions with L-thyroxine treatment. *Acta Neurol Scand*. Juli 2004;110(1):59–66.
98. Philibert RA, Beach SRH, Gunter TD, Todorov AA, Brody GH, Vijayendran M, u. a. The relationship of deiodinase 1 genotype and thyroid function to lifetime history of major depression in three independent populations. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. Juli 2011;156B(5):593–9.
99. Panicker V, Evans J, Bjørø T, Asvold BO, Dayan CM, Bjerkeset O. A paradoxical difference in relationship between anxiety, depression and thyroid function in subjects on and not on T4: findings from the HUNT study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. Oktober 2009;71(4):574–80.
100. Saravanan P, Chau W-F, Roberts N, Vedhara K, Greenwood R, Dayan CM. Psychological well-being in patients on „adequate“ doses of l-thyroxine: results of a large, controlled community-based questionnaire study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. November 2002;57(5):577–85.
101. Wekking EM, Appelhof BC, Fliers E, Schene AH, Huyser J, Tijssen JGP, u. a. Cognitive functioning and well-being in euthyroid patients on thyroxine replacement therapy for primary hypothyroidism. *Eur J Endocrinol*. Dezember 2005;153(6):747–53.
102. Samuels MH, Schuff KG, Carlson NE, Carello P, Janowsky JS. Health status, psychological symptoms, mood, and cognition in L-thyroxine-treated hypothyroid subjects. *Thyroid*. März 2007;17(3):249–58.
103. Garmendia Madariaga A, Santos Palacios S, Guillén-Grima F, Galofré JC. The incidence and prevalence of thyroid dysfunction in Europe: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. März 2014;99(3):923–31.
104. Cole DP, Thase ME, Mallinger AG, Soares JC, Luther JF, Kupfer DJ, u. a. Slower treatment response in bipolar depression predicted by lower pretreatment thyroid function. *Am J Psychiatry*. Januar 2002;159(1):116–21.
105. Lopez Molina MA, Jansen K, Drews C, Pinheiro R, Silva R, Souza L. Major depressive disorder symptoms in male and female young adults. *Psychol Health Med*. 2014;19(2):136–45.

106. Liu S, Wang L, Sun N, Yang C, Liu Z, Li X, u. a. The gender-specific association of rs334558 in GSK3 β with major depressive disorder: *Medicine*. Januar 2017;96(3):e5928.
107. Amare AT, Schubert KO, Klingler-Hoffmann M, Cohen-Woods S, Baune BT. The genetic overlap between mood disorders and cardiometabolic diseases: a systematic review of genome wide and candidate gene studies. *Translational Psychiatry*. 24. Januar 2017;7(1):e1007.
108. Deutsche Gesellschaft Für Psychiatrie, Psychotherapie Und Nervenheilkunde (DGPPN), Ärztliches Zentrum Für Qualität In Der Medizin (ÄZQ). S3-Leitlinie/Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression - Langfassung, 2. Auflage. Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN); Bundesärztekammer (BÄK); Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV); Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2015 S.
109. Suizidrisiko einschätzen [Internet]. European Alliance against Depression. 2017 [zitiert 13. Mai 2017]. Verfügbar unter: <http://ifightdepression.com/de/index.php?id=8498>
110. Arolt V, Reimer C, Dilling H, Pauli-Pott U. Basiswissen Psychiatrie und Psychotherapie: mit 13 Tabellen. 7., bearb. Aufl. Berlin: Springer; 2011. 516 S. (Springer-Lehrbuch).
111. Professor Wayne Hall, Dr Michael Lynskey & Dr Maree Teesson. What is comorbidity and why does it matter?
112. Krishnan KR. Depression as a contributing factor in cerebrovascular disease. *Am Heart J*. Oktober 2000;140(4 Suppl):70–6.
113. Charlson M, Peterson JC. Medical comorbidity and late life depression: what is known and what are the unmet needs? *Biological Psychiatry*. August 2002;52(3):226–35.
114. Alexopoulos GS, Meyers BS, Young RC, Campbell S, Silbersweig D, Charlson M. „Vascular depression“ hypothesis. *Arch Gen Psychiatry*. Oktober 1997;54(10):915–22.
115. Cohen S, Rodriquez MS. Pathways linking affective disturbances and physical disorders. *Health Psychol*. September 1995;14(5):374–80.
116. Meeks S, Murrell SA, Mehl RC. Longitudinal relationships between depressive symptoms and health in normal older and middle-aged adults. *Psychol Aging*. März 2000;15(1):100–9.
117. De Hert M, Dekker JM, Wood D, Kahl KG, Holt RIG, Möller H-J. Cardiovascular disease and diabetes in people with severe mental illness position statement from the European Psychiatric Association (EPA), supported by the European Association for the Study of Diabetes (EASD) and the European Society of Cardiology (ESC). *European Psychiatry*. September 2009;24(6):412–24.

118. Heßlinger B, Härter M, Barth J, Klecha D, Bode C, Walden J, u. a. Komorbidität von depressiven Störungen und kardiovaskulären Erkrankungen Implikationen für Diagnostik, Pharmako- und Psychotherapie: Implikationen für Diagnostik, Pharmako- und Psychotherapie. *Der Nervenarzt*. März 2002;73(3):205–18.
119. Betrus PA, Elmore SK, Hamilton PA. Women and somatization: unrecognized depression. *Health Care Women Int*. August 1995;16(4):287–97.
120. Cherkin DC, Deyo RA, Street JH, Barlow W. Predicting poor outcomes for back pain seen in primary care using patients' own criteria. *Spine*. 15. Dezember 1996;21(24):2900–7.
121. Taenzer P, Melzack R, Jeans ME. Influence of psychological factors on postoperative pain, mood and analgesic requirements. *Pain*. März 1986;24(3):331–42.
122. Kerns RD, Haythornthwaite JA. Depression among chronic pain patients: cognitive-behavioral analysis and effect on rehabilitation outcome. *J Consult Clin Psychol*. Dezember 1988;56(6):870–6.
123. Painter JR, Seres JL, Newman RI. Assessing benefits of the pain center: why some patients regress. *Pain*. Februar 1980;8(1):101–13.
124. Kramlinger KG, Swanson DW, Maruta T. Are patients with chronic pain depressed? *Am J Psychiatry*. Juni 1983;140(6):747–9.
125. Dworkin RH, Richlin DM, Handlin DS, Brand L. Predicting treatment response in depressed and non-depressed chronic pain patients. *Pain*. März 1986;24(3):343–53.
126. Ahrens B, Müller-Oerlinghausen B, Schou M, Wolf T, Alda M, Grof E, u. a. Excess cardiovascular and suicide mortality of affective disorders may be reduced by lithium prophylaxis. *J Affect Disord*. 21. Februar 1995;33(2):67–75.
127. Adler R, Herrmann JM, Köhle K., Schonecke OW, Uexküll Th.von, Wesiack W. *Arterielle Verschlusskrankheiten: Koronare Herzkrankheit, Apoplexie und Claudicatio intermittens*. Urban & Schwarzenberg, München Wien Baltimore;
128. Langosch W. *Verhalten am Beispiel der koronaren Herzerkrankung*. Urban & Schwarzenberg, München Wien Baltimore;
129. Frank E, Kupfer DJ. Peeking through the door to the 21st century. *Arch Gen Psychiatry*. Januar 2000;57(1):83–5.
130. Hemingway H, Marmot M. Clinical Evidence: Psychosocial factors in the etiology and prognosis of coronary heart disease: systematic review of prospective cohort studies. *West J Med*. November 1999;171(5–6):342–50.
131. Lebovits BZ, Shekelle RB, Ostfeld AM, Oglesby P. Prospective and retrospective psychological studies in coronary heart disease. 1967.
132. Lederbogen F, Deuschle M, Heuser I. [Depression--a cardiovascular risk factor]. *Internist (Berl)*. Oktober 1999;40(10):1119–21.

133. Lespérance F, Frasere-Smith N. Depression in patients with cardiac disease: a practical review. *J Psychosom Res.* Mai 2000;48(4–5):379–91.
134. Musselman DL, Evans DL, Nemeroff CB. The relationship of depression to cardiovascular disease: epidemiology, biology, and treatment. *Arch Gen Psychiatry.* Juli 1998;55(7):580–92.
135. Fan H, Yu W, Zhang Q, Cao H, Li J, Wang J, u. a. Depression after heart failure and risk of cardiovascular and all-cause mortality: A meta-analysis. *Preventive Medicine.* Juni 2014;63:36–42.
136. Tully PJ. Psychological depression and cardiac surgery: a comprehensive review. *J Extra Corpor Technol.* Dezember 2012;44(4):224–32.
137. Mavrides N, Nemeroff C. TREATMENT OF DEPRESSION IN CARDIOVASCULAR DISEASE: Review: Treatment of depression in cardiovascular disease. *Depression and Anxiety.* April 2013;30(4):328–41.
138. Nezafati MH, Vojdanparast M, Nezafati P. Antidepressants and cardiovascular adverse events: A narrative review. *ARYA Atheroscler.* September 2015;11(5):295–304.
139. Shanmugasegaram S, Russell KL, Kovacs AH, Stewart DE, Grace SL. Gender and sex differences in prevalence of major depression in coronary artery disease patients: A meta-analysis. *Maturitas.* Dezember 2012;73(4):305–11.
140. Lichtman JH, Bigger JT, Blumenthal JA, Frasere-Smith N, Kaufmann PG, Lesperance F, u. a. Depression and Coronary Heart Disease: Recommendations for Screening, Referral, and Treatment: A Science Advisory From the American Heart Association Prevention Committee of the Council on Cardiovascular Nursing, Council on Clinical Cardiology, Council on Epidemiology and Prevention, and Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research: Endorsed by the American Psychiatric Association. *Circulation.* 21. Oktober 2008;118(17):1768–75.
141. Rutledge T, Reis VA, Linke SE, Greenberg BH, Mills PJ. Depression in Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology.* Oktober 2006;48(8):1527–37.
142. Glassman AH, Shapiro PA. Depression and the course of coronary artery disease. *Am J Psychiatry.* Januar 1998;155(1):4–11.
143. Frasere-Smith N, Lespérance F, Talajic M. Depression following myocardial infarction. Impact on 6-month survival. *JAMA.* 20. Oktober 1993;270(15):1819–25.
144. Herrmann C, Brand-Driehorst S, Kaminsky B, Leibing E, Staats H, Rieger U. Diagnostic groups and depressed mood as predictors of 22-month mortality in medical inpatients. *Psychosom Med.* Oktober 1998;60(5):570–7.
145. Lown B, DeSilva RA. Roles of psychologic stress and autonomic nervous system changes in provocation of ventricular premature complexes. *Am J Cardiol.* 22. Mai 1978;41(6):979–85.

146. Lown B, DeSilva RA, Reich P, Murawski BJ. Psychophysiologic factors in sudden cardiac death. *Am J Psychiatry*. November 1980;137(11):1325–35.
147. Carney RM, Freedland KE, Stein PK, Skala JA, Hoffman P, Jaffe AS. Change in heart rate and heart rate variability during treatment for depression in patients with coronary heart disease. *Psychosom Med*. Oktober 2000;62(5):639–47.
148. Rechlin T. Herzfrequenzvariabilität in der Psychiatrie. *Klinische Neurophysiologie*. September 1998;29(3):179–85.
149. Owens MJ, Nemeroff CB. Role of serotonin in the pathophysiology of depression: focus on the serotonin transporter. *Clin Chem*. Februar 1994;40(2):288–95.
150. Kusumi I, Koyama T, Yamashita I. Serotonin-stimulated Ca²⁺ response is increased in the blood platelets of depressed patients. *Biol Psychiatry*. 1. August 1991;30(3):310–2.
151. Laghrissi-Thode F, Wagner WR, Pollock BG, Johnson PC, Finkel MS. Elevated platelet factor 4 and beta-thromboglobulin plasma levels in depressed patients with ischemic heart disease. *Biol Psychiatry*. 15. August 1997;42(4):290–5.
152. Albert CM, Hennekens CH, O'Donnell CJ, Ajani UA, Carey VJ, Willett WC, u. a. Fish consumption and risk of sudden cardiac death. *JAMA*. 7. Januar 1998;279(1):23–8.
153. Burr ML, Fehily AM, Gilbert JF, Rogers S, Holliday RM, Sweetnam PM, u. a. Effects of changes in fat, fish, and fibre intakes on death and myocardial reinfarction: diet and reinfarction trial (DART). *Lancet*. 30. September 1989;2(8666):757–61.
154. Gudbjarnason S, Benediktsdóttir VE, Skúladóttir G. Effects of n-3 polyunsaturated fatty acids on coronary heart disease. *Bibl Nutr Dieta*. 1989;(43):1–12.
155. Adams PB, Lawson S, Sanigorski A, Sinclair AJ. Arachidonic acid to eicosapentaenoic acid ratio in blood correlates positively with clinical symptoms of depression. *Lipids*. März 1996;31 Suppl:S157-161.
156. Maes M, Smith R, Christophe A, Cosyns P, Desnyder R, Meltzer H. Fatty acid composition in major depression: decreased omega 3 fractions in cholesteryl esters and increased C20: 4 omega 6/C20:5 omega 3 ratio in cholesteryl esters and phospholipids. *J Affect Disord*. 26. April 1996;38(1):35–46.
157. Stoll AL, Severus WE, Freeman MP, Rueter S, Zboyan HA, Diamond E, u. a. Omega 3 fatty acids in bipolar disorder: a preliminary double-blind, placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry*. Mai 1999;56(5):407–12.
158. Nasrallah HA. Atypical antipsychotic-induced metabolic side effects: insights from receptor-binding profiles. *Mol Psychiatry*. Januar 2008;13(1):27–35.
159. Scheen AJ, De Hert MA. Abnormal glucose metabolism in patients treated with antipsychotics. *Diabetes Metab*. Juni 2007;33(3):169–75.

160. Mangge H, Stelzer I, Reininghaus EZ, Weghuber D, Postolache TT, Fuchs D. Disturbed tryptophan metabolism in cardiovascular disease. *Curr Med Chem*. Juni 2014;21(17):1931–7.
161. Fuchs D, Hausen A, Reibnegger G, Werner ER, Werner-Felmayer G, Dierich MP, u. a. Immune activation and the anaemia associated with chronic inflammatory disorders. *Eur J Haematol*. Februar 1991;46(2):65–70.
162. Leshem-Rubinow E, Steinvil A, Rogowski O, Zeltser D, Berliner S, Weitzman D, u. a. Hemoglobin nonrecovery following acute myocardial infarction is a biomarker of poor outcome: a retrospective database study. *Int J Cardiol*. 20. November 2013;169(5):349–53.
163. Capuron L, Schroecksnadel S, Féart C, Aubert A, Higuieret D, Barberger-Gateau P, u. a. Chronic low-grade inflammation in elderly persons is associated with altered tryptophan and tyrosine metabolism: role in neuropsychiatric symptoms. *Biol Psychiatry*. 15. Juli 2011;70(2):175–82.
164. Pertovaara M, Raitala A, Juonala M, Lehtimäki T, Huhtala H, Oja SS, u. a. Indoleamine 2,3-dioxygenase enzyme activity correlates with risk factors for atherosclerosis: the Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Clin Exp Immunol*. April 2007;148(1):106–11.
165. Schroecksnadel K, Winkler C, Wirleitner B, Schennach H, Fuchs D. Aspirin down-regulates tryptophan degradation in stimulated human peripheral blood mononuclear cells in vitro. *Clin Exp Immunol*. April 2005;140(1):41–5.
166. Neurauter G, Wirleitner B, Laich A, Schennach H, Weiss G, Fuchs D. Atorvastatin suppresses interferon-gamma -induced neopterin formation and tryptophan degradation in human peripheral blood mononuclear cells and in monocytic cell lines. *Clin Exp Immunol*. Februar 2003;131(2):264–7.
167. Beck-Depressions-Inventar [Internet]. DocCheck Flexikon; 2018. Verfügbar unter: <http://flexikon.doccheck.com/de/Beck-Depressions-Inventar>
168. Beck Depression Inventory [Internet]. Psych Congress; Verfügbar unter: <https://www.psychcongress.com/saundras-corner/scales-screenersdepression/beck-depression-inventory-ii-bdi-ii>
169. ÖGE - Österreichische Gesellschaft für Ernährung. Übergewicht und Adipositas [Internet]. 2014. Verfügbar unter: <https://www.oege.at/index.php/bildung-information/diaetetik/erkrankungen/1813-uebergewicht-adipositas>
170. Berg, Prof. Dr. med. Aloys, Bischoff, Prof. Dr. med. Stephan C., Colombo-Benkmann, Prof. Dr. med. Mario, MHBA, Ellrott, PD Dr. Thomas, Hauner, Prof. Dr. med. Hans, u. a. Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur „Prävention und Therapie der Adipositas“. Version 2.0 [Internet]. Deutsche Adipositas-Gesellschaft (DAG) e.V., Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG), Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin (DGEM) e.V. (Hrsg.); 2014. Verfügbar unter: <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/050-001.html>

171. World Health Organization, Herausgeber. Obesity: preventing and managing the global epidemic: report of a WHO consultation. Geneva: World Health Organization; 2000. 253 S. (WHO technical report series).
172. BMI Definition - Einteilung in Gewichtsklassen - Folgen eines erhöhten BMI-Wertes [Internet]. Österreichische Gesellschaft für Ernährung; Verfügbar unter: <https://www.oerge.at/index.php/bildung-information/ernaehrung-von-a-z/1757-bmi>
173. ÖGH. Arterielle Hypertonie 2013: Empfehlungen der ÖGH [Internet]. Österreichische Gesellschaft für Hypertonie; 2013. Verfügbar unter: https://www.hochdruckliga.at/media/Pdfs/Guidelines_2013.pdf
174. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, u. a. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *European Heart Journal*. 14. Oktober 2016;37(39):2999–3058.
175. Hämoglobin A1c (HbA1c) [Internet]. Öffentliches Gesundheitsportal Österreich; Verfügbar unter: <https://www.gesundheit.gv.at/labor/laborwerte/organe-stoffwechsel/hba1c>
176. Butcher JN, Mineka S, Hooley JM, Plata G, Schleider K. *Klinische Psychologie*. 13., aktualisierte Aufl. [der amerikan. Ausg.]. München: Pearson Studium; 2009. 950 S. (PS - Psychologie).
177. Deutsches Ärzteblatt. Herz-Kreislauf-Erkrankungen verursachen die höchsten Ausgaben. Verfügbar unter: <https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/80604/Herz-Kreislauf-Erkrankungen-verursachen-die-hoechsten-Ausgaben>
178. Frasure-Smith N, Lespérance F, Gravel G, Masson A, Juneau M, Talajic M, u. a. Social support, depression, and mortality during the first year after myocardial infarction. *Circulation*. 25. April 2000;101(16):1919–24.
179. Gonzalez MB, Snyderman TB, Colket JT, Arias RM, Jiang JW, O'Connor CM, u. a. Depression in patients with coronary artery disease. *Depression*. 1996;4(2):57–62.
180. Schleifer SJ, Macari-Hinson MM, Coyle DA, Slater WR, Kahn M, Gorlin R, u. a. The nature and course of depression following myocardial infarction. *Arch Intern Med*. August 1989;149(8):1785–9.
181. Baulmann J, Nürnberger J, Slany J, Schmieder R, Schmidt-Trucksäss A, Baumgart D, u. a. Arterielle Gefäßsteifigkeit und Pulswellenanalyse. *DMW - Deutsche Medizinische Wochenschrift*. März 2010;135(S 01):S4–14.
182. Boutouyrie P, Tropeano AI, Asmar R, Gautier I, Benetos A, Lacolley P, u. a. Aortic Stiffness Is an Independent Predictor of Primary Coronary Events in Hypertensive Patients: A Longitudinal Study. *Hypertension*. 1. Januar 2002;39(1):10–5.
183. J. Baulmann, C.-P. Herzberg, T. Störk. Die Renaissance von Pulswellen - geschwindigkeit, Augmentation und zentralem Aortendruck als Determinanten des kardiovaskulären Risikos. *Med Welt*. (2013 (Vol. 64): Heft 1 2013):30–3.

184. WHO. 5. Population nutrient intake goals for preventing diet-related chronic diseases [Internet]. World Health Organization; Verfügbar unter: http://www.who.int/nutrition/topics/5_population_nutrient/en/index5.html
185. Body-Mass-Index (BMI) nach WHO-Definition 1998. Statistik Austria; 2008.
186. Dunbar JA, Reddy P, Davis-Lameloise N, Philpot B, Laatikainen T, Kilkkinen A, u. a. Depression: An Important Comorbidity With Metabolic Syndrome in a General Population. *Diabetes Care*. 1. Dezember 2008;31(12):2368–73.
187. Dierker LC, Avenevoli S, Stolar M, Merikangas KR. Smoking and Depression: An Examination of Mechanisms of Comorbidity. *American Journal of Psychiatry*. Juni 2002;159(6):947–53.
188. Statistik Austria. Anteil der täglich Rauchenden ab 16 Jahren von 1972 bis 2014 in %. Statistik Austria; 2015.
189. Merrit ten Hope. Physical Activity, Motivation, and Depression in College students.
190. Oliffe JL, Phillips MJ. Men, depression and masculinities: A review and recommendations. *Journal of Men's Health*. September 2008;5(3):194–202.
191. Oliffe JL, Ogrodniczuk JS, Gordon SJ, Creighton G, Kelly MT, Black N, u. a. Stigma in Male Depression and Suicide: A Canadian Sex Comparison Study. *Community Ment Health J*. April 2016;52(3):302–10.
192. Van den Broeck K, Ketterer F, Remmen R, Vanmeerbeek M, Destoop M, Dom G. Why Collaborative Care for Depressed Patients is so Difficult: A Belgian Qualitative Study. *Int J Integr Care*. 21. Juni 2017;17(2):7.
193. de Rijk A, van Raak A, van der Made J. A new theoretical model for cooperation in public health settings: the RDIC model. *Qual Health Res*. Oktober 2007;17(8):1103–16.
194. Katon W, Unützer J, Wells K, Jones L. Collaborative depression care: history, evolution and ways to enhance dissemination and sustainability. *Gen Hosp Psychiatry*. Oktober 2010;32(5):456–64.
195. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation*. 17. Dezember 2002;106(25):3143–421.
196. Alberti KGMM, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome-a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabetic Medicine*. Mai 2006;23(5):469–80.
197. Lustman PJ, Clouse RE. Depression in diabetic patients. *Journal of Diabetes and its Complications*. März 2005;19(2):113–22.

198. Björntorp P. Visceral fat accumulation: the missing link between psychosocial factors and cardiovascular disease? *J Intern Med.* September 1991;230(3):195–201.
199. Björntorp P, Rosmond R. The metabolic syndrome--a neuroendocrine disorder? *Br J Nutr.* März 2000;83 Suppl 1:S49-57.
200. Vogelzangs N, Suthers K, Ferrucci L, Simonsick EM, Ble A, Schragger M, u. a. Hypercortisolemic depression is associated with the metabolic syndrome in late-life. *Psychoneuroendocrinology.* Februar 2007;32(2):151–9.
201. Xu H, Barnes GT, Yang Q, Tan G, Yang D, Chou CJ, u. a. Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance. *J Clin Invest.* Dezember 2003;112(12):1821–30.
202. Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Adipose expression of tumor necrosis factor- α : direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science.* 1. Januar 1993;259(5091):87–91.
203. Yudkin JS, Kumari M, Humphries SE, Mohamed-Ali V. Inflammation, obesity, stress and coronary heart disease: is interleukin-6 the link? *Atherosclerosis.* Februar 2000;148(2):209–14.
204. Reaven GM. Banting Lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. 1988. *Nutrition.* Januar 1997;13(1):65; discussion 64, 66.
205. Maes M, Smith R, Christophe A, Vandoolaeghe E, Van Gastel A, Neels H, u. a. Lower serum high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) in major depression and in depressed men with serious suicidal attempts: relationship with immune-inflammatory markers. *Acta Psychiatr Scand.* März 1997;95(3):212–21.
206. Yirmiya R, Pollak Y, Morag M, Reichenberg A, Barak O, Avitsur R, u. a. Illness, cytokines, and depression. *Ann N Y Acad Sci.* 2000;917:478–87.
207. Chrousos GP. The Hypothalamic–Pituitary–Adrenal Axis and Immune-Mediated Inflammation. Flier JS, Underhill LH, Herausgeber. *New England Journal of Medicine.* 18. Mai 1995;332(20):1351–63.
208. Fritzsche K, Sandholzer H, Brucks U, Cierpka M, Deter HC, Härter M, u. a. Psychosocial care by general practitioners--where are the problems? Results of a demonstration project on quality management in psychosocial primary care. *Int J Psychiatry Med.* 1999;29(4):395–409.
209. Bokan JA, Ries RK, Katon WJ. Tertiary gain and chronic pain. *Pain.* Juni 1981;10(3):331–5.
210. Newman RI, Painter JR, Seres JL. A therapeutic milieu for chronic pain patients. *J Human Stress.* Juni 1978;4(2):8–12.
211. Galper DI, Trivedi MH, Barlow CE, Dunn AL, Kampert JB. Inverse association between physical inactivity and mental health in men and women. *Med Sci Sports Exerc.* Januar 2006;38(1):173–8.

212. Goodwin RD. Association between physical activity and mental disorders among adults in the United States. *Prev Med.* Juni 2003;36(6):698–703.
213. Morris M, Steinberg H, Sykes EA, Salmon P. Effects of temporary withdrawal from regular running. *J Psychosom Res.* 1990;34(5):493–500.
214. Mutrie N. The relationship between physical activity and clinically defined depression. 2000. 46 S.
215. Ruuskanen JM, Ruoppila I. Physical activity and psychological well-being among people aged 65 to 84 years. *Age Ageing.* Juli 1995;24(4):292–6.
216. Stephens T. Physical activity and mental health in the United States and Canada: evidence from four population surveys. *Prev Med.* Januar 1988;17(1):35–47.
217. Steptoe A, Wardle J, Fuller R, Holte A, Justo J, Sanderman R, u. a. Leisure-time physical exercise: prevalence, attitudinal correlates, and behavioral correlates among young Europeans from 21 countries. *Prev Med.* Dezember 1997;26(6):845–54.
218. Åberg MAI, Waern M, Nyberg J, Pedersen NL, Bergh Y, Åberg ND, u. a. Cardiovascular fitness in males at age 18 and risk of serious depression in adulthood: Swedish prospective population-based study. *Br J Psychiatry.* November 2012;201(5):352–9.
219. Strawbridge WJ, Deleger S, Roberts RE, Kaplan GA. Physical activity reduces the risk of subsequent depression for older adults. *Am J Epidemiol.* 15. August 2002;156(4):328–34.
220. Taliaferro LA, Rienzo BA, Pigg RM, Miller MD, Dodd VJ. Associations between physical activity and reduced rates of hopelessness, depression, and suicidal behavior among college students. *J Am Coll Health.* Februar 2009;57(4):427–36.
221. Suija K, Timonen M, Suviola M, Jokelainen J, Järvelin M-R, Tammelin T. The association between physical fitness and depressive symptoms among young adults: results of the Northern Finland 1966 birth cohort study. *BMC Public Health.* 3. Juni 2013;13:535.
222. Deslandes A, Moraes H, Ferreira C, Veiga H, Silveira H, Mouta R, u. a. Exercise and Mental Health: Many Reasons to Move. *Neuropsychobiology.* 2009;59(4):191–8.
223. Russo-Neustadt A, Beard RC, Cotman CW. Exercise, antidepressant medications, and enhanced brain derived neurotrophic factor expression. *Neuropsychopharmacology.* November 1999;21(5):679–82.
224. Winter B, Breitenstein C, Mooren FC, Voelker K, Fobker M, Lechtermann A, u. a. High impact running improves learning. *Neurobiol Learn Mem.* Mai 2007;87(4):597–609.
225. van Praag H, Kempermann G, Gage FH. Running increases cell proliferation and neurogenesis in the adult mouse dentate gyrus. *Nat Neurosci.* März 1999;2(3):266–70.

226. Chalder M, Wiles NJ, Campbell J, Hollinghurst SP, Haase AM, Taylor AH, u. a. Facilitated physical activity as a treatment for depressed adults: randomised controlled trial. *BMJ*. 6. Juni 2012;344:e2758.
227. Song MR, Lee Y-S, Baek J-D, Miller M. Physical activity status in adults with depression in the National Health and Nutrition Examination Survey, 2005-2006. *Public Health Nurs*. Juni 2012;29(3):208–17.
228. Mata J, Thompson RJ, Jaeggi SM, Buschkuhl M, Jonides J, Gotlib IH. Walk on the bright side: Physical activity and affect in major depressive disorder. *Journal of Abnormal Psychology*. 2012;121(2):297–308.
229. Gerber M, Brand S, Herrmann C, Colledge F, Holsboer-Trachsler E, Pühse U. Increased objectively assessed vigorous-intensity exercise is associated with reduced stress, increased mental health and good objective and subjective sleep in young adults. *Physiol Behav*. August 2014;135:17–24.
230. Brunet J, Sabiston CM, Chaiton M, Barnett TA, O’Loughlin E, Low NCP, u. a. The association between past and current physical activity and depressive symptoms in young adults: a 10-year prospective study. *Ann Epidemiol*. Januar 2013;23(1):25–30.
231. Frederick, Christina M; Ryan, Richard M. Differences in Motivation for Sport and Exercise and Their Relations with Participation and Mental Health *Journal of Sport Behavior* [Internet]. 1993 [zitiert 16. Dezember 2017]. Verfügbar unter: <https://search.proquest.com/openview/2677173d3f38099164f9d6a4df9ffa4d/1?pq-origsite=gscholar&cbl=1819738>
232. Zuroff DC, Koestner R, Moskowitz DS, McBride C, Marshall M, Bagby MR. Autonomous motivation for therapy: A new common factor in brief treatments for depression. *Psychotherapy Research*. März 2007;17(2):137–47.
233. O’Neal, H. A., Dunn, A. L., & Martinsen, E. W. Depression and Exercise. *International Journal of Sport Psychology*, 31(2), 110-135.; 2000.
234. Krogh J, Saltin B, Gluud C, Nordentoft M. The DEMO trial: a randomized, parallel-group, observer-blinded clinical trial of strength versus aerobic versus relaxation training for patients with mild to moderate depression. *J Clin Psychiatry*. Juni 2009;70(6):790–800.
235. Roberts, D. The benefits of yoga: a brief summary of evidence-based yoga research. *Yoga Australia: Victoria, Australia*. 2013.
236. Naveen GH, Thirthalli J, Rao MG, Varambally S, Christopher R, Gangadhar BN. Positive therapeutic and neurotropic effects of yoga in depression: A comparative study. *Indian J Psychiatry*. Juli 2013;55(Suppl 3):S400-404.
237. Wang C, Bannuru R, Ramel J, Kupelnick B, Scott T, Schmid CH. Tai Chi on psychological well-being: systematic review and meta-analysis. *BMC Complement Altern Med*. 21. Mai 2010;10:23.

238. Silveira H, Moraes H, Oliveira N, Coutinho ESF, Laks J, Deslandes A. Physical exercise and clinically depressed patients: a systematic review and meta-analysis. *Neuropsychobiology*. 2013;67(2):61–8.
239. Staiano AE, Marker AM, Martin CK, Katzmarzyk PT. Physical activity, mental health, and weight gain in a longitudinal observational cohort of nonobese young adults. *Obesity (Silver Spring)*. September 2016;24(9):1969–75.
240. Statistics Canada. (2014). Table 102-0551 Suicides and suicide rate, by sex and by age group. CANSIM (database). Last updated January 28, 2014. [Internet]. Verfügbar unter: <http://www.statcan.gc.ca/tables-tableaux/sum-som/l01/cst01/hlth66a-eng.htm>
241. Livingston JD, Boyd JE. Correlates and consequences of internalized stigma for people living with mental illness: a systematic review and meta-analysis. *Soc Sci Med*. Dezember 2010;71(12):2150–61.
242. Vogel DL, Wade NG, Haake S. Measuring the self-stigma associated with seeking psychological help. *Journal of Counseling Psychology*. 2006;53(3):325–37.
243. Corrigan PW, Watson AC. Understanding the impact of stigma on people with mental illness. *World Psychiatry*. Februar 2002;1(1):16–20.
244. Cook TM, Wang J. Descriptive epidemiology of stigma against depression in a general population sample in Alberta. *BMC Psychiatry*. 19. April 2010;10:29.
245. Wang J, Adair C, Fick G, Lai D, Evans B, Perry BW, u. a. Depression literacy in Alberta: findings from a general population sample. *Can J Psychiatry*. Juli 2007;52(7):442–9.
246. Bosworth HB, Granger BB, Mendys P, Brindis R, Burkholder R, Czajkowski SM, u. a. Medication adherence: A call for action. *American Heart Journal*. September 2011;162(3):412–24.
247. Goldstein CM, Gathright EC, Garcia S. Relationship between depression and medication adherence in cardiovascular disease: the perfect challenge for the integrated care team. *Patient Prefer Adherence*. 2017;11:547–59.
248. Ho PM, Bryson CL, Rumsfeld JS. Medication Adherence: Its Importance in Cardiovascular Outcomes. *Circulation*. 16. Juni 2009;119(23):3028–35.
249. Gilberg K, Laouri M, Wade S, Isonaka S. Analysis of Medication Use Patterns: Apparent Overuse of Antibiotics and Underuse of Prescription Drugs for Asthma, Depression, and CHF. *Journal of Managed Care Pharmacy*. Mai 2003;9(3):232–7.
250. Sabaté E, World Health Organization, Herausgeber. Adherence to long-term therapies: evidence for action. Geneva: World Health Organization; 2003. 198 S.
251. Ansell BJ. Not Getting to Goal: The Clinical Costs of Noncompliance. *Journal of Managed Care Pharmacy*. Juli 2008;14(6 Supp B):9–15.

252. Annema C, Luttik M-L, Jaarsma T. Reasons for readmission in heart failure: Perspectives of patients, caregivers, cardiologists, and heart failure nurses. *Heart & Lung: The Journal of Acute and Critical Care*. September 2009;38(5):427–34.
253. Riegel B, Lee CS, Ratcliffe SJ, De Geest S, Potashnik S, Patey M, u. a. Predictors of Objectively Measured Medication Nonadherence in Adults With Heart Failure. *Circulation: Heart Failure*. 1. Juli 2012;5(4):430–6.
254. Cook P, Schmiege S, McClean M, Aagaard L, Kahook M. Practical and Analytic Issues in the Electronic Assessment of Adherence. *Western Journal of Nursing Research*. August 2012;34(5):598–620.
255. Wu J-R, Moser DK, Chung ML, Lennie TA. Objectively Measured, but Not Self-Reported, Medication Adherence Independently Predicts Event-Free Survival in Patients With Heart Failure. *Journal of Cardiac Failure*. April 2008;14(3):203–10.
256. Wu J-R, Moser DK, Chung ML, Lennie TA. Predictors of Medication Adherence Using a Multidimensional Adherence Model in Patients With Heart Failure. *Journal of Cardiac Failure*. September 2008;14(7):603–14.
257. Brown TM, Siu K, Walker D, Pladevall-Vila M, Sander S, Mordin M. Development of a Conceptual Model of Adherence to Oral Anticoagulants to Reduce Risk of Stroke in Patients with Atrial Fibrillation. *Journal of Managed Care Pharmacy*. Juni 2012;18(5):351–62.
258. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to Medication. *New England Journal of Medicine*. 4. August 2005;353(5):487–97.
259. Gehi A, Haas D, Pipkin S, Whooley MA. Depression and Medication Adherence in Outpatients With Coronary Heart Disease: Findings From the Heart and Soul Study. *Archives of Internal Medicine*. 28. November 2005;165(21):2508.
260. Stirratt MJ, Dunbar-Jacob J, Crane HM, Simoni JM, Czajkowski S, Hilliard ME, u. a. Self-report measures of medication adherence behavior: recommendations on optimal use. *Translational Behavioral Medicine*. Dezember 2015;5(4):470–82.
261. Straka RJ, Fish JT, Benson SR, Suh JT. Magnitude and nature of noncompliance with treatment using isosorbide dinitrate in patients with ischemic heart disease. *J Clin Pharmacol*. Juli 1996;36(7):587–94.
262. Carney RM, Freedland KE, Eisen SA, Rich MW, Jaffe AS. Major depression and medication adherence in elderly patients with coronary artery disease. *Health Psychol*. Januar 1995;14(1):88–90.
263. Rieckmann N, Gerin W, Kronish IM, Burg MM, Chaplin WF, Kong G, u. a. Course of Depressive Symptoms and Medication Adherence After Acute Coronary Syndromes. *Journal of the American College of Cardiology*. Dezember 2006;48(11):2218–22.
264. Mitchell AJ, Vaze A, Rao S. Clinical diagnosis of depression in primary care: a meta-analysis. *The Lancet*. August 2009;374(9690):609–19.

265. Brown RA, Lewinsohn PM, Seeley JR, Wagner EF. Cigarette smoking, major depression, and other psychiatric disorders among adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. Dezember 1996;35(12):1602–10.
266. Fergusson DM, Lynskey MT, Horwood LJ. Comorbidity between depressive disorders and nicotine dependence in a cohort of 16-year-olds. *Arch Gen Psychiatry*. November 1996;53(11):1043–7.
267. Breslau N, Kilbey MM, Andreski P. Nicotine dependence and major depression. New evidence from a prospective investigation. *Arch Gen Psychiatry*. Januar 1993;50(1):31–5.
268. Breslau N, Peterson EL, Schultz LR, Chilcoat HD, Andreski P. Major depression and stages of smoking. A longitudinal investigation. *Arch Gen Psychiatry*. Februar 1998;55(2):161–6.
269. Kandel DB, Johnson JG, Bird HR, Canino G, Goodman SH, Lahey BB, u. a. Psychiatric disorders associated with substance use among children and adolescents: findings from the Methods for the Epidemiology of Child and Adolescent Mental Disorders (MECA) Study. *J Abnorm Child Psychol*. April 1997;25(2):121–32.
270. Gilbert DG. Paradoxical tranquilizing and emotion-reducing effects of nicotine. *Psychol Bull*. Juli 1979;86(4):643–61.
271. Carmody TP. Affect regulation, nicotine addiction, and smoking cessation. *J Psychoactive Drugs*. September 1989;21(3):331–42.
272. Pomerleau OF, Pomerleau CS. Neuroregulators and the reinforcement of smoking: towards a biobehavioral explanation. *Neurosci Biobehav Rev*. 1984;8(4):503–13.
273. Henningfield JE, Miyasato K, Jasinski DR. Abuse liability and pharmacodynamic characteristics of intravenous and inhaled nicotine. *J Pharmacol Exp Ther*. Juli 1985;234(1):1–12.
274. Kendler KS, Neale MC, MacLean CJ, Heath AC, Eaves LJ, Kessler RC. Smoking and major depression. A causal analysis. *Arch Gen Psychiatry*. Januar 1993;50(1):36–43.
275. Breslau N, Kilbey M, Andreski P. Nicotine dependence, major depression, and anxiety in young adults. *Arch Gen Psychiatry*. Dezember 1991;48(12):1069–74.
276. Breslau N. Psychiatric comorbidity of smoking and nicotine dependence. *Behav Genet*. März 1995;25(2):95–101.
277. McKee SA, Maciejewski PK, Falba T, Mazure CM. Sex differences in the effects of stressful life events on changes in smoking status. *Addiction*. Juni 2003;98(6):847–55.
278. Husky MM, Mazure CM, Paliwal P, McKee SA. Gender differences in the comorbidity of smoking behavior and major depression. *Drug and Alcohol Dependence*. Januar 2008;93(1–2):176–9.

279. Brandon TH, Baker TB. The Smoking Consequences Questionnaire: The subjective expected utility of smoking in college students. *Psychological Assessment: A Journal of Consulting and Clinical Psychology*. 1991;3(3):484–91.
280. Livson N, Leino EV. Cigarette smoking motives: factorial structure and gender differences in a longitudinal study. *Int J Addict*. Juni 1988;23(6):535–44.
281. Murphy JM, Horton NJ, Monson RR, Laird NM, Sobol AM, Leighton AH. Cigarette Smoking in Relation to Depression: Historical Trends From the Stirling County Study. *American Journal of Psychiatry*. September 2003;160(9):1663–9.
282. Goldman LS, Nielsen NH, Champion HC. Awareness, diagnosis, and treatment of depression. *J Gen Intern Med*. September 1999;14(9):569–80.
283. Von Korff M, Katon W, Unützer J, Wells K, Wagner EH. Improving depression care: barriers, solutions, and research needs. *J Fam Pract*. Juni 2001;50(6):E1.
284. McDaniel JS, Musselman DL, Porter MR, Reed DA, Nemeroff CB. Depression in patients with cancer. Diagnosis, biology, and treatment. *Arch Gen Psychiatry*. Februar 1995;52(2):89–99.
285. Massie MJ, Holland JC. Depression and the cancer patient. *J Clin Psychiatry*. Juli 1990;51 Suppl:12-17-19.
286. Trijsburg RW, van Knippenberg FC, Rijpma SE. Effects of psychological treatment on cancer patients: a critical review. *Psychosom Med*. August 1992;54(4):489–517.
287. Nelson JC. Diagnosing and treating depression in the elderly. *J Clin Psychiatry*. 2001;62 Suppl 24:18–22.
288. Shah S, Harris M. A survey of general practitioner's confidence in their management of elderly patients. *Aust Fam Physician*. Januar 1997;26 Suppl 1:S12-17.
289. Luber MP, Hollenberg JP, Williams-Russo P, DiDomenico TN, Meyers BS, Alexopoulos GS, u. a. Diagnosis, treatment, comorbidity, and resource utilization of depressed patients in a general medical practice. *Int J Psychiatry Med*. 2000;30(1):1–13.
290. Unützer J, Simon G, Belin TR, Datt M, Katon W, Patrick D. Care for depression in HMO patients aged 65 and older. *J Am Geriatr Soc*. August 2000;48(8):871–8.
291. Lin EH, Katon WJ, Simon GE, Von Korff M, Bush TM, Walker EA, u. a. Low-intensity treatment of depression in primary care: is it problematic? *Gen Hosp Psychiatry*. April 2000;22(2):78–83.
292. Fernández A, Haro JM, Martínez-Alonso M, Demyttenaere K, Brugha TS, Autonell J, u. a. Treatment adequacy for anxiety and depressive disorders in six European countries. *Br J Psychiatry*. Februar 2007;190:172–3.
293. Alonso J, Angermeyer MC, Bernert S, Bruffaerts R, Brugha TS, Bryson H, u. a. Use of mental health services in Europe: results from the European Study of the

- Epidemiology of Mental Disorders (ESEMeD) project. *Acta Psychiatr Scand Suppl.* 2004;(420):47–54.
294. National Collaborating Centre for Mental Health (UK). Depression: The Treatment and Management of Depression in Adults (Updated Edition) [Internet]. Leicester (UK): British Psychological Society; 2010 [zitiert 16. Dezember 2017]. (National Institute for Health and Clinical Excellence: Guidance). Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK63748/>
 295. Hall P. Interprofessional teamwork: professional cultures as barriers. *J Interprof Care.* Mai 2005;19 Suppl 1:188–96.
 296. Blasinsky M, Goldman HH, Unützer J. Project IMPACT: a report on barriers and facilitators to sustainability. *Adm Policy Ment Health.* November 2006;33(6):718–29.
 297. Thota AB, Sipe TA, Byard GJ, Zometa CS, Hahn RA, McKnight-Eily LR, u. a. Collaborative care to improve the management of depressive disorders: a community guide systematic review and meta-analysis. *Am J Prev Med.* Mai 2012;42(5):525–38.
 298. King K, Christo J, Fletcher J, Machlin A, Nicholas A, Pirkis J. The sustainability of an Australian initiative designed to improve interdisciplinary collaboration in mental health care. *Int J Ment Health Syst.* 19. März 2013;7(1):10.
 299. Lester H. Shared care for people with mental illness: a GP’s perspective. *Advances in Psychiatric Treatment.* 1. März 2005;11(2):133–9.
 300. Lin EH, Von Korff M, Katon W, Bush T, Simon GE, Walker E, u. a. The role of the primary care physician in patients’ adherence to antidepressant therapy. *Med Care.* Januar 1995;33(1):67–74.
 301. Zajecka JM. Clinical issues in long-term treatment with antidepressants. *J Clin Psychiatry.* 2000;61 Suppl 2:20–5.
 302. Khawam EA, Laurencic G, Malone DA. Side effects of antidepressants: an overview. *Cleve Clin J Med.* April 2006;73(4):351–3, 356–61.
 303. Cohn JB, Wilcox C. A comparison of fluoxetine, imipramine, and placebo in patients with major depressive disorder. *J Clin Psychiatry.* März 1985;46(3 Pt 2):26–31.
 304. Dunbar GC, Cohn JB, Fabre LF, Feighner JP, Fieve RR, Mendels J, u. a. A comparison of paroxetine, imipramine and placebo in depressed out-patients. *Br J Psychiatry.* September 1991;159:394–8.
 305. Richelson E. Pharmacology of antidepressants. *Mayo Clin Proc.* Mai 2001;76(5):511–27.
 306. Richelson E. Interactions of antidepressants with neurotransmitter transporters and receptors and their clinical relevance. *J Clin Psychiatry.* 2003;64 Suppl 13:5–12.

307. Stahl SM. *Essential psychopharmacology: neuroscientific basis and practical application*. 2nd ed. Cambridge, UK ; New York, NY, USA: Cambridge University Press; 2000. 601 S.
308. Stahl SM. Basic psychopharmacology of antidepressants, part 1: Antidepressants have seven distinct mechanisms of action. *J Clin Psychiatry*. 1998;59 Suppl 4:5–14.
309. Nierenberg AA. The medical consequences of the selection of an antidepressant. *J Clin Psychiatry*. September 1992;53 Suppl:19–24.
310. Ramamurthy G, Trejo E, Faraone SV. Depression treatment in patients with coronary artery disease: a systematic review. *Prim Care Companion CNS Disord*. 2013;15(5).
311. Nezafati MH, Nezafati P, Amoueian S, Attaranzadeh A, Rahimi HR. Immunohistochemistry comparing endoscopic vein harvesting vs. open vein harvesting on saphenous vein endothelium. *Journal of Cardiothoracic Surgery* [Internet]. Dezember 2014 [zitiert 5. Dezember 2017];9(1). Verfügbar unter: <http://cardiothoracicsurgery.biomedcentral.com/articles/10.1186/1749-8090-9-101>
312. Lange-Asschenfeldt C, Lederbogen F. Antidepressive Therapie bei koronarer Herzkrankheit. *Der Nervenarzt*. Mai 2011;82(5):657–66.
313. Baumeister H, Hutter N, Bengel J. Psychological and pharmacological interventions for depression in patients with coronary artery disease. In: The Cochrane Collaboration, Herausgeber. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2011 [zitiert 5. Dezember 2017]. Verfügbar unter: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD008012.pub3>