

THE RELATIONSHIP BETWEEN DEPRESSION, ANXIETY AND HEART DISEASE - A PSYCHOSOMATIC CHALLENGE

DER ZUSAMMENHANG VON DEPRESSION, ANGST UND HERZERKRANKUNG - EINE PSYCHOSOMATISCHE HERAUSFORDERUNG

Hans-Peter Kapfhammer

Klinik für Psychiatrie, Medizinische Universität Graz, Graz, Austria

SUMMARY

Background: Depressive and cardiological disorders present a major comorbidity. Their manifold interrelations may be best analysed within a biopsychosocial model of disease.

Methods: A systematic research was done on empirical studies published during the last 15 years and dealing with epidemiological, etiopathogenetic and therapeutic dimensions of the comorbidity of depression, anxiety and heart disease.

Results: From an epidemiological perspective recurrent depressions are associated with a significantly increased risk of coronary heart disease. Depressive disorders play a major role in triggering critical cardiac events, e.g. myocardial infarction. The prevalence rates of depressive disorders in various cardiological conditions are significantly higher than the frequencies that can be expected in healthy general population. Depression shows a negative impact on the somatic morbidity and mortality during the further course of illness. Anxiety and posttraumatic stress disorders seem to be interrelated with cardiological conditions in quite a similar way, probably contributing even more negatively to critical and lethal cardiological events than depression. From an etiopathogenetic perspective some clusters of depressive symptoms seem to be linked to cardiotoxicity more closely than other, vital exhaustion, anhedonia, and hopelessness probably mediating a special risk. In any case, post-myocardial infarct depression that proves treatment-resistant indicates a negative prognosis of the prevailing cardiological condition. On a level of psychological and psychosocial constructs type-A personality, anger/hostility, type-D personality, and alexithymia have been explored regarding its proper pathogenetic role. Psychological and psychopathological variables have to be set into a context of psychosocial stressors on the one hand, and have to be simultaneously analysed with various underlying psycho- and neurobiological variables on the other. Above all, HPA- and sympathico-medullary dysfunctions, reduced heart rate variability, altered functions of thrombocytes, and increased proinflammatory processes have to be recognized as significantly contributing to the pathophysiology both of depression and of heart condition. Neurobiological aspects of anxiety and post-traumatic stress disorders must be interlinked with these underpinnings of depression. Differential effects on critical cardiological events must be supposed. From a therapeutic perspective several RCTs demonstrate that SSRIs may safely and efficiently treat depressive disorders in cardiological conditions, and may even improve the general somatic prognosis. Cognitive-behavioural psychotherapies have been empirically validated in treating depression and anxiety with cardiological patients. So far, however, a differential indication of psychopharmacological versus psychotherapeutic approaches has not been proved yet.

Conclusions: Depression and anxiety disorders in patients with heart disease paradigmatically define a psychosomatic-somatopsychic challenge to any health delivery system. A psychosomatic perspective may best be practised within a Consultation-Liaison psychiatric service that cooperates continuously and closely with cardiological departments and experts.

Key words: heart disease - depression - anxiety – posttraumatic stress disorder - epidemiology - psychological – neurobiological - treatment

ZUSAMMENFASSUNG

Hintergrund: Depressive Störungen und Herzerkrankungen sind auf vielfältige Weise miteinander verschränkt. Die Analyse ihres Zusammenhangs erfolgt vorteilhaft innerhalb eines biopsychosozialen Krankheitsmodells.

Methoden: In einer systematischen Recherche wurden in der wissenschaftlichen Literatur der letzten 15 Jahre Studien zu epidemiologischen, ätiopathogenetischen und therapeutischen Dimensionen der Komorbidität von Depression, Angst und Herzerkrankung analysiert und thematisch dargestellt.

Ergebnisse: In einer epidemiologischen Perspektive sind rezidivierende Depressionen im Langzeitverlauf mit einer Erhöhung des Risikos für koronare Herzerkrankungen verbunden. Depressionen spielen eine bedeutsame Rolle in der Auslösung kritischer kardialer Ereignisse wie z.B. Myokardinfarkt. Für diverse kardiale Erkrankungen liegt die Querschnittsprävalenz depressiver Störungen deutlich über der in der körperlich gesunden Allgemeinbevölkerung erwartbaren Rate. Depression trägt im weiteren kardialen Krankheitsverlauf zu einer signifikanten Erhöhung der somatischen Morbidität und Mortalität bei. Die analogen Zusammenhänge von Angst, posttraumatischer Belastungsstörung und Herzerkrankung bewegen sich in einem vergleichbaren Bereich. Möglicherweise spielt Angst pathogenetisch eine bedeutsamere Rolle hinsichtlich weiterer kardialer Komplikationen und letaler Ausgänge als Depression. In einer ätiopathogenetischen Perspektive sind vermutlich nicht alle symptomatologischen Dimensionen einer Depression von gleicher Relevanz hinsichtlich einer Kardiotoxizität. Vitale Erschöpfung, Anhedonie und Hoffnungslosigkeit scheinen mit einem besonderen Risiko assoziiert zu sein. Mit einer negativen kardialen Prognose verknüpft ist eine Postmyokardinfarkt-Depression, die sich als therapie-resistent erweist. Auf einer psychologischen Konstruktebene wurden Typ-A-Persönlichkeit, Ärger/Feindseligkeit, Typ-D-Persönlichkeit und Alexithymie erforscht. Psychologische und psychopathologische Variablen müssen einerseits in den Kontext psychosozialer Stressoren gestellt, andererseits zusammen mit

grundlegenden psycho- und neurobiologischen Variablen analysiert werden. Dysfunktionen der HPA-Achse und der sympathikomedullären Aktivität, reduzierte Herzratenvariabilität, veränderte Thrombozytenaktivität sowie erhöhte proinflammatorische Prozesse spielen eine bedeutsame pathophysiologische Rolle sowohl für die Depression als auch die kardiale Erkrankung. Neurobiologische Aspekte von Angst- und posttraumatischen Belastungsstörungen sind hiermit zu verbinden. Differenzielle Effekte müssen für kritische kardiale Ereignisse angenommen werden. In einer therapeutischen Perspektive liegen mehrere randomisierte und Placebo-kontrollierte Studien vor, die belegen, dass SSRI wirksam und sicher depressive Störungen bei kardiologischen Patienten behandeln können. Sie tragen möglicherweise auch zu einer günstigeren somatischen Prognose bei. Vor allem

kognitiv-behaviorale Psychotherapieverfahren besitzen eine Evidenzbasierung. Es ist derzeit nicht möglich, pharmako- und psychotherapeutische Ansätze hinsichtlich einer differenziellen Indikation zu bewerten.

Schlussfolgerungen. Depressive und Angststörungen bei kardialen Erkrankungen definieren paradigmatisch eine psychosomatisch-somatopsychische Herausforderung im medizinischen Versorgungssystem. Die pragmatische Umsetzung dieser psychosomatischen Perspektive geschieht vorteilhaft durch einen CL-psychiatrischen Dienst in enger Kooperation mit der Kardiologie.

Schlüsselwörter: Herzerkrankung - Depression - Angst - posttraumatische Belastungsstörung - Epidemiologie - psychologisch - neurobiologisch - Therapie

* * * * *

EINLEITUNG

Kardiovaskuläre Krankheiten zählen zu den häufigsten somatischen Erkrankungen in den Industrieländern. Sie sind führend in der jährlichen Mortalitätsinzidenz der Allgemeinbevölkerung. Sie verursachen einen Hauptanteil der im Gesundheitssystem anfallenden direkten und indirekten sozioökonomischen Kosten. Depressive und Angststörungen wiederum zählen zu den häufigsten psychischen Erkrankungen in der Allgemeinbevölkerung. Sie sind ebenfalls mit einer exzessiven „Burden of disease“ verknüpft. Ein Zusammentreffen beider Erkrankungen ist allein aus statistischer Wahrscheinlichkeit häufig. Die tatsächliche Komorbidität übersteigt jedoch bedeutsam diese statistisch erwartbare Koexistenz.

Ein enger Zusammenhang von Depression und koronarer Herzerkrankung (KHK) wird im Rahmen ganz unterschiedlich konzipierter Studien erkennbar (Jiang & Xiong 2011). Beobachtungen an psychiatrischen Stichproben, epidemiologische Untersuchungen in der Allgemeinbevölkerung mit und ohne Kontrolle von definierten Risikofaktoren hinsichtlich koronarer Herzerkrankungen sowie Follow-up-Studien an Patienten mit Herzerkrankungen unterstreichen einen signifikanten, aber komplex zu thematisierenden psychosomatisch-somato-psychischen Konnex. Eine Unterscheidung der prognostischen Wertigkeit von depressiven Symptomen bzw. Störungen hinsichtlich eines erhöhten KHK-Risikos in der Langzeitperspektive zum einen, der Assoziation depressiver Symptome bzw. Störungen bei KHK, nach Myokardinfarkt und deren Einfluss auf den weiteren somatischen Krankheitsverlauf zum anderen bildet einen Hauptfokus in den bisherigen Studien (Frasure-Smith & Lespérance 2010).

EPIDEMIOLOGISCHE PERSPEKTIVE

Eine Übersicht über die Prävalenzzahlen einer Major Depression bei herzkranken Patienten (koronare Herzkrankheit, akuter Myokardinfarkt, instabile Angina pectoris, Herzinsuffizienz, Zustand nach Bypass-

operation), wie sie in Studien mittels strukturierter klinischer Interviewtechnik eruiert wurden, zeigt in Querschnittsstudien eine durchschnittliche Prävalenzziffer zwischen 17 und 27% depressiver Komorbidität (Rudisch & Nemeroff 2003). Sie liegt damit in einem gut vergleichbaren Häufigkeitsbereich, wie sie auch für andere chronische somatische Erkrankungen immer wieder ermittelt wurde, und deutet damit eine deutlich höhere Depressionshäufigkeit als in der körperlich gesunden Allgemeinbevölkerung erwartbar an (Kapfhammer 2011a).

Depression bzw. Depressivität erhöht in Langzeituntersuchungen das Risiko für eine spätere koronare Herzerkrankung auch bei Kontrolle anderer, in der kardiologischen Forschung etablierter Risikofaktoren bedeutsam. Nicht alle prospektiv konzipierten Studien aber können diesen Zusammenhang bestätigen (Steptoe 2006a). Die Odds-Ratio liegt in der Mehrheit der Untersuchungen zwischen 1,5 und 2,7, wie mehrere Metaanalysen übereinstimmend festhalten (Nicholson et al. 2006, van der Kooy et al. 2007). Mehrere jüngere Langzeitstudien verdienen eine spezielle Beachtung.

Nurses' Health Study

In der Nurses' Health Study wurde der Zusammenhang von Depression einerseits und plötzlichem Herztod und kardialen Ereignissen andererseits bei Krankenschwestern ohne initiale klinische Anzeichen einer koronaren Herzkrankheit in Kohorten seit 1992, 1996 und 2000 analysiert, wobei mit 1996 und 2000 auch der Einsatz von Antidepressiva (>60%: Sertralin, Fluoxetin, Paroxetin, Citalopram) miterfasst wurde (Whang et al. 2009). Klinisch relevante Depression konnte als starker Prädiktor für KHK und speziell auch für plötzlichen Herztod bestätigt werden. In den Berechnungsmodellen ab 1996 stellte sich dieser Zusammenhang ebenfalls dar, war aber hauptsächlich mit dem Gebrauch von Antidepressiva assoziiert. Gerade dieser Aspekt eines möglichen Indikators der antidepressiven Medikation für eine schwerer wiegende Depression zum einen, eines nicht auszuschließenden eigenständigen negativen Einflusses der Antidepressiva selbst auf fatale kardiale

Risiken zum anderen stieß eine heftige Diskussion an (Carney & Friedland 2009a, Narayan & Stein 2009).

Women´s Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) Study

Die Women´s Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) Study kam zu sehr ähnlichen Zusammenhängen (Krantz et al. 2009, Linke et al. 2009). Die Debatte um den potenziellen Effekt von Antidepressiva auf negative kardiale Ereignisse war wiederum sehr kontrovers (Jolly & Langman 2009).

Women´s Health Initiative Study

Mit der Women´s Health Initiative Study wurde eine prospektive Kohorte von postmenopausalen Frauen (n=136.293) gebildet (Smoller et al. 2009). Bei Studieneintritt waren alle Frauen frei von Antidepressiva. Eine Subgruppe von Frauen erhielt im weiteren Verlauf Antidepressiva (n=5.496). Der Zusammenhang von Antidepressiva und kardialer Morbidität, Schlaganfallrisiko und Gesamtmortalität konnte für einen Follow up-Zeitraum von ca. 6 Jahren berechnet werden. Antidepressiva waren nicht mit einem erhöhten Risiko für koronare Herzkrankheit assoziiert. Allerdings bestand ein signifikant, wenngleich moderat erhöhtes Schlaganfallrisiko (Hazard ratio: 1.45) und darüber vermittelt auch ein erhöhtes Gesamtmortalitätsrisiko (HR: 1.32).

Finnische Kohortenstudie

Eine Finnische Kohortenstudie, in der 1997 und 2003 alle Patienten, die wegen eines Suizidversuchs stationär aufgenommen worden waren (n=15.390), konnte als eine sekundäre Outcome-Variable den Effekt von Fluoxetin und Citalopram auf kardiale Ereignisse für einen Follow up-Zeitraum von ca. 3½ Jahren analysieren (Tiihonen et al. 2006). Im Vergleich zu jenen Personen ohne antidepressive Medikation, stellte sich unter Fluoxetin und Citalopram eine Reduktion der Gesamtmortalität von 30-40% dar. Wenngleich dieser Aspekt nicht das primäre Studienziel betraf, war aus den Daten definitiv nicht eine Erhöhung der kardialen Morbidität und Mortalität durch Antidepressiva ableitbar (Glassman 2008).

Postmyokardinfarkt-Depression

Erleidet ein Patient einen Herzinfarkt und entwickelt hierauf eine depressive Symptomatik (Postmyokardinfarkt-Depression), dann ist hiermit im weiteren Krankheitsverlauf bei somatisch vergleichbarer Ausgangslage nicht nur ein höheres Risiko für einen Reinfarkt, sondern sogar ein Mortalitätsexzess verbunden. Die Odds-Ratio deutet ein bis zu 8-fach erhöhtes Risiko an (Lett et al. 2006). Das Ausmaß an klinischer Depression scheint nicht linear mit dem Grad der assoziierten Behinderung assoziiert zu sein, wie sie in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität des SF-36 gemessen werden kann. Koronarkranke Patienten mit Major vs. Minor Depression unterscheiden sich zwar signifikant von herzkranken Patienten ohne depressive

Symptome, aber nicht untereinander (Sullivan et al. 1999), d. h. bereits geringe Ausmaße einer depressiven Verstimmung gehen mit bedeutsamen Einbußen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei dieser Patientengruppe einher.

Bezogen auf die Outcome-Variable „kardiale Mortalität“ erhöht sich andererseits aber die Odds-Ratio bei herzkranken Patienten mit Major Depression im Vergleich zu denen mit Minor Depression um das 2-fache (Lespérance et al. 2002, Penninx et al. 2001, Carney et al. 2009, Martens et al. 2010). Dieser „Dosis-Wirkungs-Zusammenhang“ stellt sich nicht nur für Patienten nach Herzinfarkt dar, sondern gleichermaßen auch für Patienten mit Herzinsuffizienz, instabiler Angina pectoris oder nach Bypass-Operation (Seymour & Benning 2009).

Besteht vor einem Herzinfarkt eine Depression, dann zeichnet sich folgendes Muster von Risikofaktoren ab: jüngeres Alter, weibliches Geschlecht, soziale Isolation, positive Anamnese für Depression, Trennung von den Eltern während früherer Entwicklungsjahre und ausgeprägte soziale Schwierigkeiten. Bei einer Depression nach einem Herzinfarkt hingegen scheinen diese Risikofaktoren nicht vorzuliegen (Dickens et al. 2004). Hinsichtlich des Mortalitätsrisikos im weiteren Verlauf besitzen depressive Erstmanifestationen nach einem Herzinfarkt möglicherweise einen ungünstigeren Stellenwert als Exazerbationen von bereits zu vor bestehenden Depressionen (de Jonge et al. 2006).

Angststörungen

Wenngleich zum Einfluss sowohl von Angststörungen (Smoller et al. 2007, Katerndahl 2008, Rutledge et al. 2009, Janszky et al. 2010, Meyer et al. 2010, Vogelzangs et al. 2010, Watkins et al. 2010) als auch von PTSD (Cotter et al. 2006, Gander & von Kaenel 2006, Whitehead et al. 2006, Wiedemar et al. 2008, Abbas et al. 2009, Cohen et al. 2009, Korkeila et al. 2009, Kubzansky & Koenen 2009, Spitzer et al. 2009) auf die kardiale Morbidität und Mortalität bisher noch vergleichsweise weniger Studien als zur Depression vorliegen, so deutet sich doch ein ähnlich negativer, wenn nicht unter bestimmten Bedingungen ein sogar noch ungünstigerer Zusammenhang an.

ÄTIOPATHOGENETISCHE PERSPEKTIVE

Die bedeutsamen korrelativen Zusammenhänge von Depression und Angst einerseits, von kardialer Morbidität und Mortalität andererseits dürfen nicht vorschnell monokausal aufgelöst, sondern müssen in einem bisher noch wenig verstandenen multifaktoriellen Bedingungsgefüge näher untersucht werden (Glassman 2008; Frasure-Smith & Lespérance 2010). Dies gilt sowohl für psychosoziale als auch für neurobiologische Einflüsse. Depression ist wahrscheinlich mit einem höheren relativen Einzelrisiko für eine kardiale Herzerkrankung (depressive Stimmungslage: 1.49,

Major Depression: 2.69) als traditionelle Risikofaktoren (Alter: 1.05; Hypertonus-Stufe 2: 1.92; Rauchen: 1.71; Diabetes mellitus: 1.47; LDL >160mg/dL: 1.74; HDL <35 mg/dL: 1.46) assoziiert (Rugulies et al. 2002). Und doch verhält sich Depression als ein Cluster von unterschiedlichen Symptomen anders als diese traditionellen Risikofaktoren, die klinisch eindeutig identifiziert und objektiviert werden können. So ist es keineswegs klar, ob allen depressiven Symptomen in vergleichbarer Weise eine pathogenetische Bedeutsamkeit zugesprochen werden kann, ob differenzielle Risikomuster im Hinblick auf die langfristige Entwicklung einer kardialen Herzerkrankung einerseits, auf die Auslösung von kritischen Ereignissen bei schon bestehender kardialer Störung wie z.B. einem Myokardinfarkt andererseits vorliegen, oder ob wiederum direkt über unterschiedliche psycho- bzw. Neurobiologische Mechanismen und/oder indirekt über Verhaltenweisen vermittelte Effekte eine entscheidende Rolle spielen (Bass 2007).

Psychologische und psychosoziale Faktoren

In einer Perspektive von emotionalen Verstimmungen und Reaktionsstilen ist Depressivität/Depression zunächst in eine Reihe weiterer psychologischer Konstrukte zu stellen, die ein pathogenetisches Interesse in der Psychokardiologie erregt haben. Der von Friedman und Rosenman (1959) schon früh beschriebenen Typ-A Persönlichkeit mit den Merkmalen von hoher Kompetitivität, angespannter Ambitioniertheit, ständigem zeitlichem Druckgefühl, Ärgerlichkeit und Feindseligkeit wurde lange Zeit eine bedeutsame Prädiktionskraft für die Entwicklung einer koronaren Herzkrankheit zugeschrieben, in einem Umfang, wie dies derzeit auch für die Depression geschieht. In der weiteren empirischen Forschung zeigte sich, dass Personen mit Typ A-Persönlichkeit nach dem Eintritt eines kritischen Ereignisses wie z.B. Herzinfarkt aber entgegen der theoretischen Erwartung eher eine günstigere Langzeitprognose aufwiesen (Frasure-Smith & Lespérance 2010). Jene Komponente aus dem Typ A-Konstrukt, nämlich Ärger/Feindseligkeit, der aktuell forschungsmäßig noch die größte Prädiktionskraft zugesprochen wird, weist in einer metaanalytischen Bewertung nur mehr eine bescheidene allgemeine Effektstärke von 1.19 bei gesunden Personen, von 1.24 bei kardial erkrankten Patienten auf (Chida & Steptoe 2009). Bezüglich der Gefahr plötzlich auftretender Vorhoffarrhythmien, aber auch der Gesamt-Mortalität in der Langzeitentwicklung von Herzerkrankungen behält dieses Teilkonstrukt aber eine Relevanz bei (Davidson 2008).

In einer ähnlichen Größenordnung bewegen sich auch einige andere Konstrukte in einem möglichen pathogenetischen Einfluss auf eine somatische Krankheitsanfälligkeit im Allgemeinen, auf ein kardiales Erkrankungsrisiko im Speziellen. Hierunter sind insbesondere die Charakteristika der Typ-D-Persönlich-

keit mit der Kombination von innengerichteter, im Ausdruck blockierter negativer Affektivität und sozialer Hemmung (Hausteiner et al. 2010, Mols & Denollet 2010, Mols et al. 2010) oder aber die Alexithymie als einer kognitiv und verbal undifferenzierten Affektregulation (Tolmunen et al. 2010) anzuführen. Trotz gewisser Konstruktüberlappung üben Depression/Depressivität einerseits und Typ-D-Persönlichkeit einen eigenständigen und differenziellen Einfluss auf den Verlauf von kardialen Erkrankungen aus (Denollet et al. 2009).

Weitere Forschungsaktivitäten zielen darauf, jene psychopathologischen Aspekte eines depressiven Syndroms näher zu bestimmen, die entweder mit speziellen kardialen Risikoerhöhungen einhergehen, und/oder mit relevant erscheinenden pathophysiologischen Mechanismen assoziiert erscheinen (Kent & Shapiro 2009). Dies trifft etwa auf die vitale Erschöpfung, die Anhedonie oder die Hoffnungslosigkeit zu, die als Prädiktoren für kardiale Mortalität untersucht werden (Pedersen et al. 2007, Williams et al. 2010, Leroy et al. 2010). In den Follow up-Studien von Patienten mit Postmyokardinfarkt-Depression kommt den somatisch-affektiven Symptomen einer depressiven Verstimmtheit insgesamt eine deutlich höhere Prädiktionskraft im Hinblick auf das Mortalitätsrisiko im weiteren Verlauf zu als den kognitiv-affektiven Symptomen (de Jonge et al. 2007, Linke et al. 2009, Martens et al. 2010). Diese körperlichen Depressionssymptome wiesen in den bisherigen Behandlungsstudien mittels Antidepressiva aber eine starke Neigung zur Therapieresistenz auf (Carney & Freedland 2009b).

Forschungsprojekte, die den Zusammenhang psychosozialer, psychologischer oder psychopathologischer Variablen auf kardiale Erkrankungsrisiken oder spezielle Morbiditäts- und Mortalitätsereignisse bei bestehender kardialer Erkrankung thematisierten, haben mehrheitlich unidimensionale und globale psychometrische Konstrukte verwendet. Dieser methodische Ansatz erscheint im Hinblick auf die Lösung von zentralen pathogenetischen, aber auch therapeutischen Fragen nur wenig zielführend (Denollet & Pedersen 2009). Untersuchungen mit komplexem Konstrukt-design, die sowohl einen allgemeinen Distress, als auch Depression und Angst in einem Sample von Bypassoperierten Patienten mit koronarer Herzkrankheit erfassten, deckten differenzielle Effekte auf. So war Depressivität signifikant stärker mit einer schlechteren gesundheitsbezogenen Lebensqualität, das Ausmaß von Angst aber bedeutsamer mit akuten kardialen Ereignissen assoziiert (Tully et al. 2008, 2009). Angst scheint bei Zuständen nach Herzinfarkt insbesondere dann zur erhöhten Mortalität beizutragen, wenn eine reduzierte systolische Funktion des linken Ventrikels vorliegt (Meyer et al. 2010). Die mögliche differenzielle Pathogenität von klinisch relevanten Angstsymptomen für die Triggerung von akuten kardialen Zwischenfällen wird auch in einer Reihe von weiteren Untersuchungen unterstrichen (Chen et al. 2009, Martens et al. 2010, Roest et al. 2010).

Akuter psychologischer Stress in seiner Vermittlung über eine sympathikotone Hyperaktivität mag ein sowohl starken Angsteffekten als auch akuten belastenden Ereignissen zugrunde liegender Vermittlungsweg für die Auslösung akuter kardialer Ereignisse sein. Dies konnte eindrucksvoll für die akute Manifestation etwa des Takotsubo-Syndroms bzw. des „Syndroms des gebrochenen Herzens“ nach akuter emotionaler Bedrängnis oder traumatischer Exposition als auch für den rapiden Anstieg von Herzinfarkten bei sportlichen Großereignissen wie etwa nachgewiesen werden (Esler 2009, Steptoe & Brydon 2009).

Depressiv-ängstliche Affekte und Stimmungen einerseits, Persönlichkeitsmerkmale und Reaktionsstile als moderierende Dispositionen andererseits können in einem multifaktoriellen Bedingungsmodell nicht losgelöst von sozialen Einflüssen wie Arbeitsplatzcharakteristika, soziale Kontakte, verfügbare Unterstützungsressourcen, akute wie chronische Stressoren oder auch die Summation alltäglicher „daily hassles“ in ihrer pathogenetischen Wertigkeit für kardiales Erkrankungsrisiko, kardiale Morbidität und Mortalität betrachtet werden (Bass 2007, Skodova et al. 2008, Albus 2010, Figueredo 2010).

In einer orientierenden Bewertung kann empirisch kein Zweifel daran bestehen, dass psychosoziale, psychologische und psychopathologische (z.B. Depression, Angst, posttraumatische Belastungsstörung) Variablen sowohl zur allgemeinen Risikoerhöhung von kardiovaskulären Erkrankungen beitragen, ferner eine bedeutsame Rolle bei der Auslösung von kritischen somatischen Ereignissen wie z.B. einem Herzinfarkt spielen, als auch den weiteren Krankheitsverlauf negativ mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität beeinflussen können. Ungeklärt ist zurzeit noch, wie die diversen psychologischen Konstrukte auf einander zu beziehen und welche Einzelkomponenten in unterschiedlichen Abschnitten der Krankheitsentwicklung eine mögliche Pathogenität über eine interne Affektregulation und oder über spezielle Verhaltensstile entfalten. Ebenfalls noch ungenügend beachtet und in multifaktorielle Forschungsdesigns nur unzureichend eingebunden sind mit den psychologischen Einflussfaktoren korrelierte psycho- und neurobiologische Variablen, die in ihrer unmittelbaren Interaktion mit den pathophysiologischen Prozessen der jeweiligen Herzerkrankung zu analysieren wären (de Jonge et al. 2010; Hamer & Malan 2010). In einem weiteren Schritt ist anzuerkennen, dass psychosoziale und psychologische Risikoprofile für kardiale Erkrankungen sich vermutlich bei Frauen und Männern differenziell auswirken (Evangelista & McLaughlin 2009, Hayes 2009, Low et al. 2010).

Psycho- und neurobiologische Faktoren

Die in klinischen und epidemiologischen Studien nachgewiesene Relation von Depression und koronarer Herzerkrankung wird derzeit hinsichtlich zweier

Aspekte intensiv erforscht. Eine erste Forschungsstrategie zielt auf die Klärung von beiden Erkrankungen eventuell gemeinsam zugrunde liegenden genetischen Einflüssen. In einer groß angelegten populationsgestützten Zwillingsstudie fanden Kendler et al. (2009) eine nur mäßig erhöhte Odds Ratio von ca. 1.3 für die allgemeine Lebenszeitassoziation. Eine zeitabhängige Analyse deckte bei Einsetzen einer koronaren Herzkrankheit eine OR für eine gleichzeitige bzw. anhaltende Major Depression aber von 2.83 bzw. 1.75 auf. Der Beginn einer Major Depression wiederum erhöhte das Hazard Risiko für eine gleichzeitige oder anhaltende KHK auf 2.53 bzw. 1.17. Dieser Einfluss der Depression auf die KHK war in erster Linie als ein Akuteffekt zu verstehen. Bei Frauen schien die Komorbidität hauptsächlich auf gemeinsam geteilte genetische Effekte zurückzuführen zu sein, bei älteren Männern traten hingegen Umweltfaktoren in den Vordergrund, bei jüngeren Männern eher genetische Einflüsse. Erste, aber nicht klar replizierte molekulargenetische Befunde sprechen dafür, dass beispielsweise Polymorphismen des BDNF- oder des Serotonin-Transportergens eine signifikante Rolle in der gemeinsam geteilten genetischen Vulnerabilität spielen könnten (Otte et al. 2007, Bozzini et al. 2009).

Der Zusammenhang wirft insbesondere auch spannende Fragen nach potentiellen psychobiologischen Vermittlungsmechanismen auf. Die pathogenetische Diskussion wird auf hierbei auf ganz unterschiedlichen Ebenen geführt, die hier nur schematisch skizziert werden soll (Musselman et al. 1998, Skala et al. 2006, Kitzlerová & Anders 2007, Thayer & Lane 2007, 2009, Goldstein & Baillie 2008, Buccelletti et al. 2009, Carney & Freedland 2009c, Grippo & Johnson 2009, de Jonge et al. 2010, Hamer & Malan 2010, Huffman et al. 2010, Khan et al. 2010, Dao et al. 2010, Ladwig et al. 2011).

Dysregulation des Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinde (HPA-) Systems

Eine vermehrte Freisetzung von CRF, ACTH und schließlich Kortisol bei verringerter negativer Feedbackhemmung kennzeichnen neuroendokrinologisch klinische Zustände einer bedeutsamen depressiven Verstimmung. Dieser „Hyperkortisolismus“ bei progressiver Desensitivierung der HPA-Achse kann mit einer Reihe von Risikofaktoren verbunden sein, die von kardiologischer Relevanz sind. Hierzu zählen Hypercholesterinämie, Hypertriglyzeridämie, Hypertonus, atheroskleroseinduzierende Effekte wie Beschädigung der Gefäßendothelzellen und verzögerte Wundheilung.

Dysregulation der sympathikoadrenalen Achse

Bei Depressionen verstärkt sezerniertes CRF stimuliert auch die Zentren der autonomen-sympathischen Aktivität. Erhöhte Konzentrationen von Adrenalin und Noradrenalin sind die Folge. Andererseits bedingen wiederum auch kardiale Zustände einer koronaren Ischämie oder einer Herzinsuffizienz eine sympathiko-

adrenale Hyperaktivität. Katecholamine beeinflussen signifikant die Herzrate, die orthostatische Regulation und besitzen starke Effekte auf Gefäße und Thrombozytenfunktionen.

Verringerung der Herzratenvariabilität

Balancierte Fluktuationen der Herzrate kennzeichnen ein dynamisch-adaptives kardiovaskuläres System. Sie reflektieren ein fein abgestimmtes Zusammenspiel von sympathischem, parasympathischem und Renin-Angiotensin-System. Bei koronaren Herzerkrankungen kann die Herzratenvariabilität bedeutsam reduziert sein. Das relative Risiko eines plötzlichen Herztodes nach einem Myokardinfarkt ist bei verringerter Herzratenvariabilität signifikant erhöht. Eine Reduktion des Hochfrequenzbandes der Herzratenvariabilität, die einen verringerten parasympathischen Tonus reflektiert, wird häufig bei depressiven Patienten gefunden. Sie prädisponiert möglicherweise für ventrikuläre Arrhythmien und trägt sekundär vielleicht zur Exzessmortalität bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung und komorbider Depression bei.

Myokardiale Ischämie und ventrikuläre Instabilität als Reaktion auf Stressoren

Kammerflimmern ist sehr wahrscheinlich der zugrunde liegende Mechanismus für einen plötzlichen Herztod. Psychologischer Stress kann zu einer Senkung der Schwelle der Vulnerabilitätsperiode des Ventrikels führen. Die parasympathische Aktivität des Vagus übt hierbei einen antiarrhythmischen Effekt aus. Zwischen Stressreaktionen mit erhöhter sympathischer Aktivität und einer Major Depression existieren einige pathophysiologische Parallelen. Das Risiko eines plötzlichen Herztodes bei depressiven Patienten mit vorbestehendem Myokardinfarkt wird v. a. über vorzeitige ventrikuläre Kontraktionen (PVC) vermittelt, wobei der Interaktionseffekt von Depression und PVC entscheidend zu sein scheint.

Veränderungen der Thrombozytenrezeptoren und/oder -funktionen

Thrombozyten spielen eine zentrale Rolle in der Hämostase, Thrombosenbildung, Entwicklung der Atherosklerose und akuter Herzsyndrome. Sie interagieren mit subendothelialen Komponenten beschädigter Gefäße und den Gerinnungsfaktoren im Plasma, v. a. mit Thrombin. Auf Thrombozyten befinden sich zahlreiche adrenerge, serotonerge und dopaminerge Rezeptoren. Depressive Patienten zeigen eine verstärkte Thrombozytenaktivierung und -reaktionsfähigkeit. Bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung und Depression lassen sich erhöhte Konzentrationen von freigesetztem Plättchenfaktor 4 und β -Thromboglobulin nachweisen. Serotonin scheint maßgeblich an der Aktivierung und Sekretionsaktivität von Thrombozyten beteiligt zu sein.

Aktivierung des inflammatorischen Systems

Verschiedene psychische (z. B. Major Depression) und somatische (z. B. Myokardinfarkt) Stressoren

bewirken eine Aktivierung des inflammatorischen Reaktionssystems. Hierbei kommt es u. a. zu einer vermehrten Freisetzung von proinflammatorischen Zytokinen. Diese Immunaktivierung hat mehrere Konsequenzen. Zytokine wie z. B. Interleukin-1 und Interleukin 6 induzieren einen Krankheitszustand, der symptomatologisch einer Depression sehr ähnelt („sickness behavior“). Vermehrt im Serum gebildete Immunkomplexe lagern sich möglicherweise über Extravasation auch in umschriebenen Gehirnzentren der Regulation von Stimmung und Herzaktivität ab und führen hier zu Dysregulationen. Il-1 und Il-6 stimulieren ferner die HPA-Achse. Ein „Hyperkortisolismus“ sowie ein assoziierter erhöhter Tonus des sympathischen Nervensystems mit hieraus resultierender verringerter Herzratenvariabilität bedeuten ein wiederum ein Exzessrisiko für Reinfarkt und Mortalität nach vorherigem Myokardinfarkt. Proinflammatorische Zytokine wie Il-1 und Interferon- α induzieren das Enzym Indolamin-2,3-Dioxygenase, das Tryptophan verstärkt zu Kynuren- und Quinolinsäure konvertiert. Dies führt sekundär über eine Tryptophandepletion zu einer verringerten Serotoninsynthese im Gehirn. Aber auch erhöhte Quinolinkonzentrationen entfalten eine depressiogene Wirkung. Reduziertes Serotonin erleichtert sowohl das Auftreten von depressiven Symptomen als auch von Verschlussereignissen in Herzgefäßen über eine serotoninvermittelte Dysbalance in Thrombozytenaggregation, Fibrinolyse und Konstriktion der Koronararterien. Ferner sind Veränderungen im Metabolismus der Fettsäuren sowie in der Zusammensetzung der vielfach ungesättigten Fettsäuren (PUFA, z. B. reduzierte Omega-3-Fettsäuren) in der Phospholipidfraktion des Serums und in den Erythrozytenmembranen sowohl bei der Major Depression als auch bei ventrikulären Arrhythmien involviert. Omega-3-Fettsäuren senken z. B. signifikant das Risiko eines primären Herzstillstands und eines plötzlichen Herztodes vermutlich durch antiarrhythmische Eigenschaften. Sie reduzieren überdies die Aktivität von proinflammatorischen Zytokinen.

Mit der Darstellung wichtiger psycho- und neurobiologischer Vermittlungsmechanismen ist nicht impliziert, dass individuelle emotionale Reaktionsmuster von Patienten mit koronarer Herzerkrankung in der Entstehung depressiver Zustände sekundär wären (Levenson & Dwight 2000). Diese persönlichkeitsverankerten Reaktionsmodi sind aber stets auf allgemeinere psychosomatische Bindeglieder innerhalb eines biopsychosozialen Krankheitsmodells zu beziehen (Kapfhammer 2011b). Auch können mit einer depressiven Verstimmung assoziierte behaviorale Faktoren wie verstärkter Nikotinkonsum, Nichtbeachten von empfohlenen Diätveränderungen, Noncompliance hinsichtlich notwendiger Medikationen und rehabilitativer Maßnahmen indirekt zu einer Risikoerhöhung beitragen (Glazer et al. 2002, Wang et al. 2002). Und wiederum ist es sehr wahrscheinlich, dass die derzeit erforschten psychobiologischen Vermittlungswege in

den unterschiedlichen Abschnitten der Entwicklung zu einer kardialen Erkrankung bzw. beim Auftreten akuter kardialer Ereignisse eine differenzielle Rolle spielen (Glassman 2008).

In einer orientierenden Bewertung kann empirisch ebenfalls kein Zweifel daran bestehen, dass sich Psycho- und Neurobiologie sowohl einer klinisch relevanten Depression als auch einer Herzerkrankung in ihren chronischen wie auch klinisch kritischen Krankheitsstadien erheblich überlappen, ja geradezu auf einen gemeinsamen pathophysiologischen Kontext verweisen. Ungeklärt erscheint aber, welche Rolle einzelne pathophysiologische Teilprozesse in den unterschiedlichen Abschnitten der Erkrankung sowie bei akuten Komplikationen spielen. Diese Aspekte näher zu erkennen wäre von hoher klinisch-therapeutischer Relevanz, um beispielsweise jene Risikogruppe von depressiven Patienten mit KHK und Myokardinfarkt besser behandeln zu können, die bei mangelnder Therapieresponse vermutlich das höchste Mortalitätsrisiko tragen (Carney & Fredland 2009b, Brown et al. 2010, de Jonge et al. 2010).

Ein weiteres Forschungsdesiderat stellt dar, dass analoge Untersuchungen etwa zu Angststörungen oder PTSD zwar zu spannenden und neue Hypothesen generierenden Einzelbefunden geführt haben, aber mit jenen Erkenntnissen aus der schon intensiveren Depressionsforschung bisher noch weitgehend unkoordiniert durchgeführt worden sind (Shapiro 2011). In einer breiter angelegten Forschungsperspektive könnten sich bedeutsame pathophysiologische Effekte herauskristallisieren, die nicht nur den individuellen Krankheitsverlauf erhellen, sondern auch von grundlegender Therapierrelevanz sein könnten (Bankier et al. 2009, Hari et al. 2010, von Känel et al. 2010a, b, Zafar et al. 2010).

THERAPEUTISCHE PERSPEKTIVE

Unter empirischen Gesichtspunkten sind kontrollierte Studien sowohl zur psychotherapeutischen als auch zur pharmakologischen Behandlung depressiv-ängstlicher Störungen bei Patienten mit KHK und nach Myokardinfarkt durchgeführt worden. Untersucht wurden sowohl eine Wirksamkeit einer Therapie der psychopathologischen Symptome als auch Effekte auf den weiteren somatischen Krankheitsverlauf.

Psychotherapeutische Ansätze

Die empirische Untersuchung von störungsorientierten Psychotherapieverfahren bei Patienten mit Herzerkrankung und depressiver Störung steht erst am Anfang (Carney & Freedland 2011). Es lassen sich aus der vorliegenden Forschungsliteratur zwei Studien beispielhaft herausheben, die ENRICHD-Studie (Enhancing Recovery in Coronary Heart Disease study; Berkman et al. 2003) einerseits, die CREATE-Studie (Canadian Cardiac Randomized Evaluation of Anti-

depressant and Psychotherapy Efficacy trial; Lespérance et al. 2007) andererseits.

Die ENRICHD-Studie war multizentrisch angelegt und schloss 2481 Patienten ein, die nach einem Herzinfarkt depressiv verstimmt waren (Berkman et al. 2003). Die Studie war primär konzipiert, den Einfluss auf die Reinfarkt-Rate bzw. die Gesamtmortalität im weiteren Verlauf und nicht den Effekt auf die Depressivität zu überprüfen. Die Patienten wurden randomisiert entweder einer kognitiven Verhaltenstherapie (KVT) oder einer üblichen kardiologischen Behandlung zugeteilt. Die KVT schloss 11 individuelle Sitzungen über einen Zeitraum von 6 Monaten sowie auch die Möglichkeit einer Teilnahme an Gruppenpsychotherapie ein. Sie zielte auf eine Bearbeitung depressiogener kognitiver Dysfunktionen einerseits, auf eine Verbesserung der wahrgenommenen sozialen Unterstützung andererseits. Patienten mit einem hohen HAMD-Score (>24) bei Baseline oder einem initialen Nichtansprechen auf KVT nach 5 Wochen erhielten Sertralin. KVT war der Treatment-as-usual-Gruppe in der Reduktion der Depressivität statistisch signifikant, wenngleich klinisch nur mäßig überlegen (-10,1±7,8 vs. -8,4±7,7 HAMD-Scores). Der Einfluss auf die Variable „soziale Unterstützung“ war marginal. Im 29-Monat-Follow-up bestand hinsichtlich des reinfarktfreien Überlebens der primären Outcome-Variable aber kein signifikanter Unterschied. Die Autoren führten dieses enttäuschende Ergebnis auf den nur geringen Unterschied im Ausmaß der Outcome-Depressivität zwischen den beiden Gruppen zurück. Sekundäranalysen zeigten aber, dass bei jenen Patienten, die unabhängig von der Randomisierung Sertralin erhalten hatten (ca. 20%), die Mortalität um 40% reduziert war (Taylor et al. 2005). Diese Erfolg versprechenden Effekte müssen jedoch in einer primär hierfür zu konzipierenden Studie überprüft werden (Glassman 2005). Dies gilt auch für Überlegungen, welche Komponenten der KVT als Prädiktoren für die Reduktion der Depressivität, für die Steigerung der Patienten-Adherence und der Verbesserung von Kommunikationsskills gelten können (Cowan et al. 2008).

In die CREATE-Studie wurden 284 Patienten mit koronarer Herzkrankheit und Major Depression eingeschlossen (Lespérance et al. 2007). Es erfolgte eine zweifache Randomisierung zunächst in Interpersonale Psychotherapie und klinisches Management versus klinisches Management alleine, anschließend in Citalopram versus Placebo. Die Studie war in diesem 2 x 2-faktoriellen Parallelgruppendesign (CM + IPT + Citalopram; CM + IPT + Placebo; CM + Citalopram; CM + Placebo) auf 12 Wochen angelegt und hatte als primäre Outcome-Variable den Effekt auf die HAMD-Scores. Citalopram bewirkte gegenüber Placebo eine signifikant günstigere Reduktion der Depressions-Scores, eine signifikant höhere Responserate (52.5% vs. 40.1%) und Remissionsrate (35.9% vs. 22.5%). Allerdings war die Effektstärke von 0.33 für Citalopram insgesamt als mäßig einzustufen. Eine zusätzliche

Interpersonale Psychotherapie zum Clinical Management gegenüber Clinical Management alleine zeigte hingegen keinen signifikanten Unterschied.

Inwieweit psychotherapeutische Verfahren (Kognitive Verhaltenstherapie, KVT; supportives Stressmanagement, SSM) zu einer Remission depressiver Verstimmungen (Major Depression, Minor Depression; n=123) nach koronarer Bypass-Operation beitragen können, war Gegenstand einer 12-wöchigen, randomisierten, einfach verblindeten Studie (Freedland et al. 2009). Im Vergleich zu Treatment-as-usual erzielten beide Psychotherapieverfahren zum 3-Monatszeitpunkt signifikant höhere Remissionsraten (KVT: 71%, SSM: 57%, TAU: 33%), die sich auch im 9-Monats-Follo up analog darstellten (KVT: 73%, SSM: 57%; TAU: 35%). Die kognitive Verhaltenstherapie erzielte gegenüber TAU überlegene Verbesserungen in sekundären Outcomevariablen wie Depression, Angst, Hoffnungslosigkeit, Stress, Lebensqualität, das supportive Stressmanagement nur in einigen dieser Variablen.

Die bisher vorliegenden kontrollierten Studien, die ein psychotherapeutisches Verfahren (auch Stressmanagement-Training) bei koronarer Herzkrankheit inkludierten, zeigten nach einem Cochrane Review einen insgesamt diskreten positiven Effekt auf depressiv-ängstliche Syndrome (Evidenzgrad Ib). Sie vermochten jedoch keine nachweisbare Reduktion der kardialen Mortalität bewirken (Rees et al. 2004). Ein analog zu psychologischen Interventionen bei Patienten mit Herzinsuffizienz durchgeführtes systematisches Review konnte bisher keine randomisiert kontrollierte Studie auffinden (Lane et al. 2009).

Pharmakotherapeutische Ansätze

Sertralin Antidepressant Heart Attack Randomized Trial (SADHART) stellt eine herausragende psychopharmakologische Interventionsstudie bei Patienten nach Herzinfarkt oder instabiler Angina pectoris mit Depression dar (Glassman et al. 2002). SADHART wurde konzipiert, die Sicherheit und Wirksamkeit von Sertralin gegenüber Placebo unter dieser Indikationsstellung zu überprüfen. 369 Patienten wurden eingeschlossen. Sertralin erwies sich als sicher, allerdings als nur mäßig antidepressiv wirksam (CGI: statistisch signifikant; HAMD: n. s.). Statistisch signifikante Verbesserungen der Depressivität fanden sich bei jenen Patienten mit rezidivierender Major Depression. Die Komplikationsrate (Tod, Reinfarkt, Herzversagen, Schlaganfall, instabile Angina pectoris) war im Verlauf unter Sertralin deutlich niedriger als unter Placebo (14,5% vs. 22,4%). Der Unterschied konnte aber wegen einer Unterpowerung des Studiensamples keine statistische Signifikanz erlangen. In einem 7-Jahres Follow up konnten Daten zu 361 Patienten erhoben werden (Glassman et al. 2009). 20,9% der Patienten verstarben in diesem Zeitraum. Weder frühere rezidivierende Episoden einer Major Depression, noch Depressionen mit Beginn vor oder nach dem akuten

kardialen Ereignis waren mit dieser Langzeitmortalität assoziiert. Als entscheidende Variablen, die mit der Langzeitmortalität korreliert waren, kristallisierten sich die Schwere der Major Depression nach dem Herzinfarkt sowie das Nicht-Ansprechen auf Sertralin während der Studienbehandlungsphase heraus. Diese beiden klinischen Größen prognostizierten eine mehr als Verdoppelung der Langzeitmortalität. Ein bedeutsames positives Ansprechen auf Sertralin war wiederum signifikant mit einer höheren Compliance, die Medikation fortzuführen, verbunden, so dass beide Aspekte zusammengesehen werden mussten.

Weitere kontrollierte Untersuchungen mit Paroxetin vs. Nortriptylin (Roose et al. 1998), Fluoxetin vs. Placebo (Strik et al. 2000), Fluoxetin vs. Bupropion als aktiver Vergleichssubstanz (Roose et al. 1991), Citalopram vs. Placebo (Lespérance et al. 2007; ENRICH, s. oben) und Mirtazapin vs. Placebo (Honig et al. 2007; Myocardial Infarction and Depression Intervention Trial, MIND-IT) bei Patienten mit klinisch manifester Herzerkrankung zeigten eine signifikante Reduktion der depressiven Symptomatik ohne zusätzliche kardiale Gefährdung (Evidenzgrad Ia).

Die unter theoretischen Aspekten interessante Kombination von Sertralin und Omega-3-Fettsäuren vermochte in einer randomisierten und kontrollierten Studie die positiven Effekte einer Monotherapie mit Sertralin nicht zu steigern (Carney et al. 2009). Es ist derzeit nicht klar, ob die über eine antidepressive Wirksamkeit hinausreichenden pleiotropen Effekte von SSRI z.B. auf die rheologischen Eigenschaften des Blutes mit einer verringerten Tendenz zu Thrombozytenaggregation (Sertralin - Srebruanu et al. 2005; Citalopram - van Zyl et al. 2009) letztlich auch zu einer reduzierten Gesamtmortalität führen kann (Glassman 2008; Kuyper & Honig 2008). Eine rezente metaanalytische Bewertung unterstrich nochmals, dass SSRI wirksam depressive Symptome bei Patienten mit kardialen Erkrankungen behandeln und sich vermutlich günstig auf die somatische Langzeitprognose auswirken können (Pizzi et al. 2011).

SCHLUSSBEMERKUNGEN

Herzerkrankungen und assoziierte psychische Störungen definieren auf eine paradigmatische psychosomatisch-somatopsychische Herausforderung. Die Zusammenhänge sind nicht linear und noch weniger monokausal zu konzipieren. Die Analyse der Einflussfaktoren erfolgt vorteilhaft innerhalb eines biopsychosozialen Krankheitsmodells, das einerseits wichtige Vermittlungsmechanismen zwischen den einzelnen z.B. psychologischen und biologischen Untersuchungsebenen identifiziert und hierbei prinzipiell bidirektionale Wirkungsvektoren ins Auge fasst, andererseits auch eigendynamische Abläufe auf den einzelnen Untersuchungsebenen selbst anerkennt (Kapfhammer 2011b). Für das Verständnis der komplexen Zusammen-

hänge förderlich ist, psychische Störungen wie depressive, Angst- oder posttraumatische Störungen neben ihren psychologischen und psychopathologischen Dimensionen immer simultan auch als komplexe somatische Störungen zu begreifen, deren pathophysiologische Prozesse auf das Engste mit jenen kardialer Erkrankungen verschränkt sind.

In einer pragmatischen Perspektive ist es entscheidend, die epidemiologisch gut gesicherte hohe psychische und somatische Komorbidität als eine vorrangige diagnostische und therapeutische Aufgabe im jeweiligen medizinischen Versorgungskontext aufzunehmen. Dies setzt eine gezielte diagnostische Erfassung der psychischen Störungen bei kardiologischen Patienten voraus. Eine Orientierung mit bewährten Diagnoseinstrumenten erscheint zunächst sinnvoll (Janeway 2009, Vieweg et al. 2010). Ohne eine integrale Verfügbarkeit eines CL-psychiatrischen und -psychosomatischen Dienstes, der in enger Kooperation mit kardiologischen Abteilungen und Fachärzten steht und auch somatisch-medizinisch gut informiert ist, wären Screening-Maßnahmen alleine, ein fachspezifisch unkontrollierter Einsatz von Antidepressiva oder aber eine unreflektierte Überweisung an mit den somatischen Voraussetzungen eines Patienten nicht vertraute psychotherapeutische Institutionen und Kollegen wenig Erfolg versprechend, möglicherweise sogar auch schädlich. Es setzt nicht nur eine hohe klinische Expertise voraus, die aus der empirischen Literatur ableitbaren psychotherapeutischen Verfahren in den jeweiligen ärztlichen Versorgungssektoren gewinnbringend einzusetzen. Auch die sichere, individualisierte antidepressive Medikation verlangt einen hohen theoretischen Wissens- sowie praktischen Erfahrungsstand (Summer et al. 2010, Kapfhammer 2011a, c).

LITERATUR

1. Abbas CC, Schmid JP, Guler E, et al. Trajectory of posttraumatic stress disorder caused by myocardial infarction: a two-year follow-up study. *Int J Psychiatry Med* 2009; 39:359-376.
2. Albus C. Psychological and social factors in coronary heart disease. *Ann Med* 2010; 42:487-494.
3. Bankier B, Barajas J, Martinez-Rumayor A, Januzzi JL. Association between anxiety and C-reactive protein levels in stable coronary heart disease patients. *Psychosomatics* 50:347-353.
4. Bass C. Cardiorespiratory disorders. In: Lloyd GG, Guthrie E (eds) *Handbook of liaison psychiatry*. Cambridge University Press, Cambridge 2007; 365-389.
5. Berkman LF, Blumenthal J, Burg M, et al. Effects of treating depression and low perceived social support on clinical events after myocardial infarction: the Enhancing Recovery in Coronary Heart Disease Patients (ENRICH) Randomized Trial. *JAMA* 2003; 289:3106-3116.
6. Bozzini S, Gambelli P, Boiocchi C, et al. Coronary artery disease and depression: Possible role of brain-derived neurotrophic factor and serotonin transporter gene polymorphisms. *Int J Mol Med* 2009; 24:813-818.
7. Brown ADH, Barton DA, Lambert GW. Cardiovascular abnormalities in patients with major depressive disorder. Autonomic mechanisms and implications for treatment. *CNS Drugs* 2009; 23: 583-602.
8. Buccelletti E, Gilardi E, Scaini E, et al. Heart rate variability and myocardial infarction: systematic literature review and analysis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2009; 299-307.
9. Carney RM, Freedland KE, Miller GE, Jaffe AS. Depression as a risk factor for cardiac mortality and morbidity: A review of potential mechanisms. *J Psychosom Res* 2002; 53: 897-902.
10. Carney RM, Freedland KE, Rubin EH, et al. Omega-3 augmentation of sertraline in treatment of depression in patients with coronary heart disease: A randomized controlled trial. *JAMA* 2009; 302: 1651-1657.
11. Carney RM, Freedland KE. Depression and heart rate variability in patients with coronary heart disease. *Cleve Clin J Med* 2009c; 76 (suppl 2): S13-S17.
12. Carney RM, Freedland KE. Psychotherapies for depression in people with heart disease. In: Glassman A, Maj M, Sartorius N (eds) *Depression and heart disease*. Wiley-Blackwell, Oxford 2011; 145-168
13. Carney RM, Freedland KE. Treatment-resistant depression and mortality after acute coronary syndrome. *Am J Psychiatry* 2009b; 166: 410-417.
14. Carney RM, Freedland KE. Treatment-resistant depression and sudden cardiac death. *J Am Coll Cardiol* 2009a; 54: 958-959.
15. Carney RM, Freedland KE, Steinmeyer B, et al. Depression and five year survival following acute myocardial infarction: A prospective study. *J Affect Disord* 2008; 109: 133-138.
16. Chen H. Possible role of platelet GluR1 receptors in comorbid depression and cardiovascular disease. *Cardiovasc Psychiatry Neurol* 2009; 111: 424-728.
17. Chen YH, Tsai SY, Lee HC, Lin HC. Increased risk of acute myocardial infarction for patients with panic disorder: a nationwide population-based study. *Psychosom Med* 2009; 71: 798-804.
18. Chida Y, Steptoe A. The association of anger and hostility with future coronary heart disease: a meta-analytic review of prospective evidence. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 936-946.
19. Cohen BE, Marmar CR, Neylan TC. Posttraumatic stress disorder and health-related quality of life in patients with coronary heart disease: Findings from the heart and soul study. *Arch Gen Psychiatry* 2009; 66: 1214-1220.
20. Cotter G, Milo-Cotter O, Rubinstein D, Shemesh E. Posttraumatic stress disorder: A missed link between psychiatric and cardiovascular morbidity? *CNS Spectr* 2006; 11:129-136.
21. Cowan MJ, Freedland KE, Burg MM, et al. Predictors of treatment response for depression and inadequate social support - The ENRICH randomized controlled trial. *Psychother Psychosom* 2008; 77: 27-37.
22. Dao TK, Youssef NA, Gopaldas RR, et al. Autonomic cardiovascular dysregulation as a potential mechanism underlying depression and coronary artery bypass grafting surgery outcomes. *J Cardiothorac Surg* 2010; 5: 36.
23. Davidson KW. Emotional predictors and behavioral triggers of acute coronary syndrome. *Cleve Clin J Med* 2008; 75 (suppl 2): S15-S19.

24. de Jonge P, Kempen GIJM, Sanderman R, et al. Depressive symptoms in elderly patients after a somatic illness event. *Psychosomatics* 2006; 47: 33-42.
25. de Jonge P, Mangano D, Whooley MA. Differential association of cognitive and somatic depressive symptoms with heart rate variability in patients with stable coronary heart disease: findings from the Heart and Soul Study. *Psychosom Med* 2007; 69:735-739.
26. de Jonge P, Rosmalen JG, Kema IP, et al. Psychophysiological biomarkers explaining the association between depression and prognosis in coronary artery patients: A critical review of the literature. *Neurosci Biobehav Rev* 2010; 35:84-90.
27. Denollet J, de Jonge P, Kuyper A, et al. Depression and Type D personality represent different forms of distress in the Myocardial Infarction and Depression - Intervention Trial (MIND-IT). *Psychol Med* 2009; 39:749-756.
28. Denollet J, Pedersen SS. Anger, depression, and anxiety in cardiac patients: the complexity of individual differences in psychological risk. *Am Coll Cardiol* 2009; 53: 947-949.
29. Dickens CM, McGowan L, Percival C et al. Lack of a close confidant, but not depression, predicts further cardiac events after myocardial infarction. *Heart* 2004;90: 518-522
30. Dunn SL, Corser W, Stommel M, Holmes-Rovner M. Hopelessness and depression in the early recovery period after hospitalization for acute coronary syndrome. *J Cardiopulm Rehabil* 2006; 26:152-159
31. Esler M. Heart and mind: Psychogenic cardiovascular disease. *J Hypertension* 2009; 27:692-695.
32. Evangelista O, McLaughlin MA. Review of cardiovascular risk factors in women. *Gend Med* 2009; 6: 17-36.
33. Figueredo VM. The time has come for physicians to take notice: The impact of psychosocial stressors on the heart. *Am J Med* 2009; 122:704-712.
34. Frasure-Smith N, Lespérance F. Depression and cardiac risk: Present status and future directions. *Heart* 2010; 96:173-176.
35. Freedland KE, Skala JA, Carney RM, et al. Treatment of depression after coronary artery bypass surgery. A randomized controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 2009; 66: 387-396.
36. Friedman M, Rosenman RH. Association of specific overt behavior pattern with blood and cardiovascular findings; blood cholesterol level, blood clotting time, incidence of arcus senilis, and clinical coronary artery disease. *JAMA* 1959; 169: 1286-1296.
37. Gander ML, von Känel R. Myocardial infarction and post-traumatic stress disorder: Frequency, outcome, and atherosclerotic mechanisms. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2006; 13: 165-172.
38. Glassman A. Depression and cardiovascular disease. *Pharmacopsychiatry* 2008; 41: 221-225.
39. Glassman AH, Bigger JT Jr, Gaffney M. Psychiatric characteristics associated with long term mortality among 361 patients having an acute coronary syndrome and major depression: Seven-year follow-up of SADHART participants. *Arch Gen Psychiatry* 2009; 66: 1022-1029.
40. Glassman AH, O'Connor CM, Califf RM et al. for the Sertraline Antidepressant Heart Attack Randomized Trial (SADHART) Group. Sertraline treatment of major depression in patients with acute MI or unstable angina. *JAMA* 2002; 288: 701-709.
41. Glazer KM, Emery CF, Frid DJ, Banyasz RE. Psychological predictors of adherence and outcomes among patients in cardiac rehabilitation. *J Cardiopulm Rehabil* 2002; 22: 40-46.
42. Goldston K, Baillie AJ. Depression and coronary heart disease: A review of the epidemiological evidence, explanatory mechanisms and management approaches. *Clin Psychol Rev* 2008; 28: 288-306.
43. Grippio AJ, Johnson AK. Stress, depression and cardiovascular dysregulation: a review of neurobiological mechanisms and the integration of research from preclinical disease models. *Stress* 2009; 12: 1-21.
44. Hamer M, Malan L. Psychophysiological risk markers of cardiovascular disease. *Neurosci Biobehav Rev* 2010; 35: 76-83.
45. Hari R, Begre S, Schmid JP, et al. Change over time in posttraumatic stress caused by myocardial infarction and predicting variables. *J Psychosom Res* 2010; 69: 143-150.
46. Hausteiner C, Klupsch D, Emery R, et al. Clustering of negative affectivity and social inhibition in the community: Prevalence of type D personality as a cardiovascular risk marker. *Psychosom Med* 2010; 72: 163-171.
47. Hayes SN. Broken-hearted women: The complex relationship between depression and cardiovascular disease. *Womens Health* 2009; 5: 709-725.
48. Honig A, Kuyper AM, Schene AH, et al. Treatment of post-myocardial infarction depressive disorder: a randomized, placebo-controlled trial with mirtazapine. *Psychosom Med* 2007; 69: 606-613.
49. Huffman JC, Celano CM, Januzzi JL. The relationship between depression, anxiety and cardiovascular outcomes in patients with acute coronary syndromes. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2010; 6: 123-136.
50. Janeway D. An integrated approach to the diagnosis and treatment of anxiety within the practice of cardiology. *Cardiol Rev* 2009; 17: 36-43.
51. Janszky I, Ahnve S, Lundberg I, Hemmingsson T. Early onset depression, anxiety, and risk of subsequent coronary heart disease: 37-year follow-up of 49,321 young Swedish men. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56: 31-37.
52. Jiang W, Xiong GL. Epidemiology of the comorbidity between depression and heart disease. In: Glassman A, Maj M, Sartorius N (eds) *Depression and heart disease*. Wiley-Blackwell, Oxford 2011; 1-37.
53. Kapfhammer HP. Konsiliar- und Liaisonpsychiatrie. In: Möller HJ, Laux G, Kapfhammer HP (Hrsg) *Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie*. 4. Aufl. Springer Verlag, Berlin Heidelberg New York 2011 c; 1297-1318.
54. Kapfhammer HP. Psychische Störungen bei somatischen Krankheiten. In: Möller HJ, Laux G, Kapfhammer HP (Hrsg) *Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie*. 4. Aufl. Springer Verlag, Berlin Heidelberg New York, 2011 a; 1319-1405.
55. Kapfhammer HP. Psychosomatische Medizin - Einleitung und Übersicht. In: Möller HJ, Laux G, Kapfhammer HP (Hrsg) *Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie*. 4. Aufl. Springer Verlag, Berlin Heidelberg New York 2011 b; 1273-1296.
56. Katerndahl DA. The association between panic disorder and coronary artery disease among primary care patients presenting with chest pain: An updated literature review. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2008; 10:276-285.

57. Kendler KS, Gardner CO, Fiske A, Gatz M. Major depression and coronary artery disease in the Swedish Twin Registry. *Arch Gen Psychiatry* 2009; 66:857-863.
58. Kent LK, Shapiro PA. Depression and related psychological factors in heart disease. *Harv Rev Psychiatry* 2009; 17:377-388.
59. Khan FM, Kulaksizoglu B, Cilingiroglu M. Depression and coronary heart disease. *Curr Atheroscler Rep* 2010; 12: 105-109.
60. Kitzlerova E, Anders M. The role of some new factors in the pathophysiology of depression and cardiovascular disease: Overview of recent research. *Neuroendocrinol Lett* 2007; 28: 832-840.
61. Korkeila J, Vahtera J, Korkeila K, et al. Childhood adversities as predictors of incident coronary heart disease and cerebrovascular disease. *Heart* 2010; 96: 298-303.
62. Krantz DS, Whittaker KS, Francis JL, et al. Psychotropic medication use and risk of adverse cardiovascular events in women with suspected coronary artery disease: Outcome from the Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) study. *Heart* 2009; 95: 1901-1906.
63. Kubzansky LD, Koenen KC. Is posttraumatic stress disorder related to development of heart disease? An update. *Clece Clin J Med* 2009; 76 (suppl 2): S60-S65.
64. Kuyper AMG, Honig A. Treatment of post-myocardial infarction depressive disorder. *Expert Rev Neurother* 2008; 8: 1115-1123.
65. Ladwig KH, Emery RT, Häfner S, Lacruz ME. Depression. Ein nach wie vor unterschätztes Risiko für die Entwicklung und Progression der koronaren Herzerkrankung. *Bundesgesundheitsbl* 2011; 54: 59-65.
66. Lane DA, Chong AY, Lip GYH. Psychological interventions for depression in heart failure (Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 1: CD003329.
67. Leroy M, Loas G, Perez-Diaz F. Anhedonia as predictor of clinical events after acute coronary syndromes: A 3-year prospective study. *Compr Psychiatry* 2010; 51: 8-14.
68. Lespérance F, Frasere-Smith N, Koszycki D, et al. Effects of citalopram and interpersonal psychotherapy on depression in patients with coronary artery disease: the Canadian Cardiac Randomized Evaluation of Antidepressant and Psychotherapy Efficacy (CREATE) trial. *JAMA* 2007; 297: 367-379.
69. Lesperance F, Frasere-Smith N, Talajic M, Bourassa MG. Five-year risk of cardiac mortality in relation to initial severity and one-year changes in depression symptoms after myocardial infarction. *Circulation* 2002; 108: 1049-1053.
70. Lett HS, Sherwood A, Watkins L, Blumenthal JA. Depression and prognosis in cardiac patients. In: Steptoe A (ed) *Depression and physical illness*. Cambridge University Press, Cambridge 2006; 87-108.
71. Levenson JL, Dwight M. Cardiology. In: Stoudemire A, Fogel BS, Greenberg DB (eds) *Psychiatric care of the medical patient*, 2nd edn. Oxford University Press, Oxford, New York 2000; 717-731.
72. Linke SE, Rutledge T, Johnson D, et al. Depressive symptom dimensions and cardiovascular prognosis among women with suspected myocardial ischemia. *Arch Gen Psychiatry* 2009; 66: 499-507.
73. Low CA, Thurston RC, Matthews KA. Psychosocial factors in the development of heart disease in women: Current research and future directions. *Psychosom Med* 2010; 72: 842-854.
74. Martens EJ, de Jonge P, Na B, Cohen BE, Lett H, Whooley MA. Scared to death? Generalized anxiety disorder and cardiovascular events in patients with stable coronary heart disease: The Heart and Soul Study. *Arch Gen Psychiatry* 2010; 67: 750-758.
75. Martens EJ, Hoen PW, Mittelhaeuser M, et al. Symptom dimensions of post-myocardial infarction depression, disease severity and cardiac prognosis. *Psychol Med* 2010; 40: 807-814.
76. Meyer T, Buss U, Herrmann-Lingen C. Role of cardiac disease severity in the predictive value of anxiety for all-cause mortality. *Psychosom Med* 2010; 72: 9-15.
77. Mols F, Denollet J. Type D personality among noncardiovascular patient populations: A systematic review. *Gen Hosp Psychiatry* 2010; 32: 66-72.
78. Mols F, Martens EJ, Denollet J. Type D personality and depressive symptoms are independent predictors of impaired health status following acute myocardial infarction. *Heart* 2010; 96: 30-35.
79. Musselman DL, Evans DL, Nemeroff CB. The relationship of depression to cardiovascular disease. *Arch Gen Psychiatry* 1998; 55: 580-592.
80. Narayan SM, Stein MB. Do depression or antidepressants increase cardiovascular mortality? The absence of proof might be more important than the proof of absence. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 950-958.
81. Nicholson A, Kuper H, Hemingway H. Depression as an aetiological and prognostic factor in coronary heart disease: a meta-analysis of 6362 events among 146 538 participants in 54 observational studies. *Eur Heart J* 2006; 27: 2763-2774.
82. Otte C, McCaffery J, Ali S, Whooley MA. Association of serotonin transporter polymorphism (5-HTTLPR) with depression. Perceived stress, and norepinephrine in patients with coronary disease: The heart and Soul Study. *Am J Psychiatry* 2007; 164: 1379-1384.
83. Pedersen SS, Denollet J, Daemen J, et al. Fatigue, depressive symptoms, and hopelessness as predictors of adverse clinical events following percutaneous coronary intervention with paclitaxel-eluting stents. *J Psychosom Res* 2007; 62: 455-461.
84. Penninx BW, Beekman AT, Honig A et al. Depression and cardiac mortality: Results from a community-based longitudinal study. *Arch Gen Psychiatry* 2001; 58:221-227.
85. Pizzi C, Rutjes AWS, Costa GM, et al. Meta-analysis of selective serotonin reuptake inhibitors in patients with depression and coronary heart disease. *Am J Cardiol* 2011; 107:972-979.
86. Rees K, Bennett P, West R et al. Psychological interventions for coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; CD002902.
87. Roest AM, Martens EJ, Denollet J, de Jonge P. Prognostic association of anxiety postmyocardial infarction with mortality and new cardiac events: a meta-analysis. *Psychosom Med* 2010; 72:563-569.
88. Roose SP, Dalack GW, Glassman AH et al. Cardiovascular effects of bupropion in depressed patients with heart disease. *Am J Psychiatry* 1991; 148:512-516.
89. Roose SP, Laghrissi-Thode F, Kennedy JS et al. Comparison of paroxetine and nortriptyline in depressed

- patients with ischemic heart disease. *JAMA* 1998; 279: 287-291.
90. Rudisch B, Nemeroff CB. Epidemiology of comorbid coronary artery disease and depression. *Biol Psychiatry* 2003; 54: 227-240.
91. Rugulies R. Depression as a predictor for coronary heart disease. A review and meta-analysis. *Am J Prev Med* 2002; 23: 51-61.
92. Rutledge T, Linke SE, Krantz DS, et al. Comorbid depression and anxiety symptoms as predictors of cardiovascular events: Results from the NHLBI-sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) study. *Psychosom Med* 2009; 71: 958-964.
93. Seymour J, Benning TB. Depression, cardiac mortality and all-cause mortality. *Adv Psychiatr Treatment* 2009; 15: 107-113.
94. Shapiro PA. Heart disease. In: Levenson JL (ed) *Textbook of psychosomatic medicine. Psychiatric care of the medically ill*. 2nd ed. American Psychiatric Publishing, London, Washington 2011; 407-440.
95. Skala JA, Freedland KE, Carney RM. Coronary heart disease and depression: A review of recent mechanistic research. *Can J Psychiatry* 2006; 51: 738-745.
96. Skodova Z, Nagyova I, van Dijk JP, et al. Socioeconomic differences in psychosocial factors contributing to coronary heart disease: a review. *J Clin Psychol Med Settings* 2008; 15: 204-213.
97. Smoller JW, Allison M, Cochrane BB, et al. Antidepressant use and risk of incident cardiovascular morbidity and mortality among postmenopausal women in the Women's Health Initiative study. *Arch Intern Med* 2009; 169: 2128-2139.
98. Smoller JW, Pollack MH, Wassertheil-Smoller S, et al. Panic attacks and risk of incident cardiovascular events among postmenopausal women in the Women's Health Initiative Observational Study. *Arch Gen Psychiatry* 2007; 64: 1153-1160.
99. Spitzer C, Barnow S, Völzke H, et al. Trauma, posttraumatic stress disorder, and physical illness: Findings from the general population. *Psychosom Med* 2009; 71: 1012-1017.
100. Srebruanu VL, Suckow RF, Cooper TB. Relationship between release of platelet/endothelial biomarkers and plasma levels of sertraline and N-desmethylsertraline in acute coronary syndrome patients receiving SSRI treatment for depression. *Am J Psychiatry* 2005; 162: 1165-1170.
101. Steptoe A, Brydon L. Emotional triggering of cardiac events. *Neurosci Biobehav Rev* 2009; 33: 63-70.
102. Steptoe A. Depression and the development of coronary heart disease. In: Steptoe A (ed) *Depression and physical illness*. Cambridge University Press, Cambridge 2006; 53-86.
103. Strik JJ, Honig A, Lousberg R et al. Efficacy and safety of fluoxetine in the treatment of patients with major depression after first myocardial infarction: Findings from a double-blind, placebo-controlled trial. *Psychosom Med* 2000; 62: 783-789.
104. Sullivan M, LaCroix A, Russo J et al. Depression in coronary heart disease. What is the appropriate diagnostic threshold? *Psychosomatics* 1999; 40: 286-292.
105. Summers KM, Martin KE, Watson K. Impact and clinical management of depression in patients with coronary artery disease. *Pharmacotherapy* 2010; 30:304-322.
106. Taylor CB, Youngblood ME, Catellier D et al. Effects of antidepressant medication on morbidity and mortality in depressed patients after myocardial infarction. *Arch Gen Psychiatry* 2005; 62: 792-798.
107. Thayer JF, Lane RD. Claude Bernard and the heart-brain connection: Further elaboration of a model of visceral integration. *Neurosci Biobehav Rev* 2009; 33: 81-88.
108. Thayer JF, Lane RD. The role of vagal function in the risk for cardiovascular diseases and mortality. *Biol Psychology* 2007; 74: 224-242.
109. Tiihonen J, Lönnqvist J, Wahlbeck K, et al. Antidepressants and the risk of suicide, attempted suicide, and overall mortality in a nationwide cohort. *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63: 1358-1367.
110. Tolmunen T, Lehto SM, Heliste M, et al. Alexithymia is associated with increased cardiovascular mortality in middle-aged Finnish men. *Psychosom Med* 2010; 72: 187-191.
111. Tully PJ, Baker RA, Knight JL. Anxiety and depression as risk factors for mortality after coronary artery bypass surgery. *J Psychosom Res* 2008; 64: 285-290.
112. Tully PJ, Baker RA, Turnbull DA, et al. Negative emotions and quality of life six months after cardiac surgery: the dominant role of depression not anxiety symptoms. *J Behav Med* 2009; 32: 510-522.
113. van der Kooy K, van Hout H, Marwijk H, et al. Depression and the risk for cardiovascular diseases: Systematic review and meta-analysis. *Int J Geriatr Psychiatry* 2007; 22: 613-626.
114. van Zyl LT, Lespérance F, Frasure-Smith N, et al. Platelet and endothelial activity in comorbid major depression and coronary artery disease patients treated with citalopram: the Canadian Cardiac Randomized Evaluation of Antidepressant and Psychotherapy Efficacy Trial (CREATE) biomarker sub-study. *J Thromb Thrombolysis* 2009; 27: 48-56.
115. Vieweg WV, Hasnain M, Lesnefsky EJ, et al. Assessing the presence and severity of depression in subjects with comorbid coronary heart disease. *Am J Med* 2010; 123: 683-690.
116. Vogelzangs N, Seldenrijk A, Beekman AT, et al. Cardiovascular disease in person with depressive and anxiety disorders. *J Affect Disord* 2010; 125: 241-248.
117. Von Känel R, Begre S, Abbas CC, et al. Inflammatory biomarkers in patients with posttraumatic stress disorder caused by myocardial infarction and the role of depressive symptoms. *Neuroimmunomodulation* 2010 b; 17: 39-46.
118. Von Känel R, Schmid JP, Abbas CC, et al. Stress hormones in patients with posttraumatic stress disorder caused by myocardial infarction and role of comorbid depression. *J Affect Disord* 2010 a; 121: 73-79.
119. Wang L, van Belle G, Kukull WB, Larson EB. Predictors of functional change: A longitudinal study of nondemented people aged 65 and older. *J Am Geriatr Soc* 2002; 50:1525-1534.
120. Watkins LL, Blumenthal JA, Babyak MA, et al. Prospective association between phobic anxiety and cardiac mortality in individuals with coronary heart disease. *Psychosom Med* 2010; 72:664-671.
121. Whang W, Kubzansky LD, Kawachi I, et al. Depression and risk of sudden cardiac death and coronary heart disease in women. Results from the Nurses' Health Study. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53:950-958.

122. Whitehead D, Perkins-Porras L, Strike PC, Steptoe A. Post-traumatic stress disorder in cardiac patients: Predicting vulnerability from emotional responses during admission for acute coronary syndromes. *Heart* 2006; 92:1225-1229.
123. Wiedemar L, Schmid JP, Müller J et al. Prevalence and predictors of posttraumatic stress disorders in patients with acute myocardial infarction. *Heart Lung* 2008; 37:113-121.
124. Williams JE, Mosley TH Jr, Kop WJ, et al. Vital exhaustion as a risk factor for adverse cardiac events (from the Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) study). *Am J Cardiol* 2010; 105:1661-1665.
125. Zafar MU, Paz-Yepes M, Shimbo D, et al. Anxiety is a better predictor of platelet reactivity in coronary artery disease patients than depression. *Eur Heart J* 2010; 31:1573-1582.

Correspondence:

Univ. Prof. Dr. Dr. Hans-Peter Kapfhammer
Klinik für Psychiatrie, Medizinische Universität Graz
Auenbruggerplatz 31, A-8036 Graz, Austria
E-mail: Hans-peter.kapfhammer@klinikum-graz.at