

Depression und Herzinsuffizienz – eine fatale Kombination

Herzinsuffizienz schränkt den persönlichen Lebensspielraum ein, beeinträchtigt die Lebensqualität und verursacht hohe Behandlungskosten. Bei 20 bis 40 Prozent der Patienten findet sich zudem eine Depression. Wir wissen heute, dass diese Komorbidität das Mortalitätsrisiko erhöht. Mögliche Mediatoren umfassen biologische und verhaltensbezogene Faktoren. Sich wechselseitig beeinflussende Pathomechanismen, aber auch eine partiell gemeinsame genetische Disposition werden diskutiert. Wenig aufwendige Screeninginstrumente erleichtern in der Praxis die Diagnose. Eine Evidenz dafür, dass eine antidepressive Therapie bei herzinsuffizienten Patienten nicht nur die Depressivität, sondern auch Morbidität und Mortalität günstig beeinflusst, gibt es allerdings bis anhin nicht.

**DOMINIK BERLINER¹, STEFAN STÖRK²
UND CHRISTIANE E. ANGERMANN³**

Diagnose der Depression

Zur Diagnose einer depressiven Episode müssen nach der Internationalen Klassifikation der Krankheiten (ICD-10) wenigstens je zwei der in *Tabelle 1* genannten Haupt- und Zusatzsymptome vorliegen. Die Symptomatik muss über mindestens zwei Wochen an fast jedem Tag so ausgeprägt sein, dass sie die Bewältigung des Alltags erschwert. Das Vorliegen einer De-

pression wird allein anhand subjektiver Symptome festgestellt; ein biologischer Test zur Verifizierung der Diagnose existiert – wie auch bei anderen psychischen Störungen – nicht. Gerade Merkmale wie Müdigkeit, Energielosigkeit oder Appetitverlust sind allerdings auch klassische Symptome der Herzinsuffizienz, was im Einzelfall die Differenzialdiagnose schwierig macht. Standardisierte und validierte Fragebögen können hier als Hilfsmittel herangezogen werden.

Der schnell und einfach durchzuführende PHQ-2 (*Abbildung 1*), die Kurzform des aus 9 vom Patienten selbst auszufüllenden Fragen bestehenden Patient Health Questionnaire, hat sich zur Identifizierung und Abschätzung des Schweregrads von Depressionen als ausreichend erwiesen (6). Der Depressionsverdacht sollte durch ein strukturiertes klinisches Interview gesichert werden, wenn daran gedacht wird, eine spezifische Pharmakotherapie einzuleiten. Dieses sollte in der Regel von einem speziell geschulten Psychiater oder klinisch tätigen Psychologen durchgeführt werden.

Prävalenz der Depression: Normalbevölkerung versus Patienten mit Herzinsuffizienz

In Deutschland beträgt die Prävalenz für alle depressiven Störungen in der Allgemeinbevölkerung 10,7 Prozent (5). Bei Herzinsuffizienz ist sie, in Abhängigkeit vom Schweregrad, 2- bis 4-mal höher als bei somatisch gesunden Personen. In eigenen Untersuchungen an hospitalisierten herzinsuffizienten Patienten betrug sie 24 Prozent für eine schwere (major depression, PHQ-9-Score > 11) und 15 Prozent für eine leichte Depression (minor depression, PHQ-9-Score 9–11) (1). In einer

Merksätze

- Die Prävalenz der Depression bei Patienten mit Herzinsuffizienz ist 2- bis 4-mal so hoch wie in der Allgemeinbevölkerung.
- Die Mortalität der Herzinsuffizienz ist bei gleichzeitigem Vorliegen einer Depression erhöht.
- Es ist eine wechselseitige pathogenetische Beeinflussung für die Entstehung von Herzinsuffizienz und Depression anzunehmen, die genauen Mechanismen sind jedoch noch weitgehend ungesichert.

¹ Dr. med. Dominik Berliner, Arzt/Wissenschaftl. Mitarbeiter, Medizinische Klinik und Poliklinik I, Herz- und Kreislaufzentrum der Universität Würzburg, Klinikstrasse 6-8, D-97070 Würzburg

² PD Dr. med. Stefan Störk, Oberarzt, Medizinische Klinik und Poliklinik I, Herz- und Kreislaufzentrum der Universität Würzburg, Klinikstrasse 6-8, D-97070 Würzburg

³ Professor Dr. med. Christiane E. Angermann, Oberärztin/Leiterin des Schwerpunktes Kardiologie an der Poliklinik, Medizinische Klinik und Poliklinik I, Herz- und Kreislaufzentrum der Universität Würzburg, Klinikstrasse 6-8, D-97070 Würzburg

Tabelle 1: Symptome, die zur Diagnose einer depressiven Episode nach der Internationalen Klassifikation der Krankheiten (ICD-10) abgefragt werden müssen. Mindestens je zwei Haupt- und Zusatzsymptome müssen vorhanden sein.

Hauptsymptome

- depressive Stimmung
- Interesse- und/oder Freudlosigkeit
- Antriebsstörung und/oder Energieverlust

Zusatzsymptome

- Verlust von Selbstwertgefühl oder übertriebene Schuldgefühle
- Suizidgedanken
- Konzentrationsstörungen und Entscheidungsunfähigkeit
- psychomotorische Hemmung oder Unruhe
- Schlafstörungen
- Appetit- und Gewichtsverlust

Studie an ambulanten herzinsuffizienten Patienten jeder Ätiologie und jeden Schweregrads betragen diese Werte dagegen «nur» 13 und 17 Prozent (4).

Depression: Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen?

Körperlich gesunde, jedoch depressive Personen haben längerfristig ein etwa 2,5-fach erhöhtes Risiko, ein kardiovaskuläres Ereignis zu erleiden (8). Diese Assoziation legt nahe, dass Depression per se die Entstehung von Herzkrankheiten begünstigt. Wie genau dieses erhöhte Risiko vermittelt wird, ist nicht abschließend geklärt. Depression könnte zum Beispiel Verhaltensfaktoren wie Nikotinkonsum, körperliche Aktivität, Ernährung und medizinische Compliance und so das kardiovaskuläre Risiko ungünstig beeinflussen. Eine teilweise überlappende genetische Disposition für Herzkrankheiten und Depression und die mit Depression einhergehende autonome und immunologische Dysregulation sind ebenfalls bedeutsam. Ein erhöhter Sympathikotonus, gesteigerte Noradrenalinausschüttung und höhere Serum-Cortisol-Spiegel, wie sie bei Depressiven nachgewiesen werden, sind bekannte Mediatoren klassischer kardialer Risikofaktoren wie erhöhter Herzfrequenz, verminderter Frequenzvariabilität und Barorezeptoren-Empfindlichkeit sowie gesteigerter Stressre-

aktionen. Biologisch wichtig sind ferner erhöhte Spiegel inflammatorischer Marker im Serum depressiver Patienten, die zur Entwicklung und Progression von endothelialer Dysfunktion, Arteriosklerose, Gerinnungsanomalien und einer erhöhten Arrhythmiebereitschaft beitragen könnten. *Abbildung 2* illustriert dieses pathophysiologische Konzept.

Liegt bereits eine kardiovaskuläre Erkrankung vor, erhöht die Depression das Mortalitätsrisiko umso mehr, je hochgradiger die Depression ist. Für herzinsuffiziente Patienten zeigt dies beispielhaft eine Analyse von im Register des Würzburger Interdisziplinären Netzwerkes Herzinsuffizienz erhobenen Daten (*Abbildung 3*) (3).

Machen Herzerkrankungen depressiv?

Warum ist Depression bei Patienten mit Herzinsuffizienz oder auch nach akutem Myokardinfarkt um ein Mehrfaches häufiger als in der Normalbevölkerung? Nachvollziehbar ist, dass psychosoziale und somatische Belastungen durch die schwere chronische Erkrankung selbst und häufige notfallmässige Hospitalisierungen depressionsauslösende Faktoren darstellen. Für die Bedeutung dieser Faktoren spricht, dass nach Krankenhausentlassung wie auch in den Kontrollgruppen von Interventionsstudien zur Behandlung der Depression nach Myokardinfarkt hohe Spontanremissionsraten beobachtet werden. Eigene Daten legen aber auch eine enge Assoziation von Depression mit typischen Komorbiditäten der Herzinsuffizienz (Anämie, Niereninsuffizienz, Diabetes mellitus, COPD) sowie laborchemischen Indikatoren des progredienten Multiorganversagens (Leberstoffwechsel, Glukose- und Lipidmetabolismus) und der systemischen Inflammation nahe (1). Nach experimentellen Daten können erhöhte Zytokinpiegel im Plasma nicht nur bei Infektionen, sondern auch bei chronischen Krankheiten wie der Herzinsuffizienz zu vermehrter Zytokinbildung im Gehirn, Stressreaktionen und der Ausbildung depressiver Symptome führen (7).

Diese Beobachtungen sprechen wiederum dafür, dass die vielfältigen ungünstigen Effekte von Depression bei Herzkrankheiten zumindest teilweise auf komplexe bidirektionale Pathomechanismen zurückzuführen sind, und dass Herzerkrankungen wie zum Beispiel die Herzinsuffizienz selbst (Mit-)Auslöser von Depression sein können. Wie *Abbildung 4* verdeutlicht, besteht allerdings daneben auch die Möglichkeit einer primär

Wie oft fühlten Sie sich im Verlauf der letzten 2 Wochen durch folgende Beschwerden beeinträchtigt?	überhaupt nicht	an einzelnen Tagen	an mehr als der Hälfte der Tage	beinahe jeden Tag
	0	1	2	3
Wenig Interesse oder Freude an Ihren Tätigkeiten	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Niedergeschlagenheit, Schwermut oder Hoffnungslosigkeit	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Abbildung 1: Kurzform des Patient Health Questionnaire (PHQ-2), der sich zum Screening bei Verdacht auf depressive Störung eignet (6). 3 oder mehr Punkte unterstützen den Verdacht auf eine klinisch relevante Depression.

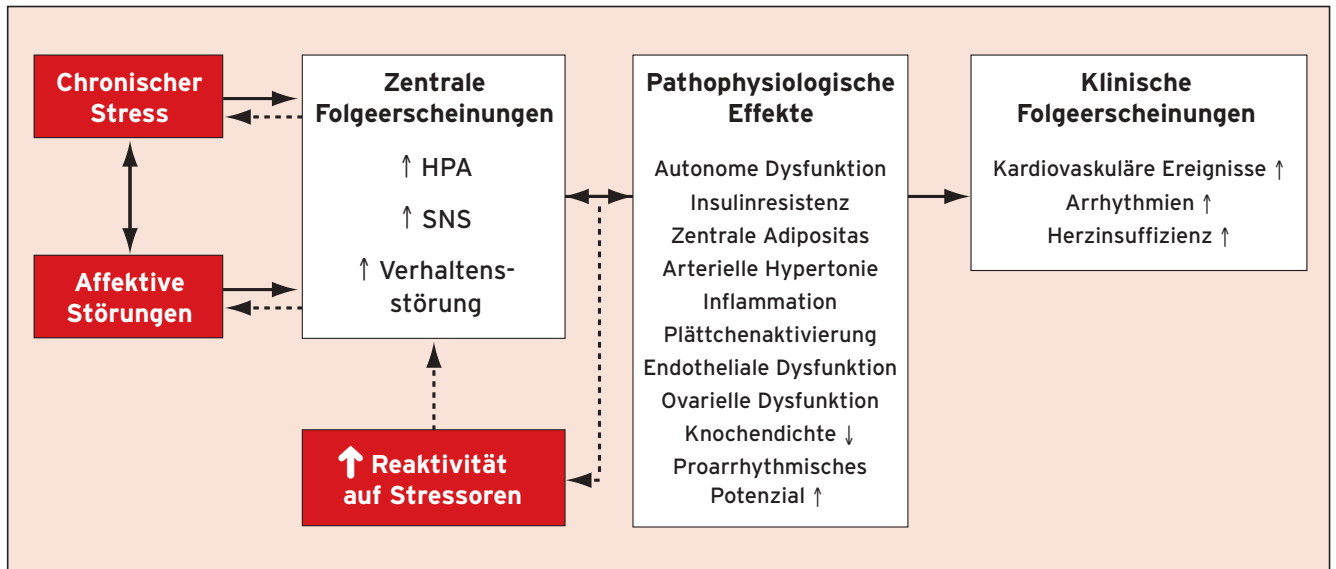


Abbildung 2: Mögliche pathophysiologische Zusammenhänge zwischen affektiven Störungen und chronischem psychosozialen Stress und kardiovaskulären Erkrankungen. HPA: Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse, SNS: sympathisches Nervensystem.

zufälligen Koinzidenz des Auftretens beider Gesundheitsstörungen, da sowohl die Herzinsuffizienz als auch die Depression zu den häufigsten Volkskrankheiten zählen. Dennoch ist anzunehmen, dass es auch in diesem Fall sekundär zu einer Interaktion beider Gesundheitsstörungen kommt.

Soll eine Depression bei Herzinsuffizienz therapiert werden?

Bis heute fehlt jede Evidenz dafür, dass eine spezifische Behandlung (Psychotherapie, selektive Serotoninwiederaufnahme-Hemmer [SSRI]) bei Herzkranken Morbidität und

Tabelle 2: Literaturübersicht über Studien zu Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen und Depression

(Literaturangabe und detailliertere Angaben zu diesen Studien in [2]).

Studie	Kollektiv	Therapiearme (Therapiedauer)	Ergebnis
SADHART	n = 369 Akutes Koronarsyndrom (71% männlich, 57 Jahre)	Sertralin versus Plazebo (6 Monate)	<ul style="list-style-type: none"> ■ Sicherheit ■ Antidepressive Wirksamkeit ■ Kein Effekt auf kardiale Funktion ■ Keine Verbesserung der Mortalität
ENRICHD	n = 2481 Post-Myokardinfarkt (66% männlich, 61 Jahre)	KVT +/- SSRI vs. Standardbetreuung (6 Monate)	<ul style="list-style-type: none"> ■ Antidepressive Wirksamkeit von KVT +/- SSRI ■ Kein Effekt auf Ereignisrate (Tod oder Reinfarkt)
CREATE	n = 284 Chronische KHK (75% männlich, 58 Jahre)	1) IPT + KM vs. nur KM 2) Citalopram vs. Plazebo (3 Monate)	<ul style="list-style-type: none"> ■ Antidepressive Wirksamkeit von SSRI + KM ■ Kein besserer Effekt von IPT gegenüber KM
MIND-IT	n = 331 Post-Myokardinfarkt (75% männlich, 58 Jahre)	Mirtazapin (1. Wahl) oder Citalopram vs. Plazebo (18 Monate)	<ul style="list-style-type: none"> ■ Keine Verbesserung der Depression oder der kardialen Prognose
SADHART-CHF	n = 469 Herzinsuffizienz und Major Depression (71% männlich, 63 Jahre)	Sertralin vs. Plazebo; gleichzeitige schwesternbasierte Betreuung in beiden Gruppen (3 Monate)	<ul style="list-style-type: none"> ■ Besserung der Depression in beiden Gruppen ■ Kein Effekt auf Ereignisrate (kardiovaskulärer Tod oder Rehospitalisierung aufgrund einer Verschlechterung der HI-Symptomatik)

KVT: kognitive Verhaltenstherapie, SSRI: selektive Serotoninwiederaufnahme-Hemmer, IPT: interpersonale Psychotherapie, KM: klinisches Management

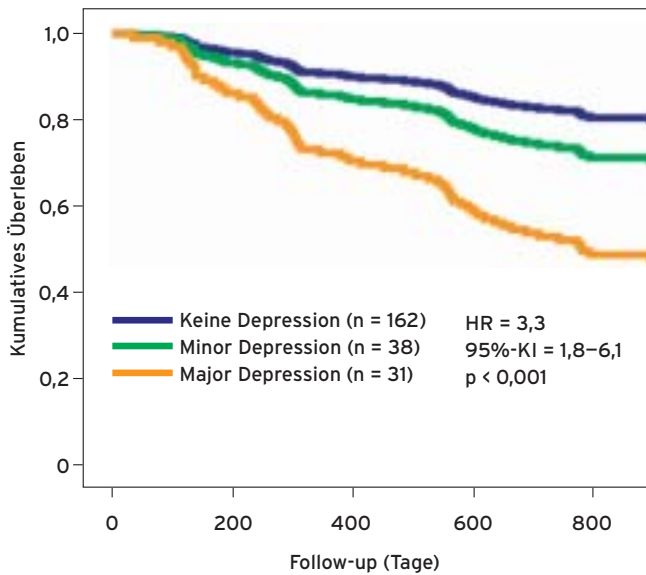


Abbildung 3: Überlebensraten in Abhängigkeit vom Vorliegen und dem Schweregrad einer Depression im Register des Würzburger Interdisziplinären Netzwerkes Herzinsuffizienz (Univariate Analyse, modifiziert nach [3]). HR: hazard ratio = relative Risikoerhöhung für den Vergleich Major Depression versus keine Depression; KI: Konfidenzintervall.

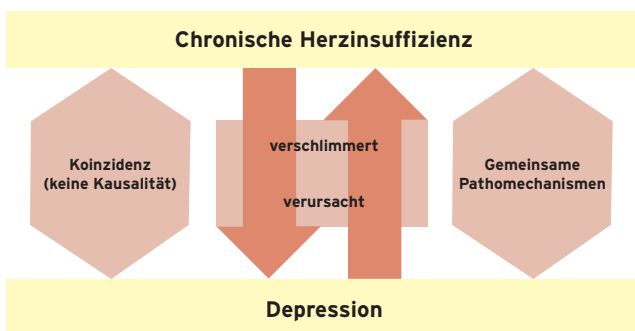


Abbildung 4: Die Volkskrankheiten Herzinsuffizienz und Depression sind häufig und können daher zufällig beim selben Patienten auftreten (Koinzidenz). Tierexperimentelle Untersuchungen und klinische Daten legen jedoch zudem eine wechselseitige Beeinflussung beider Gesundheitsstörungen nahe, die Entstehung und Progression befördert.

Mortalität tatsächlich günstig beeinflusst. Alle bisherigen Studien an Patienten mit koronarer Herzkrankheit und komorbider Depression konnten bezüglich Mortalität keine Vorteile zeigen (Tabelle 2). Von der einzigen abgeschlossenen Therapiestudie bei depressiven Herzinsuffizienten, SADHART-CHF, liegen erst vorläufige Daten vor. In einem nur 12-wöchigen Beobachtungszeitraum wurde hier der Effekt des SSRI Sertralin (Zoloft® oder Generika) gegen Placebo verglichen. Gleichzeitig erhielten alle Patienten eine intensive klinische Betreuung. Darunter nahm in beiden Studienarmen die Depressivität signifikant ab; Morbidität und Mortalität waren nicht unterschiedlich. Gerade SADHART-CHF wirft erneut die Frage auf, ob Depression bei lebenslimitierenden Systemerkrankungen wie der Herzinsuffizienz pathophysiologisch und pharmakotherapeutisch überhaupt gleichzusetzen ist mit einer primären Depression beim sonst Organgesunden. Es gibt daher mit gutem Grund auch keine Behandlungsempfehlung in den Leitlinien für die Herzinsuffizienztherapie. In der Praxisroutine werden Herzinsuffiziente heute nur selten auf Depression gescreent

und noch seltener entsprechend behandelt. Eine Therapie lässt sich allerdings trotz fehlender Evidenz zumindest bei Herzinsuffizienten mit klinisch relevanter Depression im Einzelfall durchaus rechtfertigen, da subjektives Wohlbefinden und Lebensqualität dadurch günstig beeinflusst werden können.

Behandlungsindikation systematisch überprüfen – Rationale der MOOD-HF-Studie

Nur eine randomisierte kontrollierte Langzeitstudie kann die prinzipielle Frage klären, ob Herzinsuffiziente von einer antidepressiven Pharmakotherapie profitieren. Unsere multizentrische MOOD-HF-Studie untersucht in einem zweiarmligen, doppelblinden und plazebokontrollierten Design, ob, und wenn ja, durch welche Mechanismen, eine langfristige Behandlung mit dem SSRI Escitalopram (Cipralex®) Prognose und psychisches Wohlbefinden bei Patienten mit Herzinsuffizienz verbessert (2). Geprüft werden Effekte auf Mortalität und Morbidität, Schweregrad der Depression, Lebensqualität und weitere Endpunkte (z.B. Kosten, Biomarker, pleiotrope Effekte des SSRI). Alle Patienten erhalten gleichzeitig eine optimale medikamentöse Behandlung ihrer Herzinsuffizienz. Der Grad der Depression, Lebensqualität, Angst und kognitive Funktion werden mit etablierten psychometrischen Instrumenten überwacht. Das Follow-up über 12 bis 24 Monate schließt eine sorgfältige Überwachung der Patientensicherheit ein. MOOD-HF ist damit weltweit die erste Studie, die Wirkmechanismen und Sicherheit eines SSRI bei herzinsuffizienten Patienten mit komorbider Depression klären und damit zur Entwicklung evidenzbasierter Leitlinien beitragen wird. ■

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. med. Christiane E. Angermann
Medizinische Klinik und Poliklinik I
Schwerpunkt Kardiologie an der Poliklinik
Herz- und Kreislaufzentrum der Universität Würzburg
Klinikstrasse 6-8, D-97070 Würzburg
Tel. +49 931 201 704 50, Fax +49 931 201 712 40
E-Mail: angermann_c@klinik.uni-wuerzburg.de

Interessenkonflikte: Bei keinem der Autoren besteht ein persönlicher Interessenkonflikt. Die wissenschaftliche Arbeit von C.E.A. und S.S. wird durch Lundbeck Pharma GmbH Deutschland unterstützt.

Literatur:

- Angermann C.E., et al. (2009) Somatic Correlates of Comorbid Major Depression in Patients with Systolic Heart Failure. *Int J Cardiol.* [Epub ahead of print]
- Angermann C.E., et al. (2007) Rationale and design of a randomised, controlled, multicenter trial investigating the effects of selective serotonin re-uptake inhibition on morbidity, mortality and mood in depressed heart failure patients (MOOD-HF). *Eur J Heart Fail*, 9(12): 1212-1222.
- Faller H., et al. (2007) Depression and survival in chronic heart failure: does gender play a role? *Eur J Heart Fail*, 9(10): 1018-1023.
- Faller H., et al. (2007) Is health-related quality of life an independent predictor of survival in patients with chronic heart failure? *J Psychosom Res*, 63(5): 533-538.
- Jacobi F., et al. (2004) Prevalence, co-morbidity and correlates of mental disorders in the general population: results from the German Health Interview and Examination Survey (GHS). *Psychol Med*, 34(4): 597-611.
- Löwe B., Kroenke K., and Grafe K. (2005) Detecting and monitoring depression with a two-item questionnaire (PHQ-2). *J Psychosom Res*, 58(2): 163-171.
- Maier S.F. (2003) Bi-directional immune-brain communication: Implications for understanding stress, pain, and cognition. *Brain Behav Immun*, 17(2): 69-85.
- Wulsin L.R. and Singal B.M. (2003) Do depressive symptoms increase the risk for the onset of coronary disease? A systematic quantitative review. *Psychosom Med*, 65(2): 201-210.