

Aus der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie der

Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. Peter Falkai

Untersuchung nutritiver kardiovaskulärer Risikofaktoren bei depressiven Erkrankungen unter besonderer Berücksichtigung mehrfach ungesättigter Omega-3 Fettsäuren

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

an der Medizinischen Fakultät der

Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Franziska Pröls

aus

München

2015

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med Thomas C. Baghai

Mitberichterstatter: Priv. Doz. Dr. med. univ. Dr. rer. nat. Susanne Lucae
Prof. Dr. Peter Zwangzer

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Dr. med Christoph Born

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h.c. M. Reiser, FACR, FRCR

Tag der mündlichen Prüfung: 02.07.2015

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	1
1.1	Depression und Koronare Herzerkrankung.....	1
1.1.1	Die unipolare Depression	1
1.1.2	Die Koronare Herzerkrankung.....	5
1.1.3	Der Zusammenhang von Depressionen und Herzerkrankungen	8
1.2	Kardiovaskuläre Risikofaktoren.....	11
1.2.1	Nicht-nutritive kardiovaskuläre Risikofaktoren.....	12
1.2.2	Nutritive kardiovaskuläre Risikofaktoren	16
1.2.3	Kardiovaskuläre Risikoscores und der Framingham Index.....	22
1.2.4	Metabolisches Syndrom	23
1.3	Omega-3-Fettsäuren und der Omega-3-Index.....	26
1.3.1	Omega-3-Fettsäuren: Biochemische Grundlagen und Ernährungsempfehlungen	26
1.3.2	Omega-3-Fettsäuren und kardiovaskuläre Erkrankungen: Der Omega-3-Index.....	28
1.3.3	Omega-3-Fettsäuren in Gehirnentwicklung, Neurologie und Psychiatrie	31
1.3.4	Omega-3-Fettsäuren und Depression	33
1.4	Fragestellung	35
2	Material und Methoden	37
2.1	Auswahl der Studienteilnehmer.....	37
2.1.1	Patientenauswahl.....	37
2.1.2	Probandenauswahl.....	39
2.1.3	Einverständniserklärung.....	40

2.2	Studienablauf	42
2.3	Studienuntersuchungen	43
2.3.1	Anamnese, Klinische Untersuchung und Blutentnahme.....	43
2.3.2	Depressionsskalen.....	44
2.3.3	Labormethoden.....	46
2.4	Statistische Auswertung.....	49
3	Ergebnisse.....	50
3.1	Zusammensetzung des Studienkollektivs.....	50
3.1.1	Alters- und Geschlechtsverteilung	50
3.1.2	Patientenkollektiv.....	50
3.2	Kardiovaskuläres Risikoprofil.....	52
3.2.1	Nicht-nutritive und nutritive kardiovaskuläre Risikofaktoren.....	52
3.2.2	Metabolisches Syndrom	55
3.2.3	Framingham-Index	58
3.3	Omega-3-Index.....	60
3.3.1	Bestimmung von Fettsäuren und Omega-3-Index	60
3.3.2	Omega-3-Index und andere nutritive kardiovaskuläre Risikofaktoren	62
3.3.3	Omega-3-Index und Rauchen.....	63
3.3.4	Omega-3-Index und Schweregrad der Depression	64
3.3.5	Fettsäuren und Omega-3-Index im Krankheitsverlauf	64
4	Diskussion.....	67
4.1	Prävalenz kardiovaskulärer Risikofaktoren bei depressiven Patienten	67
4.1.1	Nicht-nutritive Risikofaktoren bei depressiven Patienten	67
4.1.2	Nutritive Risikofaktoren bei depressiven Patienten.....	71

4.1.3	Depression und metabolisches Syndrom	75
4.1.4	Depression und der Framingham-Index	77
4.2	Omega-3-Fettsäuren, Omega-3-Index und Depressionen	79
4.2.1	Erniedrigter Omega-3-Index bei depressiven Patienten	79
4.2.2	Omega-3-Index und Lebensstil: Assoziation mit anderen nutritiven Risikofaktoren....	81
4.2.3	Einfluss von Rauchen auf den Omega-3-Index.....	83
4.2.4	Fettsäuren, Omega-3-Index und ihre Korrelation zum Schweregrad der Depression ..	83
4.2.5	Auswirkung von Therapie und Genesung auf Fettsäuren und Omega-3-Index	85
4.3	Kardiovaskuläres Screening und Interventionsmöglichkeiten	87
4.3.1	Screening auf kardiovaskuläre Risikofaktoren für depressive Patienten.....	87
4.3.2	Interventionsmöglichkeiten zur Verbesserung des kardiovaskulären Risikoprofils depressiver Patienten.....	88
5	Zusammenfassung.....	92
6	Literaturverzeichnis	94
7	Abkürzungsverzeichnis	108
8	Abbildungsverzeichnis	111
9	Tabellenverzeichnis	112
10	Danksagung.....	114

1 Einleitung

1.1 Depression und Koronare Herzerkrankung

1.1.1 Die unipolare Depression

Interessenlosigkeit, Freudlosigkeit, Antriebslosigkeit – das sind die Schlagwörter der modernen Klassifikationssysteme, die heutzutage die unipolare Depression charakterisieren. Tatsächlich ist die Depression aber keine Erfindung der Neuzeit, schon in der Antike war von der Melancholie die Rede. Im 5. Jahrhundert v. Chr. war die Melancholie, die Schwarzgalligkeit, Teil der Vier-Säfte-Lehre und bezeichnete einen mutlos-traurigen Gemütszustand. Der Begriff Depression selbst geht auf das lateinische Verb *deprimere* (=herunter-, niederdrücken) zurück und wurde in der Psychiatrie ursprünglich ganz unspezifisch für eine beeinträchtigte psychische Funktionsfähigkeit verwendet [1]. Heute hingegen bezeichnet die unipolare Depression ein spezifisches Krankheitsbild aus der Gruppe der affektiven Störungen. Anhand klinischer Kriterien wie Symptomatik, Schweregrad und Verlauf kann die Depression in den Diagnose- und Klassifikationssystemen *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM-IV, DSM-V) und *International Classification of Diseases* (ICD-10) als Major Depression bzw. depressive Episode definiert werden [2-4].

Neben der unipolaren Depression zählen außerdem die bipolaren affektiven Störungen, die Manie, die Zykllothymie und die Dysthymie zu den affektiven Störungen. Zur Diagnosestellung der depressiven Episode nach ICD-10 müssen mindestens zwei der Hauptkriterien Freudlosigkeit, Interesselosigkeit und gedrückte Stimmung sowie mindestens zwei weitere Nebenkriterien zwei Wochen lang bestanden haben. Je nach Ausprägung und Anzahl der Symptome wird dann in leichte, mittelgradige oder schwere depressive Episode unterschieden. Ab der dritten Episode wird von einer rezidivierenden depressiven Störung gesprochen [2]. Das klinische Bild der Depression kann beträchtliche individuelle Varianten zeigen und mit verschiedensten vegetativen und somatischen Beschwerden einhergehen. Einige der Symptome sind in der folgenden Tabelle aufgelistet [5]:

Kategorie	Symptome
Affektive Symptome	<ul style="list-style-type: none"> • gedrückt-depressive Verstimmung • Anhedonie • Angst • Gefühl der Gefühllosigkeit • Suizidgedanken und –handlungen
Psychomotorische Störungen	<ul style="list-style-type: none"> • Energie- und Lustlosigkeit, verminderter Antrieb • erhöhte Ermüdbarkeit • Hemmung • Agitation
Denkstörungen, Störungen von Konzentration, Merkfähigkeit und Gedächtnis	<ul style="list-style-type: none"> • Schuldgefühle, Wertlosigkeitsgefühle • vermindertes Selbstvertrauen • negativ-pessimistische Zukunftsperspektiven • Grübeln, Entscheidungsunfähigkeit • Einengung der Wahrnehmung • Verminderte Aufmerksamkeit und Konzentrationsfähigkeit • Gedächtnisstörungen • Synthymen und parathymen Wahn
Psychovegetative und somatische Beschwerden	<ul style="list-style-type: none"> • Schlafstörungen (Schlaflosigkeit, morgendliches Früherwachen) • Tagesschwankungen • Appetit- und Gewichtsverlust • Sexuelle Funktionsstörungen • Obstipation • Schmerzsyndrome, verändertes Schmerzempfinden • Hypertonie • Tachykardie
Somatische Veränderungen	<ul style="list-style-type: none"> • Hypercortisolämie • Schilddrüsenfunktionsstörung • Schlafpolygraphische Veränderungen • Hippocampusatrophie • erhöhtes kardiovaskuläres Risiko

Tabelle 1: Symptome der unipolaren Depression

Zur Diagnosestellung der Depression müssen Anamnese und psychopathologischer Befund erhoben werden und die Befunde dann in Diagnosesysteme ICD-10 oder DSM-IV eingeordnet werden. Als Hilfsmittel zur Diagnosestellung und der Verlaufsbeurteilung haben sich dabei einige standardisierte Beurteilungsskalen bewährt. Als Beispiel zu nennen wäre hier der strukturierte Interviewleitfaden Structured Clinical Interview for DSM-IV (SCID) [6] zur Diagnosestellung nach DSM-IV. Beispiele für Fremdbeurteilungsskalen sind die Montgomery-Åsberg-Depression Rating Scale (MADRS) [7], die Hamilton Rating Scale for Depression (HAMD-17) [8] und die Clinical Global Impression Scale (CGI) [9]. Das Beck-Depressions-Inventar (BDI) hingegen ist eine Selbstbeurteilungsskala [10]. Diese Skalen werden im folgenden Methodenteil noch genauer beschrieben. Daneben müssen aber auch Untersuchungen zum Ausschluss organischer Ursachen durchgeführt werden. Dazu zählen neben der körperliche Untersuchung auch Laboruntersuchungen und apparative Untersuchungen wie Elektroenzephalographie (EEG) oder Magnetresonanztomographie (MRT).

Bei der Depression wird von einer multifaktoriellen Ätiopathogenese ausgegangen. Sowohl biologische, als auch psychische und soziale Faktoren spielen bei der Entstehung einer Depression eine Rolle. Dieser Theorie liegt die Modellvorstellung des Vulnerabilitäts-Stress-Konzepts zugrunde. Demzufolge können genetische Faktoren oder vorbestehende Persönlichkeitsstrukturen disponieren. Traumatische Erfahrungen, Verlusterlebnisse oder aktuelle psychosoziale Belastungen können auslösend für eine Depression sein. All diese Faktoren können zur Dysfunktion auf neurobiologischer Ebene führen und so depressive Symptome hervorrufen. Die bezüglich der pharmakologischen Therapie relevanteste Hypothese bezieht sich dabei auf Störungen im Neurotransmittersystem: Ursache der Depression ist demnach ein Mangel bzw. eine Dysbalance der Transmitter Serotonin und Noradrenalin im synaptischen Spalt. Auch Veränderungen im dopaminergen, glutamatergen und GABAergen System sind beteiligt. Darüber hinaus bestehen Veränderung in der Dichte und Empfindlichkeit postsynaptischer Rezeptoren.

Im Rahmen der pharmakologischen Therapie wird versucht, diesen Neurotransmittermangel zu beheben, indem die Wiederaufnahme oder der enzymatische Abbau von Serotonin und Noradrenalin im synaptischen Spalt gehemmt wird. Bei längerfristiger Einnahme von Antidepressiva kommt es außerdem zu Veränderungen der Rezeptorempfindlichkeit und der rezeptorgekoppelten Signaltransduktionsmechanismen [11]. Zum Einsatz kommen trizyklische Antidepressiva (z.B. Amitriptylin), se-

lektive Serotonin- oder Noradrenalinwiederaufnahmemer (SSRI, z.B. Citalopram; NARI, z.B. Reboxetin) oder selektive Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmemer (SNRI, z.B. Venlafaxin). Außerdem noradrenerg und spezifisch serotonerg wirkende Antidepressiva bzw. selektive Noradrenalin-Serotonin-Antagonisten (NaSSA, z.B. Mirtazapin), selektive Noradrenalin-Dopamin-Wiederaufnahmemer (NDRI, z.B. Bupropion) sowie reversible und irreversible Monoaminoxidase-Hemmer (MAO-Hemmer, z.B. Tranylcypromin, Moclobemid) [5].

Laut Erhebungen der World-Health-Organization (WHO) sind weltweit ca. 151,2 Mio. Menschen an einer Depression erkrankt [12]. Auf der Rangliste der Disability-Adjusted-Life-Years (DALY-Rangliste), also der Jahre die sowohl durch frühzeitigen Tod als auch behinderungs- oder krankheitsbedingt verloren gehen, liegt die Depression mit Platz drei noch vor der Koronaren Herzkrankheit, und auf der Rangliste für Years-Lived-with-Disability (YLD-Rangliste), die sich auf die mit Behinderung gelebten Jahre bezieht, belegt sie sogar den ersten Platz [12]. Diese Auswertungen verdeutlichen den massiven Verlust an Lebensqualität, der mit einer depressiven Erkrankung einhergeht.

In Deutschland gaben in einer Untersuchung im Rahmen des Gesundheitssurvey 2010 9% der Frauen und 5% der Männer an, dass bei ihnen in den letzten 12 Monaten eine Depression bestand [13]. Die Lebenszeitprävalenz für unipolare Depressionen liegt bei etwa 17.1%. Frauen sind dabei fast doppelt so oft betroffen wie Männer. Besonders gefährdet zeigten sich darüber hinaus auch Einkommensschwache, Arbeitslose, Städter und Alleinlebende [14]. Die wohl am meisten gefürchtete Folge der Depression, der Suizid, verursachte in Deutschland im Jahr 2008 über 9.000 Todesfälle. Insgesamt gehen bis zu 70% der Suizide auf eine Depression zurück, 15% der depressiven Patienten versterben an einem Suizid [13,15].

1.1.2 Die Koronare Herzerkrankung

Die WHO definiert die Koronare Herzerkrankung als „variable Kombination von Intimaveränderungen, bestehend aus herdförmigen Ansammlungen von Lipiden, komplexen Kohlenhydraten, Blut- und Blutbestandteilen, Bindegewebe und Kalziumablagerungen, verbunden mit Veränderungen der Arterienmedia.“ Die Koronare Herzkrankheit ist also eine Manifestation der Atherosklerose in den Herzkranzgefäßen. Durch Gefäßverengungen und die damit verbundene lokale Minderperfusion kommt es dabei zu einem Missverhältnis von Sauerstoffangebot und –nachfrage, das bis hin zu einer regionalen myokardialen Ischämie führen kann [16,17].

Pathophysiologisch liegt der Atherosklerose die „Response-to-Injury“-Hypothese („Antwort-auf-Verletzung“-Hypothese) zu Grunde. Diese Theorie erklärt die Atherosklerose als einen chronisch-inflammatorischen Prozess auf dem Boden einer endothelialen Dysfunktion. Am Anfang steht also die endotheliale Dysfunktion, die durch verschiedene kardiovaskuläre Risikofaktoren wie Dyslipidämie, Diabetes, Hypertonie oder Rauchen verursacht werden kann. Infolge dieser Funktionsstörung kommt es zu einer Zunahme der Endothelpermeabilität und einem Einstrom von Low-Density-Lipoproteinen (LDL). Akkumuliert LDL in der Zellmembran, kann es zur vermehrten Sekretion von Adhäsionsmolekülen und Zytokinen kommen. Dadurch wird die Adhäsion und Migration von Monozyten und T-Lymphozyten in die Intima gefördert. In dieser Phase kommt es auch zu einer systemischen Reaktion auf diese lokalen inflammatorischen Prozesse, wie zum Beispiel einem Anstieg von C-reaktivem Protein (CRP) oder Interleukin-1 (IL-1) und Interleukin-6 (IL-6). Das in der Intima oxidierte LDL wird nun von Makrophagen aufgenommen, die sich dadurch in Schaumzellen umwandeln. In dieser Phase bildet sich so ein fibröser Plaque. Durch die Ausschüttung von Entzündungsmediatoren wie IL-6 oder Basic-Fibroblast-Growth-Factor (bFGF) wird die Migration und Proliferation von glatten Muskelzellen gefördert. Durch die im Rahmen der Entzündungsreaktion ausgeschütteten Zytokine kommt es in der Gefäßwand zunehmend zu Fibrosierung und regressiven Verkalkungen. Dadurch wird der fibröse Plaque zunehmend destabilisiert, eine Ulzeration der fibrösen Kappe wird immer wahrscheinlicher. Kommt es dann zur Plaqueruptur wird aus dem Inneren des Plaques Tissue-Faktor freigesetzt, so dass sich an dieser Stelle dann ein Thrombus bildet. Der entsprechende Gefäßabschnitt wird stenotisch verengt [17].

Diese atherosklerotischen Veränderungen der Herzkranzgefäße werden vom Patienten zunächst nicht wahrgenommen, man spricht von einer asymptomatischen Koronaren Herzkrankheit (KHK) oder einer stummen Ischämie. Ab einem kritischen Koronarstenosegrad von mehr als 75% kommt es dann in der Regel zu Ausbildung von pektanginösen Beschwerden. Hier wird unterschieden zwischen einer stabilen Angina Pectoris (AP) und einem akuten Koronarsyndrom (ACS). Unter dem akuten Koronarsyndrom werden die instabile Angina Pectoris, der akute Myokardinfarkt und der plötzliche Herztod zusammengefasst. Klinisch kommt es bei der Angina Pectoris zu einem kurzzeitig andauernden, brennenden oder drückenden Thoraxschmerz mit Ausstrahlung in die linke Schulter oder den linken Arm. Diesen Symptomen gehen häufig akute körperliche oder emotionale Belastungen voraus. Meist bessert sich die Symptomatik durch Ruhe oder Gabe von Nitropräparaten. Dabei äußern sich die Beschwerden von Anfall zu Anfall relativ gleich. Entsprechend der körperlichen Belastbarkeit kann die Angina-Pectoris nach der Canadian-Cardiovascular-Society-Klassifikation (CCS-Klassifikation) in vier Schweregrade unterteilt werden. Nehmen die Beschwerden jedoch bezüglich Dauer oder Intensität zu, treten schon bei geringerer Belastung auf, oder sprechen nicht mehr auf die gewohnte Nitroglyceringabe an, handelt es sich um eine instabile Angina Pectoris. Beim Myokardinfarkt steigt die Intensität der AP-Schmerzen, begleitend treten außerdem vegetative Symptome, Angst und Schwächegefühl auf. Bei Frauen, Diabetikern und älteren Patienten kann der Thoraxschmerz als Leitsymptom ganz fehlen und es können ausschließlich stumme Myokardischämien auftreten [16].

Zur Basisdiagnostik bei Angina Pectoris gehören die ausführliche Anamnese, die körperliche Untersuchung und das Ruhe-EKG. Anhand dieser Informationen kann das kardiovaskuläre Risikoprofil des Patienten ermittelt und entsprechend des Algorithmus der „Nationalen Versorgungsleitlinie für chronische KHK“ weiterführende diagnostische Maßnahmen eingeleitet werden [18]. Zunächst sollte hier ein Belastungstest in Form eines Belastungs-EKGs durchgeführt werden. Bei auffälligem Befund oder Kontraindikationen kommen dann bildgebende Verfahren wie eine Stress-Echokardiographie oder eine Stress-MRT sowie eine Myokardszintigraphie zum Einsatz. Die Belastung kann hier mittels Ergometrie oder Medikamente induziert werden. Goldstandard der bildgebenden Diagnostik zur Beurteilung der Koronararterien ist die Koronarangiographie. Bei diesem invasiven Verfahren könnte auch gleichzeitig therapeutisch interveniert werden. Im Rahmen von Anamnese, körperlicher Untersuchung und Laboruntersuchung sollten außerdem die kardiovaskulären Risikofaktoren abgeklärt werden. Zu den Hauptrisikofaktoren gehört neben dem Lebensalter und der positiven Familienanamnese

auch die arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Dyslipidämie und Nikotinabusus. Durch Lebensstiländerung und Medikamente sollten diese entsprechend der aktuellen Empfehlungen optimal eingestellt werden. Auf die einzelnen Risikofaktoren wird im Folgenden dann noch eingegangen.

Laut Statistiken der WHO versterben weltweit jährlich rund 7,2 Millionen Menschen an einer koronaren Herzerkrankung. Als Ursache von 12,2% aller Todesfälle belegt diese Erkrankung damit Rang eins der weltweiten Todesursachenstatistik. Darüber hinaus bedeutet eine koronare Herzkrankheit auch eine massive Verminderung der Lebensqualität: Auf der DALY-Rangliste (Disability-Adjusted-Life-Years), belegt die koronare Herzkrankheit den vierten Platz, und liegt damit hinter der Depression [12].

In Deutschland ergibt sich ein ganz ähnliches Bild, auch hier ist die chronisch ischämische Herzerkrankung Todesursache Nummer eins. Bei einer Umfrage gaben 8,2% der Befragten an, an einer koronaren Herzerkrankung zu leiden. Dabei sind Männer mit 9,9% öfter betroffen als Frauen mit 6,7%, im Alter nimmt die Prävalenz außerdem zu. Dabei ist die Angina-Pectoris nur in 40% der Fälle die Erstmanifestation der koronaren Herzkrankheit. Bei 50% der Patienten tritt als erstmaliges Ereignis ein akutes Koronarsyndrom auf, bei 10% kommt es zum plötzlichen Herztod. Die Letalitätsrate des Myokardinfarkts liegt insgesamt bei ca. 40% [13,19]. Gerade deshalb ist es besonders wichtig, Patienten mit einer koronaren Herzerkrankung rechtzeitig als solche zu identifizieren, und die Risikofaktoren bei diesen Patienten im Rahmen von primär- und sekundärprophylaktischen Maßnahmen optimal zu behandeln.

1.1.3 Der Zusammenhang von Depressionen und Herzerkrankungen

Neben den oben bereits erwähnten kardiovaskulären Risikofaktoren, ist es aber auch die Depression, die das Auftreten einer Koronaren Herzkrankheit begünstigt. Außerdem scheint eine Depression die Prognose bei Patienten mit einer Koronaren Herzerkrankung zu verschlechtern und den Verlauf nach einem Myokardinfarkt negativ zu beeinflussen. Diese Komorbidität von Depressionen und Koronarer Herzkrankheit bzw. Herzinfarkt und ihre wechselseitige Beeinflussung von Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko ist seit Jahren Thema vieler Studien:

Epidemiologische Untersuchungen zeigen zunächst einmal die Prävalenz der Komorbidität: Untersucht man Patienten, die an einer Herzerkrankung leiden auf psychiatrische Erkrankungen, liegt die Prävalenz für eine Depression bei 17-27% und damit deutlich höher, als für die Normalbevölkerung zu erwarten wäre. Die Prävalenz für einzelne depressive Symptome unter KHK-Patienten ist sogar noch höher [20].

Prospektive Studien konnten zeigen, dass Depressionen als Risikofaktor bezüglich der Sterblichkeit nach Myokardinfarkten gelten [21]. Das Risiko innerhalb von zwei Jahren nach dem Infarkt zu versterben ist bei depressiven Patienten um das 2 bis 2,5-fache erhöht. Auch das Risiko einen Reinfarkt zu erleiden ist für depressive Patienten größer [22,23]. Eine Untersuchung von Penninx et al. zeigte außerdem, dass es bezüglich des Mortalitätsrisikos durchaus einen Unterschied macht, ob die Patienten alle Kriterien für eine Major Depression erfüllen, oder lediglich einzelne depressive Symptome angeben: Bei Patienten mit einer klinisch diagnostizierten Major Depression ist das Mortalitätsrisiko doppelt so hoch wie bei Patienten mit depressiven Symptomen [24]. Dies konnten auch Lespérance und Frasure-Smith in ihrer Untersuchung beobachten: Hier korrelierte das Mortalitätsrisiko nach Myokardinfarkt ebenfalls mit der Ausprägung der depressiven Symptomatik [25].

Die Depression ist aber auch für Herzgesunde ein Risikofaktor: Durch depressive Erkrankungen wird das Risiko für neu auftretende kardiovaskulärer Ereignisse erhöht [26]. Große Metaanalysen konnten hier ebenfalls einen Einfluss des Ausprägungsgrads der Depression auf das kardiovaskuläre Risiko zeigen: Die klinisch diagnostizierte Depression (Relatives Risiko: 2,69) hatte eine bessere Vorhersagekraft für kardiovaskuläre Erkrankungen als einzelne depressive Symptome (Relatives Risiko: 1,49) [27-29]. Ausgehend von diesen Ergebnissen haben Rozanski et al. die Depression und die depressive

Stimmung mit den klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren verglichen. Berücksichtigt wurden dabei die Risikofaktoren, die auch im Rahmen der Framingham-Studie erhoben wurden, also Alter, Raucherstatus, Hypertonie, Dyslipidämie und Diabetes. Hier zeigte sich, dass die depressive Stimmung einen ähnlich starken Einfluss auf das kardiovaskuläre Risiko hat wie die klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren, während das Vollbild einer klinisch diagnostizierten Depression ein noch höheres Relatives Risiko birgt [30].

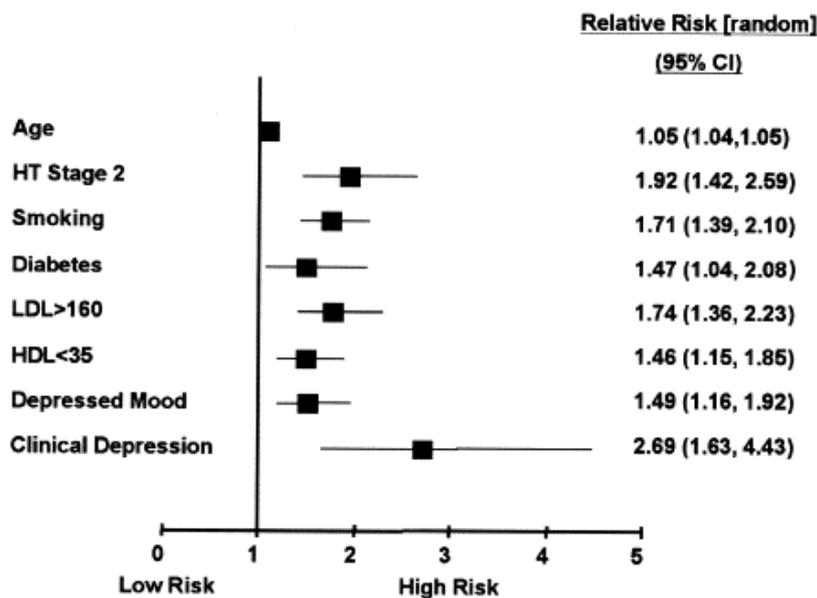


Abbildung 1: Das relative Risiko kardiovaskulärer Risikofaktoren [30]

Doch trotzdem sollte dieser epidemiologische Zusammenhang nicht vorschnell mit einer Kausalität gleichgesetzt werden. Pathogenetische Zusammenhänge konnten bisher noch nicht abschließend geklärt werden. Untersucht werden aktuell v.a. Veränderungen auf biologischer und auf Verhaltens-ebene, die mit einer Depression einhergehen und gleichzeitig mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko assoziiert sind. Im Folgenden sollen die biologischen Mechanismen kurz zusammengefasst werden: Als biologische Einflüsse werden unter anderem eine Dysregulation in der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse mit verstärkter Katecholaminausschüttung bei depressiven Patienten diskutiert. Daneben könnte auch eine Überaktivität des Sympathikustonus und eine verminderte Herzfrequenzvariabilität eine Rolle spielen. Außerdem konnte bei Depressiven eine erhöhte Throm-

bozytenaktivierung sowie eine endotheliale Dysfunktion mit dann konsekutiv erhöhtem Atheroskleroserisiko nachgewiesen werden. Auch besteht bei depressiven Patienten eine chronische subakute Entzündungsreaktion mit vermehrter Ausschüttung von Entzündungsmediatoren wie Interleukin-6 (IL-6), Tumornekrosefaktor- α (TNF- α) und C-reaktivem Protein (CRP), die die Entstehung einer Koronaren Herzkrankheit ebenfalls begünstigt [31,32]. Auf Verhaltensebene ist es neben dem Nikotinabusus v.a. die fehlende körperliche Betätigung, die bei depressiven Patienten das kardiovaskuläre Risiko erhöht [33]. Unklar bleibt, ob es sich hier tatsächlich um einen kausalen Zusammenhang handelt. Mancher Autor stellt beispielsweise in Frage, ob eventuell eine gemeinsame, z.B. genetische Ursache vorliegt, oder der enge Zusammenhang von Depression und kardiovaskulären Erkrankungen durch einen Konfundierungseffekt bedingt ist [34]. Andererseits konnte eine große Metaanalyse zeigen, dass eine Risikoerhöhung auch nach Adjustierung für diverse Risikofaktoren erhalten bleibt. In der Untersuchung von Whooley et al. lag die Hazard Ratio auch nach Berücksichtigung von Faktoren wie Alter, kardiovaskuläre Vorerkrankungen und inflammatorischer Prozesse noch immer bei 1,24 [33].

1.2 Kardiovaskuläre Risikofaktoren

Hypertonie, Nikotinabusus, Diabetes mellitus, Dyslipidämie, hohes Lebensalter und eine positive Familienanamnese – das sind die Hauptrisikofaktoren für die Entstehung einer koronaren Herzerkrankung. Daneben existieren noch eine Reihe weiterer prädisponierender Faktoren wie z.B. Übergewicht, körperliche Inaktivität oder männliches Geschlecht und bedingte Risikofaktoren wie erhöhte CRP- oder Lipoprotein(a)-Konzentration [35]. Diese konnten in den letzten Jahrzehnten im Rahmen großer prospektiver Studien wie der Framingham-Heart-Studie oder des Monitoring-Cardiovascular-Disease (MONICA)-Projekts der WHO identifiziert werden [36,37]. Neben der Einteilung in Haupt- und Nebenfaktoren können die kardiovaskulären Risikofaktoren auch bezüglich des Effekts und der Möglichkeit ihrer therapeutischen Beeinflussung in vier Klassen unterteilt werden [38]:

Klasse	Risikofaktor
Klasse 1 Risikofaktoren, deren therapeutische Beeinflussung zu einer prognostischen Verbesserung führt oder die für die epidemiologischen Untersuchungen wiederholt einen kausalen Zusammenhang gezeigt haben	<ul style="list-style-type: none"> • Nikotinkonsum • Arterielle Hypertonie • Hypercholesterinämie/ LDL-Erhöhung
Klasse 2 Risikofaktoren, deren Behandlung mit hoher Wahrscheinlichkeit zu einer Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse führt	<ul style="list-style-type: none"> • Diabetes mellitus • Pathologische Glucosetoleranz, pathologischer Nüchternblutzucker • Erniedrigtes HDL • Körperliche Inaktivität • Adipositas • Linksventrikuläre Hypertrophie bei arterieller Hypertonie
Klasse 3 Risikofaktoren, deren Modifikation möglich ist, für die jedoch kein prognoseverbessernder Effekt dokumentiert ist	<ul style="list-style-type: none"> • Hypertriglycerideämie • Alkoholabstinenz oder geringer Alkoholkonsum • Homocystein • C-reaktives Protein • Depression • Lipoprotein (a)
Klasse 4 Risikofaktoren, die entweder nicht beeinflussbar sind oder deren Behandlung schädlich ist.	<ul style="list-style-type: none"> • Alter und Geschlecht • Hormonsubstitution der postmenopausalen Frau • Familiäre Disposition

Tabelle 2: Klassifikation kardiovaskulärer Risikofaktoren [38]

Im Folgenden sollen die kardiovaskulären Risikofaktoren in nutritiv und nicht-nutritiv bedingt unterschieden werden. Da im Rahmen dieser Arbeit nicht auf alle kardiovaskulären Risikofaktoren und ihre Bedeutung für die Entwicklung einer Koronaren Herzkrankheit eingegangen werden kann, werden hier als nutritiv bedingte Risikofaktoren nur Dyslipidämien, Adipositas und Diabetes mellitus besprochen. Als nicht-nutritive Risikofaktoren wird die Bedeutung von Hypertonie, Geschlecht, Alter, und Rauchen dargestellt.

1.2.1 Nicht-nutritive kardiovaskuläre Risikofaktoren

Alter und Geschlecht

Diese Daten des statistischen Bundesamtes über die Prävalenz der Koronaren Herzerkrankung, aufgeteilt in Altersgruppen und Geschlecht, zeigen es: Mit zunehmendem Alter nimmt auch die Prävalenz der Koronaren Herzerkrankung zu. Auch sind Frauen deutlich weniger betroffen als Männer [13].

	18-29 Jahre	30-44 Jahre	45-64 Jahre	≥65 Jahre
Weiblich	0,7%	0,9%	4,3%	18,4%
Männlich	0,5%	2,2%	9,6%	28,2%

Tabelle 3: Altersverteilung ärztlich diagnostizierter koronarer Herzerkrankung (Anteil der Befragten in Prozent, aus dem Jahr: 2009/2010) [13]

Eine ähnliche Verteilung der KHK-Prävalenz zeigten schon die ersten Ergebnisse der Framingham-Herz-Studie. Auch hier nahm die Prävalenz mit steigendem Alter zu. Mit dem Eintritt in die Menopause wurde für Frauen außerdem eine deutliche Zunahme der Prävalenz verzeichnet [39]. Diese Prävalenzzunahme im Alter könnte bedingt sein durch die Zunahme der einzelnen kardiovaskulären Risikofaktoren. Beispielweise steigt im Alter der Blutdruck, das LDL-Cholesterin und auch die Prävalenz für Diabetes mellitus [40]. Insgesamt fanden sich dementsprechend in einer Studie unter den 40-49-jährigen Frauen 16,4% mit mindestens zwei Hauptrisikofaktoren, während unter den 70-80-

jährigen Frauen 30,8% mindestens zwei Hauptrisikofaktoren aufwiesen [41]. Die Prävalenzen der einzelnen kardiovaskulären Risikofaktoren unterscheiden sich außerdem zwischen den beiden Geschlechtern. Im Alter von 25 bis 64 Jahren haben Männer signifikant höhere Cholesterin- und Blutdruckwerte, niedrigeres High-Density-Lipoprotein (HDL), Rauchen öfter, leiden öfter an Diabetes und sind öfter übergewichtig. Das relative Risiko für das Neuauftreten einer koronaren Herzerkrankung ist deshalb bei Männern zwischen 25 und 49 Jahren gegenüber Frauen sechsfach erhöht. Bei den 60 bis 64-jährigen gleicht sich die Inzidenzrate dann an, Männer sind nur noch doppelt so oft wie Frauen betroffen. Frauen profitieren dabei wohl vor allem von den positiven Wirkungen des Östrogen: Östrogen senkt den Cholesterin-, LDL- und Triglyceridspiegel, hebt den HDL-Spiegel und hat außerdem kardioprotektive Effekte durch positiven Einfluss auf den Glucosemetabolismus, die Blutgerinnung und die Endothelzellfunktion. Tritt ab dem etwa 50. Lebensjahr die Menopause ein, fallen diese protektiven Östrogeneffekte weg, und das kardiovaskuläre Risiko der Frauen steigt [42,43].

Raucherstatus

Der Anteil der Raucher in der deutschen Bevölkerung lag im Jahr 2010 bei 30%. Dabei sind mehr Männer als Frauen nikotinabhängig (33,9% vs 26,2%) [13]. Unmittelbar kommt es beim Rauchen zum Anstieg von Herzfrequenz und Blutdruck, einer Zunahme der myokardialen Kontraktilität und gleichzeitig, nach einem kurzen Moment der Vasodilatation, zur Vasokonstriktion der Koronargefäße mit einer Einschränkung der Blutversorgung des Herzmuskels. Darüber hinaus werden noch viele systemische Wirkungen durch das Rauchen vermittelt, wie beispielsweise eine periphere Vasokonstriktion der Hautgefäße, eine vermehrte Durchblutung des Skelettmuskels oder eine verstärkte Plättchenaggregation. Langfristig kommt es außerdem zu einer Schädigung der Endothelzellen und einer Veränderung des Blutfett-Profiles mit Anstieg von LDL und TAG und Erniedrigung von HDL. Durch die Inhalation der im Zigarettenrauch enthaltenen freien Radikale kommt es zur Oxidation von LDL mit konsekutiver Einwanderung in die Intima und Induktion eines Entzündungsgeschehens mit Anstieg inflammatorischer Marker [44].

Doch Rauchen hat nicht nur schädlichen Einfluss auf das Herz-Kreislaufsystem, sondern fördert auch maligne Erkrankungen wie Lungen-, Blasen- und Pankreaskarzinom, verursacht respiratorische Erkrankungen wie die Chronisch-Obstruktive-Lungenerkrankung (COPD) oder begünstigt Osteoporose,

Katarakt und Magenulzera. In 90% der Fälle ist Lungenkrebs mit Rauchen assoziiert. Ein Drittel der durch das Rauchen verursachten Todesfälle betreffen allerdings das Herz-Kreislaufsystem [45]. Laut Framingham-Risiko-Score liegt das relative Risiko an einer Koronaren Herzkrankheit zu erkranken für Raucher bei 1,71 [46]. Ähnliche Ergebnisse fand die INTERHEART-Studie für den Zusammenhang von Rauchen und Myokardinfarkten: Die Raucher-Prävalenz unter den Herzinfarkt-Patienten lag in der INTERHEART-Studie bei 45%. Die Odds Ratio einen Herzinfarkt zu erleiden lag für Raucher bei 2,87 und war damit der stärkste Risikofaktor für Herzinfarkte. Das Risiko, das das Rauchen mit sich bringt, war für ältere Raucher insgesamt höher als für jüngere, zwischen rauchenden Männern und Frauen bestand nur ein geringer Risikounterschied. Entscheidend für das Risiko war außerdem die Anzahl der gerauchten Zigaretten: Wurden bis zu neun Zigaretten pro Tag geraucht, lag die Odds Ratio bei 1,63, bei mehr als zwanzig Zigaretten bei 4,59. Ein Rauchstopp allerdings verbesserte das Risiko für Herzinfarkte: innerhalb von drei Jahren fiel die Odds Ratio auf immerhin 1.87. Trotzdem war auch nach mehr als zwanzig Jahren Nikotinkarenz das Risiko für Herzinfarkte gegenüber Patienten, die niemals geraucht hatten, noch immer erhöht [47]. Absolute Nikotinkarenz lautet deshalb die eindeutige Empfehlung der European Society of Cardiology (ESC), der American Heart Association (AHA) und der Nationalen Versorgungsleitlinie für KHK [18,48,49].

Arterielle Hypertonie

Kurz nachdem die Framingham Heart Study die mit dem Rauchen verbundene kardiovaskuläre Risikoerhöhung beschrieben hatte, konnte auch die arterielle Hypertonie als weiterer Risikofaktor identifiziert werden. Das relative Risiko für Hypertoniker ist laut Framingham Heart Study fast zweifach erhöht und hat neben Zigarettenrauchen den stärksten Einfluss auf die Entwicklung einer koronaren Herzkrankheit [46]. Ab einem Blutdruck von 115mmHg bzw. 75mmHg steigt das KHK-Risiko kontinuierlich: Mit einem systolischen Blutdruckanstieg von 20mmHg verdoppelt sich das Risiko bereits [50].

In Deutschland leiden rund 55% der Bevölkerung an zu hohem Blutdruck. Der Anteil der behandelten Patienten in der Bevölkerung allerdings liegt nur bei etwa 26% und nur bei einem Drittel davon ist die Hypertonie tatsächlich auch medikamentös unter Kontrolle gebracht [51].

Solch eine unbehandelte Hypertonie führt dann zu Gefäßschädigungen und Atherosklerose: Verursacht durch die mechanische Belastung der Blutgefäße kommt es bei Hypertonie zur Schädigung des Endothels und zur vermehrten Bildung von freien Radikalen. Diese oxidieren LDL und fördern deren Einwanderung in die Intima und legen damit den Grundstein für atherosklerotische Veränderungen und die KHK [52]. Daneben kann die Hypertonie aber auch zu Schädigungen in anderen Organen führen und chronische Nierenerkrankung, eine Retinopathie und zerebrovaskuläre Erkrankungen verursachen. Eingeteilt wird die Hypertonie bezüglich ihrer Ursache in eine primäre oder essenzielle Form und eine sekundäre Form. 95% der Hypertonien sind primär, nur 5% sind sekundär, also z.B. durch endokrine Erkrankungen, Schlafapnoe, oder Nierenerkrankungen bedingt.

Bezüglich des Schweregrades gibt es unterschiedliche Einteilungen. Die Blutdruckklassifikation der ESC unterscheidet zwischen Optimal, Normal, Hochnormal und ab einem Wert von 140mmHg dann drei Schweregrade der Hypertonie. Die amerikanischen Leitlinien des Joint National Committee on Prevention (JNC) hingegen sprechen schon ab Werten von 120mmHg von einer Prähypertonie.

ESC	Systolisch (mmHg)	Diastolisch (mmHg)	JNC-7	Systolisch (mmHg)	Diastolisch (mmHg)
Optimal	120	80	Optimal	120	80
Normal	120-129	80-84	Prähypertonie	120-139	80-90
Hochnormal	130-139	85-89			
Hypertonie Grad 1	140-159	90-99	Hypertonie Grad 1	140-159	90-99
Hypertonie Grad 2	160-179	100-109	Hypertonie Grad 2	≥160	≥100
Hypertonie Grad 3	≥180	≥110			

Tabelle 4: Einteilung der Hypertonie nach Kriterien der ESC [53] und des JNC-7 [54]

In Stadium der Prähypertonie werden von den amerikanischen Leitlinien bereits lebensstilverändernde Maßnahmen empfohlen, um einen weiteren Blutdruckanstieg zu verhindern. Als Zielblutdruck für therapeutische Interventionen geben beide Leitlinien, sowie auch die Nationale Versorgungsleitlinie für KHK [18] Werte von 140/90mmHg an. Haben Patienten bereits ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko oder begleitende Erkrankungen wie Diabetes oder eine Nierenerkrankung sollte ein Blutdruck von 130/80mmHg erreicht werden. Zunächst sollten zur Blutdrucksenkung Lebensstiländerungen vorgenommen werden. Dazu zählen körperliche Bewegung, Gewichtsreduktion, Salzrestriktion und Mäßigung des Alkoholkonsums. Sinnvoll sind diese Maßnahmen bei Blutdruckwerten unter

140mmHg oder bei Patienten ohne weitere kardiovaskuläre Risikofaktoren. Ab Blutdruckwerten von 140mmHg sollte zusätzlich zu den Lebensstilveränderungen eine medikamentöse Therapie begonnen werden [53,54].

1.2.2 Nutritive kardiovaskuläre Risikofaktoren

Adipositas

Die Prävalenz der Adipositas liegt in Deutschland derzeit bei 24,7% bei Männern und bei 23,3% bei Frauen [55]. In Nordamerika ist die Adipositas deutlich ausgeprägter, die Prävalenz liegt hier bei 33,8% [56]. Definiert wird die Adipositas entsprechend der WHO-Kriterien nach dem Body-Mass-Index (BMI), also dem Gewicht bezogen auf die Körperoberfläche (kg/m²). Die WHO-Kriterien unterscheiden dabei in Übergewicht und Adipositas Grad eins, zwei und drei. Eine andere Einteilung berücksichtigt anstatt des absoluten Körpergewichts den Taillenumfang. Die Grenzwerte unterscheiden sich für Männer und Frauen, und sind außerdem spezifisch für verschiedene Bevölkerungsgruppen [57,58].

Body-Mass-Index (BMI)	kg/m²
Untergewicht	<18,5
Normalgewicht	18,5 – 24,9
Übergewicht	≥25
Präd adipositas	25 – 29,9
Adipositas Grad 1	30,0 – 34,9
Adipositas Grad 2	35,0 – 39,9
Adipositas Grad 3	≥40,0

Tabelle 5: Gewichtsklassifikation nach BMI [57]

Taillenumfang	Männer (cm)	Frauen (cm)
Risiko mäßig erhöht	≥94	≥80
Risiko deutlich erhöht	≥102	≥88

Tabelle 6: Taillenumfang und kardiovaskuläre Risikoerhöhung [58]

Die Adipositas hat einen negativen Einfluss auf die Mortalität und erhöht vor allem die Sterblichkeit an Krebs und Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Je nach Studie ist die Mortalität am niedrigsten für einen BMI von 22,0 bis 22,4 kg/m², bzw. von 22,5 bis 25,0 kg/m². Mit steigendem BMI nimmt auch die Mortalität zu, im Falle der kardiovaskulären Erkrankungen um 40% pro 5kg/m² [59,60]. Auch das Risiko überhaupt an einer KHK zu erkranken steigt mit zunehmendem Gewicht: Für übergewichtige Frauen liegt das relative Risiko bei 1,22, für adipöse schon bei 1,54.

Aber nicht nur die KHK selbst, auch verschiedene kardiovaskuläre Risikofaktoren wie Hypertonie, Hypercholesterinämie und Diabetes treten mit zunehmendem Gewicht deutlich häufiger auf [61]. Ursachen für diese Folgeerkrankungen, die Adipositas und Übergewicht mit sich bringen, liegt in der endokrinen Aktivität des Fettgewebes: Die Adipozyten produzieren zum einen verschiedene Zytokine wie TNF α , IL-1, IL-6 und CRP und fördern so durch dieses chronisch-inflammatorische Entzündungsgeschehen die Atherogenese. Gleichzeitig werden aus dem Fettgewebe Hormone wie Leptin, Apelin und Plasminogen-Aktivator-Inhibitor-1 (PAI-1) ausgeschüttet, die über Beeinflussung von Blutdruck, Plättchenaktivierung und Intimaproliferation ebenfalls zu Atherosklerose und KHK führen können. Diese Hormonaktivität wird in erster Linie dem intraabdominellen und nicht so sehr dem subkutanen Fettgewebe zugeschrieben. Deshalb ist es auch die zentrale Fettverteilung, die das kardiovaskuläre Risiko erhöht, während die anderweitig bedingte erhöhte Mortalität eher auf die subkutane Fettverteilung zurückzuführen ist [62]. Um nicht nur das absolute Körpergewicht sondern auch die Fettverteilung, insbesondere eben die abdominelle oder zentrale Fettverteilung, zu erfassen, kann anstatt des BMI auch der Hüftumfang, bzw. das Taillen-Hüft-Verhältnis (Waist-to-Hip-Ratio WHR) oder das Taillen-Größe-Verhältnis (Waist-to-Height-Ratio WHtR) bestimmt werden. Studien konnten aber zeigen, dass sich die Messungen bezüglich der klinischen Vorhersagekraft für kardiovaskuläre Erkrankungen kaum unterscheiden. Die BMI-Bestimmung ist eine lange etablierte und klinisch einfach umzusetzende Variante [63].

Die Deutsche Adipositas Gesellschaft empfiehlt deshalb ab einem BMI von ≥ 30 kg/m² bzw. einem BMI von ≥ 25 kg/m² und zusätzlich bestehenden Risikofaktoren zunächst Gewichtsreduktion durch Ernährungs- und Bewegungstherapie. Dabei kann der Patient durch verhaltenstherapeutische Maßnahmen unterstützt werden. Reicht dies nicht aus, können auch medikamentöse oder operative Schritte erwogen werden. Bezüglich des kardiovaskulären Risikos sollte eine langsame Gewichtsreduktion

durchgeführt werden: Zunächst sollte bei einem BMI bis 35kg/m² das Ziel sein, innerhalb von sechs Monaten 10% des aktuellen Körpergewichts zu verlieren [18]. Schon eine Gewichtsabnahme von 10kg zeigt deutliche Effekte und senkt beispielsweise die Gesamtmortalität um 20% [55].

Diabetes mellitus und Glucosestoffwechselstörung

Wie bereits oben beschrieben erhöhen Übergewicht und Adipositas nicht nur das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen, sondern in ähnlichem Ausmaß auch das Risiko Diabetes mellitus zu entwickeln: Für übergewichtige Männer liegt das relative Risiko bei 1,27, für adipöse Männer bei 1,85 [61]. Weltweit sind ca. 220 Millionen Menschen an Diabetes erkrankt, in Deutschland liegt die Prävalenz bei fast 8,6% [12,13]. Der Anteil undiagnostizierter Diabetiker allerdings ist fast ebenso so hoch, wie eine Untersuchung in Süddeutschland zeigte [64]. Folgende Tabelle zeigt die Diagnosekriterien gemäß der deutschen Diabetes Gesellschaft und der American Diabetes Association (ADA) [65,66].

	Diabetes	gestörte Glucosetoleranz (IGT)	abnorme Nüchtern-glucose (IFG)
Nüchtern-Plasmagluco-se	≥126 mg/dl		100-125 mg/dl
Gelegenheits-Plasmagluco-se	≥200 mg/dl		
Oraler Glucosetoleranztest (OGTT)	2h-Wert ≥200 mg/dl	2h-Wert 140-199 mg/dl	

Tabelle 7: Diagnosekriterien Diabetes mellitus [65,66]

Die gestörte Glucosetoleranz (Impaired glucose tolerance, IGT) und die abnorme Nüchtern-glucose (Impaired fasting glucose, IFG) sind Zustände, in denen bereits eine Störung des Glucosemetabolismus vorliegt, Diabetes mellitus aber noch nicht diagnostiziert werden kann. Diese gehen mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung eines Diabetes mellitus einher: Die Diabetesinzidenz für Patienten mit Nüchtern-glucosewerten von 100- 125 mg/dl liegt bei 10 pro 1000 Patientenjahre im Gegensatz zu 2,4 bei Patienten mit normalen Glucosewerten [67]. Diabetes mellitus erhöht das relative Risiko für KHK um das mehr als zweifache. Doch auch abnorme Werte der Nüchtern-glucose bergen

ein kardiovaskuläres Risiko und gehen mit einem relativen Risiko von 1,2 einher [68,69]. Die Prävalenz der IFG liegt mit außerdem 7% fast ebenso so hoch wie die Diabetesprävalenz [64].

Pathophysiologisch führen hohe Blutzuckerspiegel unter anderem zur Ausbildung sogenannter Advanced Glycation End Products (AGE). Diese erhöhen beispielsweise die Gefäßpermeabilität und verstärken die prokoagulatorischen Eigenschaften des Endothels durch vermehrte Ausbildung des Tissue-Faktors und Erniedrigung von antikoagulatorisch wirkendem Thrombomodulin. AGEs fördern außerdem die Sekretion von Zytokinen und erleichtern dadurch die Monozytenmigration in die Gefäßwände mit nachfolgender Proliferation von glatten Muskelzellen und Fibroblasten. Darüber hinaus wirken erhöhte Blutzuckerspiegel auch über Einflussnahme auf die Plättchenaktivierung, Gerinnungsfaktoren und NO-Ausschüttung proatherogen. Neben den direkten Effekten durch Hyperglykämien selbst bewirkt Diabetes aber auch durch seine häufige Assoziation mit anderen Risikofaktoren wie Hyperlipidämie und Hypertonie atherosklerotische Veränderungen [70].

Deshalb ist es wichtig, Diabetes mellitus konsequent und schnell zu behandeln: Neben den lebensstilverbessernden Maßnahmen wie Gewichtsverlust, Ernährungsumstellung und körperliche Aktivität, stehen auch orale Antidiabetika und eine Insulintherapie zur Verfügung. Weitere kardiovaskuläre Risikofaktoren wie Hypercholesterinämie und Hypertonie werden bei Diabetikern außerdem strenger therapiert, um so das KHK-Risiko optimal zu senken [65,66].

Fettstoffwechselstörung

In Deutschland leiden 29,1% der hausärztlich versorgten Patienten an einer Hyperlipidämie [71]. Definiert wird eine Hyperlipidämie anhand des Gesamtcholesterin- oder des LDL-Spiegels. Für Deutschland wird die Klassifikation der ESC von der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK) [72,73] empfohlen, in den USA ist die Klassifikation des National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (NCEP-ATP-III) üblich [74]. Folgende Tabelle zeigt die Zielwerte der LDL-Spiegel der beiden Gesellschaften im Vergleich. Die entsprechenden Zielwerte sind dabei abhängig vom vorbestehenden kardiovaskulären Risikoprofil. Bei den Empfehlungen der ESC wird dies mit Hilfe der SCORE-Risikotabelle (Systematic Coronary Risk Evaluation Project) berechnet, die weiter unten noch beschrieben wird. Das Gesamtcholesterin spielt nur noch eine untergeordnete Rolle: Die Be-

stimmung dient in erster Linie zur Abschätzung des kardiovaskulären Gesamtrisikos durch das SCORE-Systeme. Zur Charakterisierung der Dyslipidämie vor Therapiebeginn ist die alleinige Bestimmung des Gesamtcholesterin laut Leitlinien nicht ausreichend und sollte nur als Behandlungsziel berücksichtigt werden, falls andere Analysen nicht verfügbar sind [73].

NCEP-ATP-III (2002)	LDL
0-1 Risikofaktor	<160mg/dl
≥2 Risikofaktoren (10-Jahres-Risiko ≤20% nach Framingham-Risiko-Score)	<130mg/dl
KHK oder KHK-Risikoäquivalent (10-Jahres-Risiko >20% nach Framingham-Risiko-Score)	<100mg/dl
ESC (2011)	
Risiko ≤5% (SCORE-Risiko-Score)	<115mg/dl
Risiko 5-10% (SCORE-Risiko-Score)	<100 mg/dl
hohes Risiko (vorbestehende Kardiovaskuläre Erkrankung, Diabetes mit Mikroalbuminurie, schwere Dyslipidämie)	<70mg/dl

Tabelle 8: Einteilung der Hypercholesterinämie nach NCEP-ATP-III [74] und ESC [73]

Schon lange ist der Zusammenhang von erhöhten Cholesterinspiegeln und Koronarer Herzerkrankung bekannt und auch Gegenstand der Framingham-Studie gewesen: Beträgt das Gesamtcholesterin über 200mg/dl liegt das relative Risiko bereits bei 1,3, bei Spiegeln von über 240mg/dl bei 1,9. LDL-Spiegel von über 160mg/dl gehen mit einem relativen Risiko von 1,7 einher [46]. Der Zusammenhang von Cholesterinspiegel und kardiovaskulär bedingter Mortalität ist dabei linear [75].

LDL spielen in der Atherogenese eine besonders zentrale Rolle: Ist die Endothelpermeabilität erhöht, kommt es zum Einstrom von LDL in die Intima. Oxidiert kann es dann von Makrophagen aufgenommen werden. Wenn die so entstandenen Schaumzellen dann zugrunde gehen, wird das hochgradig oxidierte Cholesterin in die Intima freigesetzt und legt damit den Grundbaustein für die Bildung des atheromatösen Plaque und löst außerdem eine Entzündungsreaktion aus [17].

Deshalb empfiehlt die ESC eine strenge Reduktion des Cholesterinspiegels entsprechend der vorbestehenden Risikofaktoren. Auch hier können zunächst lebensstilverbessernde Maßnahmen wie Ernährungsumstellung, Gewichtsreduktion und körperliche Aktivität empfohlen werden. Darüber hin-

aus stehen HMG-CoA-Reduktase-Hemmer (3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A-Reduktase-Hemmer, Statine), Gallensäurebinder, Cholesterinresorptionshemmer und Nikotinsäure zur medikamentösen Cholesterinsenkung zur Verfügung [73]. Schon eine Reduktion des Cholesterinspiegels um 1mmol/l reduziert das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse um mehr als 20%. Ein mmol/l entspricht dabei etwa 18mg/dl [76].

Neben Cholesterin und LDL spielen auch HDL und Triglyceride eine Rolle in der Atherogenese. Erhöhte Triglyceridspiegel repräsentieren den gesamten Triglyceridgehalt in Very-Low-Density-Lipoproteinen (VLDL), Chylomikronen und deren Remnants. Gerade diese VLDL- und Chylomikronen-Remnants können die Arterienwand leicht penetrieren, akkumulieren dort und sorgen für die Bildung von Schaumzellen. Indirekt atherogen wirkt ein erhöhter Triglyceridspiegel über die Förderung von Lipidbindung und Lipolyse an der Arterienwand. Vasodilatation, Gerinnung und Entzündungsaktivität werden ebenfalls negativ beeinflusst. HDL hingegen zeichnen sich durch ihre kardioprotektiven Effekte aus: Erhöhte HDL-Spiegel wirken antioxidativ, antiinflammatorisch und fördern den Cholesterintransport aus dem Blut in die Leber [77]. Sinkt der HDL-Spiegel unter 35mg/dl ab, bedeutet das ein relatives Risiko von 1,47 [46]. Eine neuere Studie bestätigt dieses Ergebnis und zeigt eine starke, von anderen Risikofaktoren unabhängige Assoziation von HDL und KHK: Mit jedem Anstieg des HDL-Spiegels um 15mg/dl sinkt das Risiko um 22% [78]. Die Assoziation von Triglyceridspiegel und KHK hingegen scheint in dieser Untersuchung weniger stark. Insgesamt konnte noch nicht abschließend geklärt werden, inwieweit der Einfluss von erhöhter Triglyceridkonzentration auf das KHK-Risiko auf Veränderungen in der LDL- und HDL-Struktur zurückzuführen ist, oder auf erhöhte Konzentrationen von HDL und Remnants, die ebenfalls mit einer Hypertriglyceridämie einhergehen [79]. Unabhängig davon konnten aber verschiedene Untersuchungen zeigen, dass eine Hypertriglyceridämie mit einem erhöhten KHK-Risiko einhergeht: Das relative Risiko liegt hier bei bis zu 1,37 [80,81]. Triglyceridspiegel über 150 mg/dl und HDL-Spiegel unter 45 mg/dl (bzw. 40 mg/dl für Frauen) gelten damit als Marker für ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko.

Laut Empfehlungen der ESC sind sie aber nicht Gegenstand der KHK-Primärprävention. Wichtig bei erhöhten Triglycerid- oder niedrigen HDL-Spiegeln ist in erster Linie die optimale Behandlung einer gleichzeitig bestehenden Hypercholesterinämie. Bei Patienten mit vorbestehendem hohem kardiovaskulärem Risiko kann bei Hypertriglyceridämie neben Ernährungsumstellung, Alkoholkarenz und

Gewichtsreduktion auch mit Omega-3-Fettsäuren ein guter triglyceridsenkender Effekt erzielt werden. Empfohlen werden hier mindestens 2g pro Tag [49].

1.2.3 Kardiovaskuläre Risikoscores und der Framingham Index

Da die oben genannten Risikofaktoren als Einzelfaktoren zur Abschätzung des kardiovaskulären Risikos nicht genügen, wurden Risikoscores entwickelt. Diese Scores integrieren die Risikofaktoren in unterschiedlichen Gewichtungen und ermitteln so das kardiovaskuläre Gesamtrisiko und das 10-Jahres-Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse bei Patienten, die bisher keine Anzeichen für kardiovaskuläre Erkrankungen gezeigt haben und herzkreislaufgesund scheinen. Anhand dieser Einteilung können dann Therapieentscheidungen getroffen werden, wie zum Beispiel im Falle der oben beschriebenen LDL-Grenzwerte oder Blutdruckwerte. Mittlerweile gibt es eine Vielzahl von Risiko-Scores, herausgegeben von verschiedenen Gesellschaften.

Im ESC-SCORE beispielsweise wird anhand der Parameter Alter, Geschlecht, Raucherstatus, Blutdruck und Gesamtcholesterin das 10-Jahres-Risiko für tödliche kardiovaskuläre Ereignisse ermittelt. Dabei werden zwei unterschiedliche Score-Systeme unterschieden: Abhängig von der kardiovaskulär bedingten Sterberate des Landes muss entsprechend der High-Risk oder der Low-Risk-Score verwendet werden. Eine speziell für Deutschland entwickelte Version des SCORES basiert auf Daten, die nur in Deutschland erhoben wurden und lässt sich zwischen dem High- und Low-Risk-SCORE einordnen. Die bisher nur online verfügbare Version des SCORES berücksichtigt außerdem auch den HDL-Wert [49].

Für Deutschland existiert außerdem der länderspezifische PROCAM-Score (Prospective Cardiovascular Münster Study). Dieser Score wurde anhand von in Deutschland im Rahmen der PROCAM-Studie erhobenen Daten entwickelt. Neben Alter, Diabetes, Raucherstatus, LDL- und HDL-Werten und den systolischen Blutdruckwerten wird hier auch die Familienanamnese und der Triglyceridspiegel berücksichtigt und mit Hilfe dieser Parameter das 10-Jahres Risiko für kardiovaskuläre Er-

eignisse berechnet. Von Nachteil ist allerdings, dass dieser Score für Männer entwickelt wurde und die Übertragbarkeit auf Frauen nur eingeschränkt möglich ist [82].

In der vorliegenden Untersuchung wurde der Framingham-Risiko-Score verwendet. Hier werden getrennt nach Geschlechtern Punkte vergeben für Alter, für Gesamtcholesterin- oder LDL-Wert, für den HDL-Wert, für Blutdruckwerte und für Diabetes und Raucherstatus und so das 10-Jahres-Risiko ermittelt. Dieser Risiko-Score wurde anhand der in der Framingham-Studie ermittelten Daten entwickelt. Um Studiendaten international vergleichbar zu machen, wird in den meisten Studien, wie auch in der hier vorliegenden Untersuchung, dieser amerikanische Framingham-Score verwendet [46].

1.2.4 Metabolisches Syndrom

Die Hauptrollen in der Pathogenese des metabolischen Syndroms sind Übergewicht und Insulinresistenz. Durch die endokrine Aktivität des abdominalen Fettgewebes, die ja bereits oben beschrieben wurde, und einem damit einhergehenden Überschuss an freien Fettsäuren kommt es zur Entwicklung von Hypertonie, Fettstoffwechselstörung und Insulinresistenz. Die Insulinresistenz als zweite Komponente verursacht zunächst Hyperinsulinämie und Hyperglykämie, die so den Weg für einen Diabetes mellitus ebnen. Im Rahmen dieses Ungleichgewichts kommt es zur peripheren Vasokonstriktion und Natriumretention. In der Leber werden außerdem vermehrt VLDL gebildet, das dann wiederum zu Hypertriglyceridämie und niedrigen HDL-Spiegeln führt [58,83].

Dieses Zusammentreffen von Adipositas, Diabetes, Dyslipidämie und Hypertonie wird unter dem Begriff „metabolisches Syndrom“ zusammengefasst. Eine weltweit gültige und einheitliche Definition besteht bisher nicht. Derzeit existieren verschiedene Definitionen, wie zum Beispiel von der WHO aus dem Jahr 1998 [84], das National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (NCEP-ATP III) von 2001 [74], und von der

International Diabetes Federation (IDF) aus dem Jahr 2005 [58]. Die IDF-Definition gilt dabei als eine praktikable und im klinischen Alltag anzuwendende Definition, die sich außerdem eignet, um weltweit Langzeitstudien vergleichbar durchführen zu können. Dafür bietet die IDF-Definition extra verschiedene Bauchumfang-Grenzwerte entsprechend der ethnischen Herkunft der Probanden an. Die Kriterien Dyslipidämie, Hypertonie und Diabetes gelten auch als erfüllt, wenn diese Störungen bereits medikamentös behandelt werden.

Hüftumfang: Männern $\geq 94\text{cm}$ / Frauen $\geq 80\text{cm}$ oder BMI > als 30kg/m^2	+ 2 der folgenden Kriterien: <ul style="list-style-type: none"> • Triglyceride $\geq 150\text{mg/dl}$ • HDL $< 40\text{mg/dl}$ (Männern) / $< 50\text{mg/dl}$ (Frauen) • Blutdruck: systolisch $\geq 130\text{mmHg}$ oder diastolisch $\geq 85\text{mmHg}$ • Nüchternblutzucker $\geq 100\text{mg/dl}$ oder Diabetes Typ2
--	--

Tabelle 9: IDF-Kriterien für das Metabolische Syndrom [58]

Die Prävalenz des metabolischen Syndroms nach NCEP-ATP III-Kriterien liegt in Deutschland bei ca. 22%, in den USA ist das metabolische Syndrom ähnlich häufig. Benutzt man die IDF-Kriterien, liegt die Prävalenz in Deutschland sogar bei fast 33% [68,85]. Unabhängig von der verwendeten Definition bedeutet ein metabolisches Syndrom allerdings ein erhöhtes Gesundheitsrisiko: Das metabolische Syndrom geht sowohl mit einer erhöhten Inzidenz für Diabetes als auch für kardiovaskuläre Erkrankungen einher. Diabetes tritt dabei fast 5-fach häufiger auf, das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen ist immerhin verdoppelt. Und auch die Gesamtmortalität steigt um das ungefähr 1,5-fache [83,86-88]. Dass allerdings das metabolische Syndrom das kardiovaskuläre Risiko besser vorhersagen kann, als die Summe seiner einzelnen Risikofaktoren, konnte bisher noch nicht gezeigt werden [89,90]. Weitere, noch zu lösende Probleme sind die endgültige Klärung der pathogenetischen Zusammenhänge sowie auch die speziellen therapeutischen Konsequenzen, die aus einer solchen Diagnose zu ziehen sind. Trotzdem können anhand des metabolischen Syndroms Patienten identifiziert werden, die ein besonderes kardiovaskuläres Risiko tragen. Natürlich wird auch bei diesen Patienten auf die etablierten medikamentösen Therapien zurückgegriffen, um die einzelnen Risikofaktoren zu behandeln. Daneben sollte hier aber auch besonderes Augenmerk auf die Behandlung von Adipositas

und Insulinresistenz gelegt werden: Gerade diesen Patienten sollten Gewichtsabnahme, körperliche Aktivität und Veränderung der Ernährungsgewohnheiten ganz besonders angeraten werden [91].

1.3 Omega-3-Fettsäuren und der Omega-3-Index

1.3.1 Omega-3-Fettsäuren: Biochemische Grundlagen und Ernährungsempfehlungen

Laut Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsforschung (DGE) sollten 30% der täglichen Energiezufuhr durch Fette gedeckt werden. Diese ca. 75g Fett sollten dabei zu je einem Drittel aus gesättigten (saturated fatty acids, SAFA), einfach ungesättigten (mono unsaturated fatty acids, MUFA) und mehrfach ungesättigten (poly unsaturated fatty acids, PUFA) Fettsäuren bestehen [92,93].

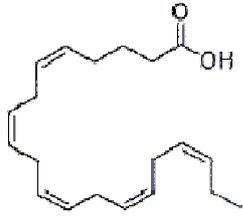
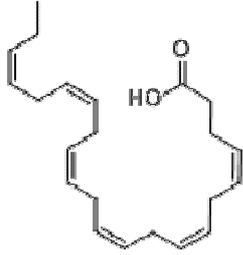
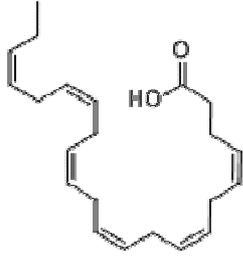
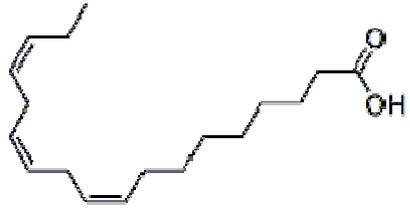
<p>Timnodonsäure (Eicosapentaensäure (EPA) 20:5)</p>	
<p>Culpanodonsäure (Docosapentaensäure, 22:5)</p>	
<p>Cervonsäure (Docosahexaensäure (DHA) 22:6)</p>	
<p>α-Linolensäure (ALA, 18:3)</p>	

Abbildung 2: Omega-3-Fettsäuren [97]

Besonders wichtig sind darunter die essenziellen Fettsäuren α -Linolensäure (ALA), eine Omega-3-Fettsäure und Linolsäure, eine Omega-6-Fettsäure. Diese kann der Körper aufgrund fehlender Enzyme nicht selbst synthetisieren. Bei beiden handelt es sich um mehrfach ungesättigte langkettige Fettsäuren, d.h. beide enthalten mehrere Doppelbindungen, wobei sich bei Omega-3-Fettsäuren die erste Doppelbindung an der dritten C-C-Bindung vom Omega- oder Carboxylende aus gezählt befindet, bei der Omega-6-Fettsäure liegt diese an der sechsten Position [94]. Die wichtigsten Vertreter der Omega-3-Fettsäuren sind neben der α -Linolensäure (ALA, 18:3) die Eicosapentaensäure (EPA), die Docosahexaensäure (DHA) und die Docosapentaensäure. EPA, DHA und Docosapentaensäure können mittels des Enzyms Delta-5-Desaturase und Delta-6-Desaturase aus der α -Linolensäure vom Körper selbst synthetisiert werden. Mittels dieser Konversion kann der tägliche Bedarf an EPA und DHA aber nicht gedeckt werden, eine zusätzlich direkte Zufuhr dieser Omega-3-Fettsäuren ist notwendig [93].

Die Omega-3-Fettsäuren dienen zum einen als Bestandteil von Phospholipiden der Stabilität, Fluidität und Funktionalität von Zellmembran, v.a. in den Nervenzellen des Gehirns und in den Photorezeptoren der Retina. Zum anderen sind sie Substrate für die Synthese von Eikosanoiden, die eine wichtige Rolle in der Steuerung von Immunsystem, Blutgerinnung und Herz-Kreislauffunktionen spielen. Über Beeinflussung von Membranfluidität und Zytokinbildung haben Omega-3-Fettsäuren dann auch Einfluss auf die Neurotransmission [95,96].

Aufgenommen werden Omega-3-Fettsäuren v.a. mit verschiedenen Pflanzenölen wie Leinöl, Rapsöl oder Walnussöl (v.a. ALA), sowie mit fettreichen Seefischen wie Lachs, Makrele, Hering oder Sardellen (v.a. EPA, DHA). Während Omega-6-Fettsäuren, die sich z.B. in Sonnenblumen- oder Weizenkeimöl finden meist ausreichend aufgenommen werden, sind die meisten Menschen an Omega-3-Fettsäuren eher unterversorgt. Optimal wäre laut DGE eine tägliche Aufnahme von 2,5% Linolsäure (Omega-6) und 0,5% Linolensäure (Omega-3), und damit ein Verhältnis von 1:5. Mit diesem Verhältnis soll gewährleistet werden, dass die Enzyme Delta-5-Desaturase und Delta-6-Desaturase nicht ausschließlich für die Verarbeitung der Linolsäure verbraucht werden, sondern auch noch ausreichend für die Umwandlung von Linolensäure in ihre Derivate EPA und DHA zur Verfügung stehen. Durchschnittlich liegt das Verhältnis in Deutschland eher bei 7:1. Um die empfohlene tägliche Menge

von ca. 250mg EPA/DHA zu sich zu nehmen, wird geraten 1-2mal pro Woche Fisch zu Essen, oder, falls notwendig, auf Nahrungsergänzungsmittel wie Fischölkapseln zurückzugreifen [92,93].

1.3.2 Omega-3-Fettsäuren und kardiovaskuläre Erkrankungen: Der Omega-3-Index

Die obigen Empfehlungen der DGE gelten vor allem für die primäre Prävention der KHK. Aber auch Patienten mit bestehender KHK können noch von Omega-3-Fettsäuren profitieren. Die American Heart Association beispielsweise empfiehlt grundsätzlich allen Erwachsenen mindestens zweimal pro Woche Fisch zu essen, Patienten mit einer Koronaren Herzkrankheit sollten täglich 1g EPA und DHA zu sich nehmen [98,99]. Diese Empfehlungen stützen sich auf die herzprotektiven und mortalitäts-senkenden Eigenschaften der Omega-3-Fettsäuren: Sie machen das Herz weniger anfällig für potentiell lebensbedrohliche Arrhythmien, vermindern das Risiko für Thromben, die Herzinfarkte und Schlaganfälle auslösen können, und senken Triglycerid- und Lipoproteinspiegel. Darüber hinaus wirken sie der Hypertonie entgegen und verlangsamen, u.a. über ihre antiinflammatorischen Eigenschaften, das Wachstum atherosklerotischer Plaques. Außerdem konnte gezeigt werden, dass hohe EPA- und DHA-Spiegel bei KHK-Patienten die Zellerterung positiv beeinflussen und mit einer generellen Verlangsamung der Telomerverkürzung einhergehen [100-102].

So sollen Omega-3-Fettsäuren nicht nur das Auftreten von nicht-tödlichen Koronarereignissen und der Herzinsuffizienz verhindern, sondern auch die Inzidenz des plötzlichen Herztodes und die allgemeine Mortalität kardiovaskulärer Erkrankungen sollen durch eine ausreichende Zufuhr dieser Fettsäuren gesenkt werden. So scheint bei regelmäßigem Fischkonsum und Aufnahme von Omega-3-Fettsäuren die Herzinsuffizienz weniger häufig aufzutreten. Auch werden Prognose und Verlauf der Herzinsuffizienz durch Omega-3-Fettsäuren günstig beeinflusst [103-105].

Bezüglich der kardiovaskulär bedingten Mortalität war zunächst aufgefallen, dass in Populationen, in denen traditionell viel Fisch verzehrt wird, die Sterblichkeit an ischämischen Herzerkrankungen we-

sentlich geringer ist: Während die Todesrate in Japan bei 32/100000 liegt, sind es in den USA rund 97/100000 Personenjahre [12]. Eine Metaanalyse mit insgesamt mehr als 200000 Personen zeigt, dass die Wahrscheinlichkeit an einer KHK zu versterben abnimmt, je mehr Fisch verzehrt wird: Mit je 20g Fisch pro Tag zusätzlich sinkt dieses Risiko um 7% [106].

Interventionsstudien zeigen die Bedeutung der Omega-3-Fettsäuren in der Sekundärprävention [107]: Metaanalysen randomisierter und kontrollierter Interventionsstudien zeigen eine Reduktion der kardiovaskulären Sterblichkeit bei bereits Herzvorerkrankten, wenn ausreichend EPA und DHA in Form von Nahrungsergänzungsmitteln zugeführt wird. Auch Restenosen nach Konorarangioplastie scheinen unter ausreichender Zufuhr von Omega-3-Fettsäuren weniger oft aufzutreten [108-110]. Im Rahmen der Primärprävention zeigen Studien einen protektiven Einfluss von EPA und DHA auf die kardiovaskuläre Sterblichkeit, wenn täglich 250-500mg aufgenommen werden [111].

Am umfangreichsten ist aber wohl die Datenlage bezüglich des plötzlichen Herztods. Der plötzliche Herztod ist eine Erscheinungsform des akuten Koronarsyndroms und bezeichnet den unerwarteten Todeseintritt innerhalb einer Stunde nach Einsetzen der Bewusstlosigkeit. Dabei kommt es durch zumeist tachykarde Rhythmusstörungen wie Kammerflimmern oder ventrikuläre Tachykardie zu einer unzureichenden Gewebperfusion und damit zu einem stark eingeschränkten kardialen Auswurf. Die Ursache dieser Rhythmusstörungen liegt wiederum bei mehr als 75% der Fälle in einem durch eine KHK vorgeschädigtem Herz, weniger häufig sind erworbene oder angeborene Kardiomyopathien die Ursache [112]. Umgekehrt sind mehr als 50% der KHK-Todesfälle Fälle von plötzlichem Herztod [113]. Interventionsstudien zeigen hier ebenfalls den protektiven Effekt der Omega-3-Fettsäuren: 250mg EPA und DHA pro Tag reichen aus um das Risiko für einen plötzlichen Herztod um 50% zu senken [114]. Omega-3-Fettsäuren können aber nicht nur in der Prävention eingesetzt werden, sondern können auch helfen, Patienten mit erhöhtem kardiovaskulären Risiko zu identifizieren: Betrachtet man statt des Fischkonsums direkt die EPA und DHA Konzentrationen in Plasma und Erythrozytenmembran, zeigt sich der gleiche Zusammenhang: Bei niedrigen EPA und DHA Werten im Plasma ist das Risiko am plötzlichen Herztod zu versterben signifikant erhöht [115]. Basierend auf diesen und anderen Untersuchungen wurde 2004 der Omega-3-Index entwickelt. Er wird an Erythrozytenmembranen bestimmt und ist definiert als der Prozentteil, den die Summe von EPA und DHA an allen Fettsäuren einnimmt. Dabei spiegelt der Omega-3-Index nicht nur die Versorgung des Körpers mit Fett-

säuren wieder und erlaubt Rückschlüsse auf die Omega-3-Fettsäurekonzentration in den Herzmuskelzellen [116], sondern er ermöglicht auch die Risikoabschätzung für den plötzlichen Herztod. Dabei gilt: je höher der Index, desto geringer das Risiko einen plötzlichen Herztod zu erleiden. Außerdem kann anhand des Indexes in drei Risikogruppen unterteilt werden: Unter 4% besteht ein hohes Risiko, zwischen 4 und 8% ein mittleres und ab 8% ein niedriges Risiko [117,118]. Vergleicht man das relative Risiko zwischen der Low- und der High-Risk Gruppe, kann der Omega-3-Index einen Risikounterschied von bis zu 90% erkennen und ist damit klassischen Risikofaktoren, wie z.B. dem CRP, dessen Risikoreduktion in der niedrigsten Risikogruppe bei 65% liegt, sogar etwas überlegen. Außerdem ist der Omega-3-Index auch nach multivariater Angleichung noch immer statistisch signifikant in der Risikovorhersage [115,119]. Der Omega-3-Index erfüllt eine Reihe der Anforderungen die an Risikomarker und Risikofaktoren gestellt werden [120,121]: Es existieren überzeugende und ausreichende epidemiologische Daten zu KHK-Risiko und Omega-3-Biomarkern, der biologische Zusammenhang von Omega-3-Risikomarkern und kardiovaskulärem Risiko kann plausibel erklärt werden. Der Omega-3-Index ist außerdem unabhängig von anderen Risikofaktoren und lässt sich mittels Supplementation oder Ernährungsumstellung einfach und günstig positiv beeinflussen. Weitere Untersuchungen sind erforderlich um beispielsweise die Messmethodik zu standardisieren [117]. Bisher ist der Omega-3-Index noch nicht als Risikofaktor in offizielle Leitlinien der AHA oder ESC aufgenommen.

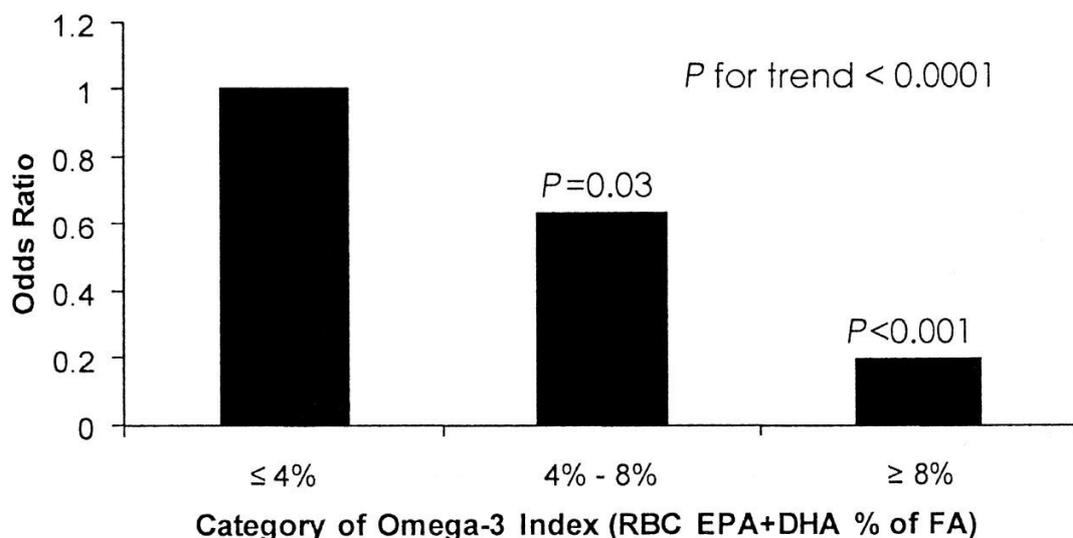


Abbildung 3: Omega-3-Index: Risikokategorien [117]

Anhand der Analyse der Fettsäurezusammensetzung in der Erythrozytenmembran lässt sich außerdem auch der Arachidonsäure zu Eicosapentaensäure-Quotient (AA/EPA-Quotient) bestimmen. Arachidonsäure gehört in die Gruppe der Omega-6-Fettsäuren, Eicosapentaensäure in die Gruppe der Omega-3-Fettsäuren. Aus Arachidonsäure (AA) werden ebenso wie aus Eicosapentaensäure Eikosanoide gebildet wie Prostaglandine, Thromboxan oder Leukotriene. Den Derivaten der Arachidonsäure allerdings werden im Gegensatz zu denen der Eicosapentaensäure u.a. auch inflammatorische, vaso-konstriktive und prothrombotische Eigenschaften zugeschrieben. Ein niedriges Verhältnis von AA/EPA scheint also erstrebenswert. Neuere Untersuchungen aber sprechen diesem AA/EPA-Quotienten eher theoretische Bedeutung zu: Studien konnten keinen Zusammenhang von hohem AA/EPA-Quotienten und erhöhtem kardiovaskulärem Risiko feststellen. Wichtigster Faktor dieses Quotienten scheint a.e. die Höhe der EPA-Konzentration zu sein [122,123]. Auch die Überlegung, dass ein Überangebot an Arachidonsäure die Umwandlung von α -Linolensäure zu ihren Derivaten EPA und DHA stören könnte, scheint überholt. Die AHA rät deshalb auch nicht dazu, den Konsum von Omega-6-Fettsäuren bewusst einzuschränken [124]. Eindeutige Rückschlüsse auf das kardiovaskuläre Risiko lassen sich also aus einem AA/EPA-Quotienten nicht ziehen.

1.3.3 Omega-3-Fettsäuren in Gehirnentwicklung, Neurologie und Psychiatrie

Besondere Ernährungsempfehlungen gelten außerdem für Schwangere und Stillende: Hier wird eine tägliche Aufnahme des DHA von ca. 200mg empfohlen [92]. Schon seit langem ist bekannt, dass DHA eine wichtige Rolle in der Gehirnentwicklung im letzten Schwangerschaftstrimeon und den ersten Lebensmonaten spielt [125]. Studien konnten zunächst einen erhöhten DHA-Gehalt in bestimmten Gehirnregionen, wie dem Frontal- und Okzipitallappen und dem Kleinhirn nachweisen [126]. Im Rahmen einiger Interventionsstudien wurde dann außerdem gezeigt, dass sich eine DHA-Augmentation während Schwangerschaft und Stillzeit, bzw. in der Säuglingsmilch positiv auf die psychomotorische und kognitive Entwicklung des Kindes auswirkt: Überlegen waren diese Kinder z.B.

bezüglich der Hand-Augen-Koordination [127]. In einer anderen Untersuchung waren Kinder, deren Mütter bei Geburt hohe DHA-Werte aufwiesen, außerdem insgesamt weniger leicht ablenkbar und zeigten eine bessere visuelle Aufmerksamkeit [128]. Sogar positive Auswirkungen auf den Intelligenzquotienten der Kinder konnten schon nachgewiesen werden [129].

Eine Untersuchung an US-amerikanischen Soldaten, die im Irak stationiert waren, konnten einen ähnlichen Zusammenhang zeigen: Hier wurde der Omega-3-Index bestimmt und die Probanden u.a. bezüglich ihrer kognitiven Leistungsfähigkeit untersucht. Dabei zeigte sich, dass ein höherer Omega-3-Index mit besseren Ergebnissen bei der Testung von kognitiver Flexibilität und exekutiven Funktionen assoziiert war [130]. Interventionsstudien konnten außerdem den positiven Einfluss von Omega-3-Fettsäuren auf das Gehirn Erwachsener zeigen: So führt z.B. schon ein Fischkonsum von 1-3mal im Monat zu einem signifikant erniedrigtem Risiko für ischämische Schlaganfälle [131,132]. Auch bezüglich des Alzheimer- und Demenzrisikos ist ein regelmäßiger und ausreichender Konsum von Omega-3-haltigen Nahrungsmitteln von Vorteil: Schon ein einmalwöchentlicher Fischkonsum senkt das Erkrankungsrisiko für Alzheimer um rund 60% [133]. Auch die nicht Alzheimer-bedingte Abnahme kognitiver Leistungsfähigkeit im Alter wird durch regelmäßigen Fischverzehr verlangsamt [134]. Ein positiver Effekt bezüglich der kognitiven Funktionen durch eine therapeutische Intervention mit Omega-3-Fettsäuren konnte allerdings nur für Patienten, die an sehr milden Formen von Alzheimer litten, erzielt werden [135,136].

Auch in Ätiologie und Pathogenese verschiedener psychiatrischer Störungen wie der Schizophrenie, dem Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Syndrom (ADHS) und den affektiven Erkrankungen, spielen Omega-3-Fettsäuren eine Rolle. So zeigen Untersuchungen an ADHS-erkrankten Kindern signifikant erniedrigte DHA- und EPA-Konzentration in Plasma und Erythrozyten [137]. Ergebnisse bezüglich der therapeutischen Wirksamkeit von Omega-3-Fettsäuren sind bislang allerdings noch sehr uneinheitlich und erlauben keine eindeutige Behandlungsempfehlung [138]. Da auch bei der Schizophrenie Veränderungen der Lipidzusammensetzung in den Zellmembranen gezeigt wurden, wurden hier ähnliche Therapie-Versuche, diesmal v.a. mit EPA, unternommen [139]. Doch auch hier ist der therapeutische Effekt einer EPA-Supplementation bisher nicht überzeugend und mögliche Zusammenhänge mit den zeitgleich gegebenen Antipsychotika unklar [140-142].

1.3.4 Omega-3-Fettsäuren und Depression

Mit am intensivsten erforscht im Bereich der psychiatrischen Erkrankungen sind die Zusammenhänge für affektive Störungen, darunter besonders für die unipolare Depression: Epidemiologische Studien konnten zeigen, dass für Bevölkerungsgruppen mit hohem Fischkonsum die Prävalenz von depressiven Störungen deutlich erniedrigt ist [143]. Laut einer Studie von Hibbeln et al. beispielsweise, führen Länder mit niedrigem Pro-Kopf-Fischverzehr, wie Neuseeland, West-Deutschland und Kanada die Depressionsprävalenz-Statistik an, während in Japan, wo jeder Einwohner jährlich rund 60kg Fisch isst, die Erkrankungsrate mit am niedrigsten ist [144]. Hier überrascht allerdings, dass die Suizidrate in Japan mit 24/100.000 mehr als doppelt so hoch ist, als in Deutschland und damit mit zu den höchsten weltweit gehört [145]. In der Vergangenheit konnte eine suizidpräventive Wirkung von regelmäßigem Fischkonsum u.a. an einer finnischen Kohorte gezeigt werden [146]. Eine neuere Studie konnte diesen Zusammenhang für eine japanische Kohorte jedoch nicht bestätigen [147]. Vielmehr scheinen die hohen Suizidraten dort durch wirtschaftliche Faktoren bedingt: So konnten Untersuchungen zeigen, dass zeitgleich mit einem Anstieg der Arbeitslosenquoten 1998 auch die Suizidhäufigkeit zunahm und die Korrelation der jährlichen Änderung von Suizidrate und Arbeitslosenzahl bei ca. 0,9 liegt. Bedingt durch die Arbeitslosigkeit stehen dann finanzielle Not und die schlechte physische und psychische Verfassung in enger Verbindung mit Suizidalität. Um diesen Entwicklungen entgegenzusteuern wurden in Japan bereits verschiedene Suizidpräventionsprogramme ins Leben gerufen [148,149].

Auch interessant bezüglich des Zusammenhangs von Fischkonsum und Depression sind Untersuchungen an einer isländischen Kohorte, die zeigen konnten, dass dort Depressionen im Winter nicht wie in anderen Ländern signifikant häufiger auftreten und die Bevölkerung von saisonalen depressiven Störungen offensichtlich verschont bleibt [150]. Auch hier scheint sich der höhere Fischverzehr positiv auf die seelische Gesundheit auszuwirken [151]. Dafür spricht auch die Tatsache, dass in der Bevölkerung rund um den Polarkreis die Prävalenz von Depressionen und saisonal-bedingten affektiven Störungen zugenommen hat, seit die Ernährung dort zunehmend den westlichen Gepflogenheiten angepasst und damit auf Fisch verzichtet wird [152].

Da gezeigt werden konnte, dass der Verzehr von frischem Fisch, Fischölen oder DHA-Ölkapseln mit einer erhöhten Konzentration von Omega-3-Fettsäuren im Plasma und Erythrozytenmembran korre-

liert, wurden in weiteren Studien an Depressiven vor allem diese Parameter untersucht [153]. Vor allem die Lipidzusammensetzung der Erythrozytenmembran erlaubt Rückschlüsse auf die Langzeitversorgung mit Fettsäuren [154]. In mehreren Fall-Kontroll-Studien, die die Lipidzusammensetzung im Plasma oder in Erythrozytenmembranen von Depressiven und Gesunden untersuchten, konnte ein signifikant niedriger Anteil an Omega-3-Fettsäuren, insbesondere von DHA, bei Depressiven nachgewiesen werden. Darüber hinaus war das Verhältnis von Omega-6- zu Omega-3-Säuren signifikant erhöht [155-157]. Während in einer früheren Studie der Mangel an Omega-3-Fettsäuren [158] bzw. das Omega-6- zu Omega-3-Verhältnis mit der Schwere der Depression zu korrelieren schien [159], konnte dieser Zusammenhang in einer aktuelleren Untersuchung nicht mehr gezeigt werden [160]. Pathophysiologisch wird davon ausgegangen, dass Omega-3-Fettsäuren die Membranfluidität verändern. Im Falle von Nervenzellmembranen hat dies Einfluss auf die Neurotransmission und erhöht beispielsweise die serotonerge Neurotransmission, verändert die dopaminerge Aktivität oder reguliert das Corticotropin-releasing Hormon (CRH) und nimmt damit Einfluss auf die gesamte Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse. Darüber hinaus können Omega-3-Fettsäuren die neuronale Apoptose verhindern und den zerebralen Blutfluss verbessern. Die antiinflammatorischen Eigenschaften der Omega-3-Fettsäuren können in Bezug auf Depressionen ebenfalls eine Rolle spielen [161].

Aufgrund dieser Erkenntnisse und der Tatsache, dass, wie bereits oben gezeigt, Depressionen oft mit kardiovaskulären Erkrankungen einhergehen, wurde bereits vor einigen Jahren durch eine Subkommission der American Psychiatric Association eine Empfehlung zur speziellen Ernährung für Menschen mit psychiatrischen Erkrankungen herausgegeben [161]. In Anlehnung an die Empfehlung der American Heart Association [99] wird Patienten mit affektiven Erkrankung, Impulskontroll- oder psychotischen Störungen zu einer täglichen Aufnahme von 1g einer EPA-DHA-Kombination geraten. Eine Nahrungsergänzung von 1-9g ist sinnvoll für Patienten mit affektiven Erkrankungen, wobei eine Einnahme von mehr als 3g ärztlich begleitet werden sollte.

1.4 Fragestellung

Dass ein Zusammenhang von Depression und Koronarer Herzkrankheit besteht und wie sich diese beiden Erkrankungen wechselseitig beeinflussen, wurde bereits oben ausführlich dargestellt. Von besonderem Interesse im Rahmen dieser Arbeit ist die Tatsache, dass für depressive Patienten das Risiko an einer KHK zu erkranken deutlich höher ist als für nicht-depressiv Erkrankte. Zu bedenken ist, dass die KHK eine Erkrankung ist, die nicht nur die Lebensqualität massiv einschränkt und für 16% aller Todesfälle in Deutschland verantwortlich ist, sondern auch enorme volkswirtschaftliche Kosten verursacht: 2,7% aller Gesundheitsausgaben in der BRD sind durch KHK bedingt, das entspricht mehr als 6 Milliarden Euro im Jahr 2006. Ein Großteil davon geht auf Krankenhaus- und Reha-Aufenthalte zurück. Kosten verursachen außerdem die verlorengegangenen Erwerbstätigkeitsjahre: Im Jahr 2006 waren das KHK-bedingt 127.000 Jahre, wobei der größte Verlust mortalitätsbedingt ist [162]. Das unterstreicht zusätzlich die enorme Bedeutung von Präventionsmaßnahmen, die das Auftreten einer KHK verhindern oder hinauszögern.

Um Präventionsmaßnahmen gezielt einsetzen zu können, ist es wichtig, Gruppen mit erhöhtem Risiko zu identifizieren. Epidemiologische Studien haben bereits gezeigt, dass depressive Patienten eine solche Risikogruppe sind. Inwieweit sich dieses Risiko anhand von Risikomarkern festmachen lässt, soll Gegenstand dieser Arbeit sein. Depressive Patienten, die bisher nicht an einer KHK erkrankt sind, sollen deshalb bezüglich ihrer nicht-nutritiven und nutritiven Risikofaktoren untersucht werden. Die gleichen Risiko-Parameter sollen außerdem an einer Gruppe von psychiatrisch-gesunden und ebenfalls nicht KHK-vorerkrankten Probanden erhoben werden, so dass dann Patienten und Probanden bezüglich ihres kardiovaskulären Risikoprofils verglichen werden können. Von besonderer Bedeutung sind hierbei folgende Parameter:

- Als nicht-nutritive Risikofaktoren Raucherstatus und Hypertonie
- Als nutritive Risikofaktoren Adipositas, Diabetes mellitus sowie der Lipidstatus, also Hypercholesterinämie, der HDL-Spiegel und Hypertriglyceridämie.
- Die Prävalenz des metabolischen Syndroms.
- Das 10-Jahres KHK-Risiko, erhoben anhand des Framingham-Risikoscores.

- Als zusätzlicher Risikomarker Bestimmung von Lipidzusammensetzung der Erythrozytenmembran und dabei insbesondere der Anteil der Omega-3-Fettsäuren und des Omega-3-Index.
- Änderung des Omega-3-Index im Krankheitsverlaufs, Beziehung zur Schwere der Depression und anderen kardiovaskulären Risikofaktoren.

Obwohl der Omega-3-Index als eine etablierte und für die Routinediagnostik praktisch einsetzbare Messmethode gilt, existieren bezüglich des Omega-3-Index und des damit verbundenen kardiovaskulären Risikos bei depressiven Patienten bisher keine Untersuchungen. In dieser Untersuchung wird neben den üblichen Blutfetten deshalb auch der Omega-3-Status bestimmt und so der Omega-3-Index berechnet. Darüber hinaus soll im Rahmen dieser Arbeit auch festgestellt werden, inwieweit sich der Omega-3-Index im Verlauf von Behandlung und Genesung der Depression verändert. Bei Entlassung der stationär aufgenommen depressiven Patienten wurde der Omega-3-Index deshalb erneut bestimmt.

2 Material und Methoden

2.1 Auswahl der Studienteilnehmer

2.1.1 Patientenauswahl

Die Patienten für diese Studie wurden im Zeitraum von 2004 bis 2008 aus den stationären Patienten der Psychiatrischen Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität rekrutiert. Zunächst wurden 100 depressive Patienten ausgewählt. Nach Überprüfung sämtlicher Ein- und Ausschlusskriterien blieben dann schließlich 84 Studienpatienten für die endgültigen Analysen übrig. Zur Erfassung möglicher Ausschlusskriterien wurde vor Studieneinschluss eine Voruntersuchung durchgeführt. Dafür wurde eine ausführliche Anamnese erhoben, die Patienten wurden von einem Internisten körperlich untersucht und für ein Routine Laborscreening wurde Blut abgenommen.

Einschlusskriterien:

Einschlusskriterien:

- depressive Episode im Rahmen einer Affektiven Störung (ICD-10: F3) oder einer Neurotischen, Belastungs- und somatoformen Störung (ICD-10: F4)
- mindestens mittelschwere depressive Episode gemäß DSM-IV
- ≥ 17 Punkte im HAMD-17
- ≥ 18 Jahre
- Aufklärung und informiertes Einverständnis mit der Durchführung der Zusatzuntersuchungen; unterzeichnete schriftliche Einverständniserklärung

Abbildung 4: Einschlusskriterien für Patienten

Eingeschlossen wurden Patienten, die gemäß den Kriterien von Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV) und International Classification of Diseases (ICD-10) an einer mindestens mittelschweren depressiven Episode litten [2,3]. Diese depressive Episode musste im Rahmen einer Affektiven Störung (ICD-10: F3) oder einer Neurotischen, Belastungs- oder somatoformen Störung (ICD-10: F4) auftreten. Diagnostiziert wurde diese Erkrankung durch ein psychiatrisches Interview und mit Hilfe des Interviewleitfadens Structured Clinical Interview for DSM-IV (SCID) [6]. Durchgeführt wurden die Interviews durch erfahrene und trainierte Psychiater. Einschlusskriterium war außerdem ein Wert von mindestens 17 in der Hamilton Rating Scale for Depression (HAMD-17) [8]. Die Patienten mussten sich freiwillig in die stationäre Behandlung begeben haben. Um in die Studie eingeschlossen zu werden, mussten die Patienten über die Zusatzuntersuchungen aufgeklärt werden und zur Durchführung der Studie ihr schriftliches Einverständnis geben. Das Mindestalter betrug 18 Jahre.

Ausschlusskriterien:

Ausschlusskriterien:

- Klinisch relevante somatische Erkrankungen (Diabetes mellitus, behandlungsbedürftige Hyperlipidämie). Neurologische Erkrankungen
- Antihypertensive Medikation
- Hormonersatztherapie
- Alkohol-, Drogen-, Medikamentenmissbrauch in den letzten 6 Monaten, bzw. Entzugerscheinungen
- Fehlende Einwilligungsfähigkeit

Abbildung 5: Ausschlusskriterien für Patienten

Ausgeschlossen wurden alle Patienten mit relevanten klinischen Erkrankungen, wie zum Beispiel einem Diabetes mellitus oder einer behandlungsbedürftigen Hyperlipidämie. Auch relevante neurologische Erkrankungen führten zu einem Studienausschluss. Nicht eingeschlossen wurden darüber hinaus Patienten, die sich einer Hormonersatztherapie unterzogen oder antihypertensive Medikamente wie β -Blocker oder ACE-Hemmer einnahmen. Nicht erlaubt war außerdem ein Drogen-, Medi-

kamenten- oder Alkoholmissbrauch in den letzten 6 Monaten oder Entzugerscheinungen zum Zeitpunkt der Studie. Andere psychiatrische Diagnosen wurden im Rahmen des psychiatrischen Interviews und der Durchführung des Structured Clinical Interview for DSM-IV (SCID) sowie des MMPI-2 (Minnesota Multiphasic Personality Inventory), einem Test zur Erfassung der Persönlichkeitsstruktur [163], ausgeschlossen. Fehlende Einwilligungsfähigkeit führte ebenfalls zum Studienausschluss.

2.1.2 Probandenauswahl

Die Probanden wurden im Zeitraum von 2004 bis 2008 per Aushang im Krankenhaus rekrutiert. Vor Studieneinschluss wurden die Probanden einer Voruntersuchung unterzogen, um mögliche Ausschlussfaktoren zu erkennen. Dafür wurde eine Anamnese erhoben, die Probanden untersucht und Blut entnommen.

Ausschlusskriterien:

- Psychiatrische Erkrankungen, Familienangehörige 1. Grades mit einer psychiatrischen Erkrankung
- Klinisch relevante somatische Erkrankungen (Diabetes mellitus, behandlungsbedürftige Hyperlipidämie). Neurologische Erkrankungen
- Antihypertensive Medikation
- Hormonersatztherapie
- Alkohol-, Drogen-, Medikamentenmissbrauch in den letzten 6 Monaten, bzw. Entzugerscheinungen
- Fehlende Einwilligungsfähigkeit

Abbildung 6: Ausschlusskriterien für Probanden

Ebenso wie die Patienten mussten auch die Probanden frei von neurologischen oder anderen klinisch relevanten somatischen Erkrankungen sein, durften keine antihypertensive Medikamente oder Hormone im Rahmen einer Hormonersatztherapie einnehmen, und keinen Alkohol-, Drogen-, oder Medikamentenmissbrauch in den letzten 6 Monaten aufweisen. Darüber hinaus mussten psychiatrische Erkrankungen durch ein psychiatrisches Interview ausgeschlossen werden. Zum Einsatz kamen darüber hinaus SCID und MMPI-2. Die Probanden mussten nach einer Aufklärung ihr schriftliches Einverständnis zur Durchführung der Studienuntersuchungen geben, um in die Studie eingeschlossen zu werden. Auch hier war das Mindestalter 18 Jahre. Für die Teilnahme an der Studie erhielten die Probanden eine Aufwandsentschädigung von 100€.

Die Probanden wurden nach Alter und Geschlecht mit den Studienpatienten gematched. Im Rahmen dieses Matchings, sowie aufgrund somatischer oder psychiatrischer Diagnosen wurden von den zunächst 104 Probanden 24 wieder ausgeschlossen, so dass schließlich 80 Probanden für Studienuntersuchungen zur Verfügung standen.

2.1.3 Einverständniserklärung

Vor Einschluss in die Studie wurden alle Patienten und Probanden schriftlich und mündlich über Inhalt und Ablauf der Studie sowie sämtliche Zusatzuntersuchungen aufgeklärt. Das Einverständnis der Studienteilnehmer wurde schriftlich festgehalten. Die Aufklärung erfolgte gemäß der revidierten Helsinki-Deklaration von Hongkong mit ihren Novellierungen von Tokio (1975), Hongkong (1989) und Somerset West (1996) sowie entsprechend der "Richtlinie zur Aufklärung der Krankenhauspatienten über vorgesehene ärztliche Maßnahmen" vom 01.12.1986. Ein Studienabbruch für Patienten und Probanden war ohne Angabe von Gründen und ohne Einfluss auf die weitere Behandlung jederzeit möglich. Die Aufklärungsfähigkeit der Patienten musste vor Studieneinschluss durch einen projekt-

unabhängigen Facharzt für Psychiatrie bestätigt werden. Die für die Ludwig-Maximilians-Universität zuständige Ethikkommission hat das Studiendesign geprüft und genehmigt.

2.2 Studienablauf

Am ersten Studientag wurde bei allen Studienteilnehmern eine Anamnese erhoben und eine körperliche Untersuchung sowie eine erste Blutentnahme durchgeführt. Bei beiden Gruppen wurden außerdem verschiedene Ratingskalen erhoben. Während die Studie für die gesunden Probanden damit beendet war, wurden diese Ratingskalen für die depressiven Patienten im Verlauf wöchentlich wiederholt. Am Entlasstag wurde bei den Patienten neben einem weiteren Rating auch eine zweite Blutentnahme durchgeführt.

Studienablauf Patienten:

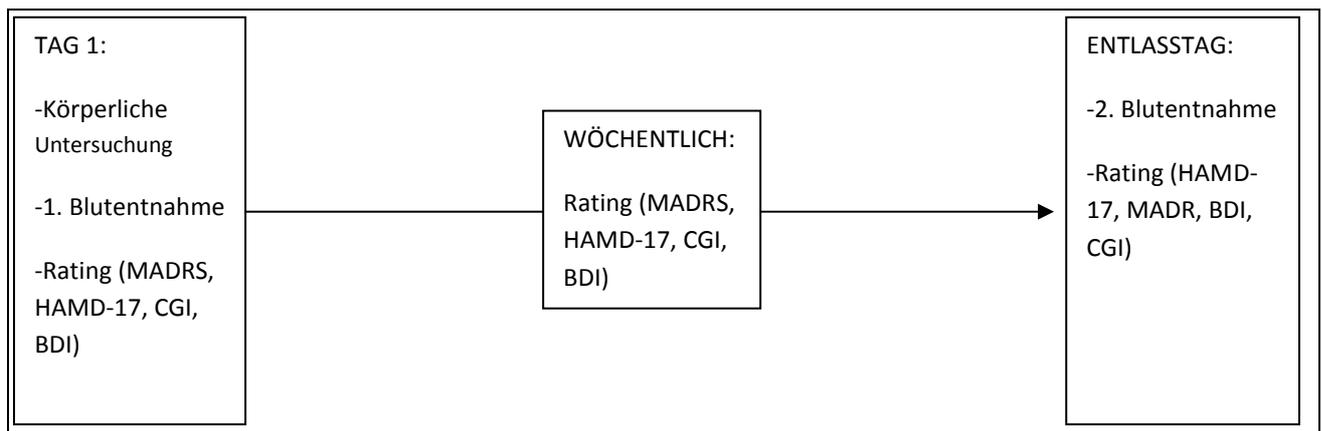


Abbildung 7: Studienablauf Patienten

Studienablauf Probanden:

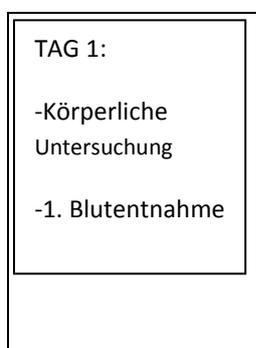


Abbildung 8: Studienablauf Probanden

2.3 Studienuntersuchungen

2.3.1 Anamnese, Klinische Untersuchung und Blutentnahme

Nach Studieneinschluss wurde an Tag 1 der Studie bei Patienten und Probanden eine körperliche Untersuchung zur Erfassung von Körpermaßen und Blutdruck sowie eine Blutentnahme durchgeführt. Im Rahmen der Untersuchung wurden Größe und Gewicht sowie Taillen- und Hüftumfang gemessen und so auch der Body-Mass-Index (BMI) in kg/m^2 berechnet. Die Blutdruckmessung wurde zweimal durchgeführt und daraus der Durchschnittswert berechnet. Gemessen wurde auf Herzhöhe am Arm und erst nachdem der Proband für fünf Minuten ruhig gesessen hatte.

Die Blutentnahme erfolgte bei allen Studienteilnehmern nüchtern und morgens um 8.00h. Diese Blutentnahme wurde bei den Patienten am Tag der Entlassung noch einmal durchgeführt. Bei den Patienten wurde nach Studieneinschluss außerdem zunächst eine dreitägige Auswaschphase abgewartet, bevor die Blutentnahme durchgeführt wurde. Erst nach der ersten Blutentnahme wurden dann neue Medikamente angesetzt. Entnommen wurden insgesamt 15ml (2x 7,5ml) Vollblut, welches 30 Minuten nach Abnahme zentrifugiert und dann getrennt nach Erythrozyten und Serum bei -80°C bis zur Analyse gelagert wurde.

Alle Studienteilnehmer wurden außerdem nach ihrem Raucherstatus und dem bisherigen Zigarettenkonsum (pack years) befragt.

Im Patientenkollektiv wurde die bisherige antidepressive Medikation dokumentiert. Die Umstellung und Auswahl der Pharmakotherapie und/oder Psychotherapie erfolgte nach klinischen Erfordernissen. Durch die aufgeführten Untersuchungen wurde die Therapie nicht beeinträchtigt. Die verabreichte Medikation sowie die Begleitmedikation wurden genau dokumentiert. Bei den Patienten fand außerdem ein erstes Depressionsrating statt.

Die Essgewohnheiten der Studienteilnehmer wurden nicht erfasst. Die stationären Patienten konnten täglich frei zwischen drei Krankenhausgerichten wählen, es gab keine Auflage, mindestens einmal wöchentlich Fisch zu essen. Es fand keine Supplementation von Omega-3-Fettsäuren statt.

2.3.2 Depressionsskalen

Die depressive Stimmungslage der Patienten wurde durch verschiedene Fremd- und Selbstbeurteilungsskalen regelmäßig erfasst. Wöchentlich zum Einsatz kamen die Skalen Hamilton Rating Scale for Depression (17-Item Version, HAMD-17), Montgomery-Åsberg-Depression Rating Scale (MADRS) [7], Clinical Global Impression Scale (CGI) [9] sowie das Beck Depression Inventory (BDI)[10].

Die Skala HAMD-17 umfasst 17 Items zu Themen wie depressive Stimmung, Schuldgefühle, Suizid, Schlafstörungen, Beeinträchtigung bei der Arbeit, depressive Hemmung, Agitation und Angst. Hier handelt es sich um eine Fremdbeurteilungsskala. Der Rater vergibt pro Item zwischen 0 und 4 (bzw. bei manchen Items zwischen 0 und 2) Punkten, wobei nicht nur der eigene Eindruck sondern auch Informationen von Angehörigen mit einfließen können. Insgesamt können maximal 52 Punkte erreicht werden [8]. Einheitliche Cut-Off-Werte existieren nicht. Eine häufig verwendete Einteilung legt eine milde Depression für Summenscores von 8-16 Punkten fest, eine mittelschwere Depression für Werte von 17-23 Punkten und eine schwere Depression für Summenscores ab 24 Punkten [164]. Über die HAMD-17-Skala wird in der vorliegenden Untersuchung außerdem der Therapieerfolg definiert: Wird der HAMD-17-Aufnahmewert um 50% reduziert, gilt es als Ansprechen auf die Therapie (Response). Wird ein HAMD-17-Wert von unter 7 erreicht gilt die Depression als remittiert (Remission).

Die Ratingskala nach Montgomery (MADRS) ist vor allem zur Beurteilung von Veränderungen im Krankheitsverlauf geeignet. Bewertet werden dabei 10 Items zu folgenden Themen: beobachtbare und berichtete Traurigkeit, innerliche Anspannung, Schlafstörung, Appetitverlust, Konzentrationschwierigkeiten, Niedergeschlagenheit, innere Gefühlsleere und pessimistische und suizidale Gedanken. Insgesamt können maximal 60 Punkte erreicht werden. Hier handelt es sich ebenfalls um eine Fremdbeurteilungsskala. Auch hier gibt es keine einheitlichen Cut-Off-Werte. Eine mögliche Auswertung wertet Summenscores von 9-17 Punkten als milde Depression und Summenscores von 18-34

Punkten als mittelschwere Depression. Werden mehr als 35 Punkte erreicht besteht eine schwere Depression, bei weniger als 9 Punkten gilt die Depression als remittiert [165].

In der Clinical Global Impression Scale (CGI) wird der klinische Gesamteindruck des Patienten bewertet. Unterteilt ist dieser Bewertungsbogen in drei Items: Der Schweregrad der Krankheit (Item 1), die Gesamtbeurteilung der Zustandsänderung (Item 2) und die Wirksamkeit der durchgeführten Therapie (Item 3). Item 1 und 2 enthalten sieben Antwortmöglichkeiten sowie die Antwort „nicht beurteilbar“. Item 3 wird unterteilt in die Unterpunkte „therapeutische Wirksamkeit“ und „unerwünschte Wirkung“, die jeweils 4 Antwortmöglichkeiten und die Antwort „nicht beurteilbar“ enthalten. Mit Hilfe dieser Skala soll die Beurteilung des Genesungsverlaufs sowie eine Nutzen-Risiko-Abwägung der Behandlung ermöglicht werden. Hier handelt es sich ebenfalls um eine Fremdbeurteilungsskala.

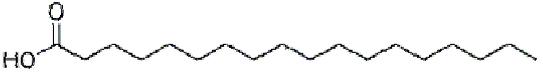
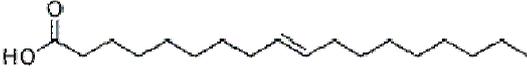
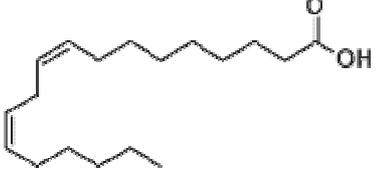
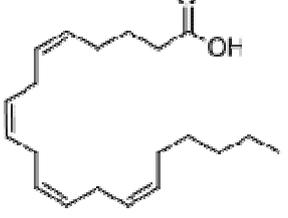
Im Gegensatz zu diesen Ratingskalen, die von einem erfahrenen Interviewer durchgeführt werden sollten, dient das Beck-Depressions-Inventar BDI [10] zur Selbstbeurteilung. 21 Fragen muss der Patient dabei zu seiner Stimmung und seinem Verhalten und sonstigen depressiven Symptomen beantworten. Jedes Item erhält je nach Schweregradausprägung zwischen 0 (nicht vorhanden) und 3 (starke Ausprägung) Punkten. Dieser Fragebogen dient ebenfalls der Verlaufsbeurteilung. Insgesamt können maximal 63 Punkte erreicht werden. Ab insgesamt 18 Punkten wird von einer klinisch relevanten Depression gesprochen, Punktzahlen von 11-17 deuten eher auf eine milde bis mäßige Ausprägung depressiver Symptome hin [166].

2.3.3 Labormethoden

Alle Blutproben wurden bis zum Abschluss der Probensammlung aufbewahrt und dann zeitgleich analysiert. Das Laborpersonal war bezüglich der Gruppenzugehörigkeit verblindet, jede Messung wurde zweimal durchgeführt.

Fettsäuren und Omega-3-Index:

Die in der folgenden Tabelle dargestellten Fettsäuren wurden im Rahmen der vorliegenden Studie analysiert:

Trivialname (Zahl der C-Atome : Doppelbindung)	Summenformel	Strukturformel
Palmitinsäure (16:0)	C16H32O2	
Stearinsäure (18:0)	C18H36O2	
Ölsäure (18:1)	C18H34O2	
Linolsäure (18:2)	C18H32O2	
Arachidonsäure (20:4)	C20H32O2	

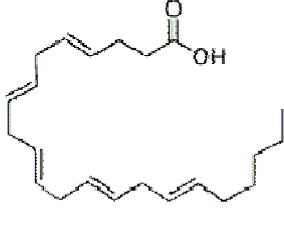
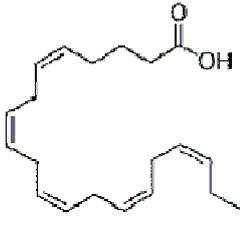
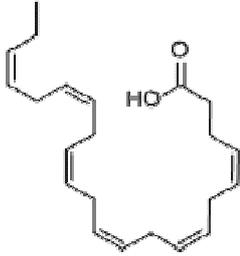
Clupanodonsäure (22:5)	C22H34O2	
Timnodonsäure (20:5) (Eicosapentaensäure = EPA)	C20H30O2	
Cervonsäure (22:6) (Docosahexaensäure = DHA)	C22H32O2	

Abbildung 9: Fettsäuren [97]

Die Fettsäurezusammensetzung der Erythrozytenmembran wurde gemäß des HS-Omega-3 Index[®] analysiert [118]. Durch Umesterung wurden aus den Fettsäureestern der Erythrozyten Fettsäuremethylester erzeugt, die dann im Gaschromatographen analysiert wurden. Verwendet wurde der GC2010 Gaschromatograph (Shimadzu, Duisburg, Deutschland), ausgestattet mit einer SP2560, 100mm Trennsäule (Supelco, Bellefonte PA) und Wasserstoff als Trägergas. Identifiziert wurden die Fettsäuren durch den Vergleich mit einer für Erythrozyten typischen Standardmischung von Fettsäuren. Nach Korrektur um den Reaktionsfaktor wurde die Summe aus EPA und DHA als Prozentteil der Gesamtfettsäuren als Ergebnis (Omega-3-Index) angegeben. Der Variationskoeffizient für EPA plus DHA lag bei 5%.

Lipide und Glucose:

Die Parameter HDL, Triglyceride, Gesamtcholesterin und Glucose wurden mit den Methoden des Routinelabors bestimmt. Bei bekannten Werten von HDL, Gesamtcholesterin und Triglyceride konnte zur Berechnung der LDL-Werte die Friedewald Formel angewandt werden [167].

2.4 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung wurde mithilfe von SPSS für Windows durchgeführt (Release 15, Version 15.0.1 SPSS Inc., Chicago, Illinois 60606, USA). Anhand des Kolmogorov-Smirnov-Tests wurden die Variablen auf Normalverteilung geprüft. Waren diese normalverteilt konnten die Mittelwerte mithilfe des Student`s-t-Test verglichen werden. Bei nicht-normalverteilten Variablen wurde der Mann-Whitney-U-Test benutzt, um die Mittelwerte zweier unabhängiger Stichproben zu vergleichen. Gehörten die nicht-normalverteilten Variablen zwei verbundenen Stichproben an, wurde der Wilcoxon-Signed-Rank Test verwendet. Bei einem vorausgesetzten α von 0.05 konnte eine statistische Power von >0.90 erreicht werden, wenn eine Gruppe aus mindestens 80 Studienteilnehmern bestand. Das Signifikanzniveau wurde auf 0,05 festgesetzt.

3 Ergebnisse

3.1 Zusammensetzung des Studienkollektivs

3.1.1 Alters- und Geschlechtsverteilung

Insgesamt wurden 86 Patienten und 80 gesunde Probanden in die Studie eingeschlossen. Das durchschnittliche Alter der Patienten betrug $49,9 \pm 13,1$ Jahre, das der Probanden $50,6 \pm 13,9$ Jahre (Mittelwert \pm Standardabweichung). Der Frauenanteil in der Patientengruppe lag bei 61,6%, in der Probandengruppe bei 62,5%.

Da die Probanden nach Alter und Geschlecht mit den Studienpatienten gematched wurden, zeigten die beiden Gruppen bezüglich Geschlechterverteilung und Durchschnittsalter keinen signifikanten Unterschied (Geschlecht: Chi-Quadrat-Test: $\chi^2=0,01$, $p=0,908$; Alter: Mann-Whitney-U-Test: $Z=-0,84$, $p=0,401$).

3.1.2 Patientenkollektiv

Bei den Patienten musste bei Studieneinschluss eine mindestens mittelschwere Depression gemäß ICD-10 und DSM-IV-Kriterien diagnostiziert werden, wobei die Erkrankung im Folgenden gemäß ICD-10 kodiert wird: Bei allen Patienten trat diese Depression im Rahmen einer Affektiven Störung auf (F.30), davon zu 26,0% als eine depressive Episode (F.32), zu 68,5% als eine rezidivierende depressive Störung (F.33), zu 4,1% im Rahmen einer bipolaren affektiven Störung (F.31) und zu 1,4% als eine

andere affektive Störung (F.38). Dabei handelte es sich zu 32,9% um eine mittelgradige depressive Episode und zu 67,1% um eine schwere depressive Episode.

Bei Studieneinschluss wurde die depressive Stimmungslage außerdem anhand verschiedener Rating-skalen erfasst, um so den Schweregrad der Erkrankung und die Veränderungen im Verlauf beurteilen zu können. Der maximale Punktwert bei der Hamilton Rating Scale for Depression (HAMD-17) liegt bei 52 Punkten, bei der Montgomery-Asberg-Depression Rating Scale (MADRS) bei 60 Punkten und beim Item 1 (Schweregrad der Depression) der Clinical Global Impression Scale (CGI) bei 7 Punkten. Über die HAMD-17-Skala wurde außerdem der Therapieerfolg definiert: Wurde der HAMD-17-Aufnahmewert um 50% reduziert, galt es als Ansprechen auf die Therapie (Response). Wurde ein HAMD-17-Wert von unter 7 erreicht, galt die Depression als remittiert (Remission).

Bei Aufnahme zeigten die Probanden in der HAMD-17-Skala durchschnittlich einen Wert von 22,3 \pm 5,4 Punkten und damit eine mittelschwere Depression. Im Mittel lag der HAMD-17-Wert bei Entlassung bei 8,1 \pm 5,2, nach gängigen Einteilungen entspricht dies einer milden Depression.

	Aufnahme	Entlassung	Differenz
HAMD-17	22,3 \pm 5,4	8,1 \pm 5,2	14,2 \pm 7,3
MADRS	32,7 \pm 7,1	13,3 \pm 9,2	19,4 \pm 10,6
CGI (Item 1: Schweregrad)	5,4 \pm 0,5	3,3 \pm 0,9	2,1 \pm 1,0

Tabelle 10: Depressions-Ratingskalen, Mittelwert und Standardabweichung

Gemäß der HAMD-17-Skala hatten nach vier Wochen 41,5% der Patienten auf die Therapie angesprochen (Response). Bei Entlassung aus dem stationären Aufenthalt hatten nach HAMD-17-Kriterien 76,9% auf die Therapie angesprochen, insgesamt 44,6% galten als remittiert. Die Zeit bis zur Erfüllung dieser Kriterien variierte von Patient zu Patient stark, durchschnittlich vergingen bis zur Response 30,4 \pm 23,3 Tage, bis zur Remission 38,3 \pm 25,1 Tage. Ebenso stark variierte auch die Aufenthaltsdauer: Sie lag durchschnittlich bei 60,2 \pm 50,6 Tagen.

3.2 Kardiovaskuläres Risikoprofil

Bei Patienten und Probanden wurde am Tag des Studienbeginns anhand von Anamnese, körperlicher Untersuchung und laborchemischen Blutuntersuchungen ein kardiovaskuläres Risikoprofil erhoben. Bestimmt wurden dabei die nicht-nutritiven Risikofaktoren Raucherstatus und Hypertonie und die nutritiven Risikofaktoren Adipositas, Diabetes mellitus bzw. Glucosestoffwechselstörung sowie Lipidstoffwechselstörungen wie Hypercholesterinämie, Hypertriglyceridämie und niedrige HDL-Werte. Die Fettsäurezusammensetzung der Erythrozytenmembran wurde ebenfalls bestimmt, diese Ergebnisse werden aber in einem gesonderten Abschnitt dargestellt.

3.2.1 Nicht-nutritive und nutritive kardiovaskuläre Risikofaktoren

Raucherstatus

Bei Studienaufnahme wurden Patienten und Probanden zu ihrem aktuellen Raucherstatus befragt: In der Gruppe der gesunden Probanden lag der Anteil der Raucher bei 17,7% und bei den Patienten bei 39,4%. Diesbezüglich zeigte sich zwischen beiden Gruppen ein signifikanter Unterschied (Chi-Quadrat-Test: $\chi^2=8,46$, $p=0,004$).

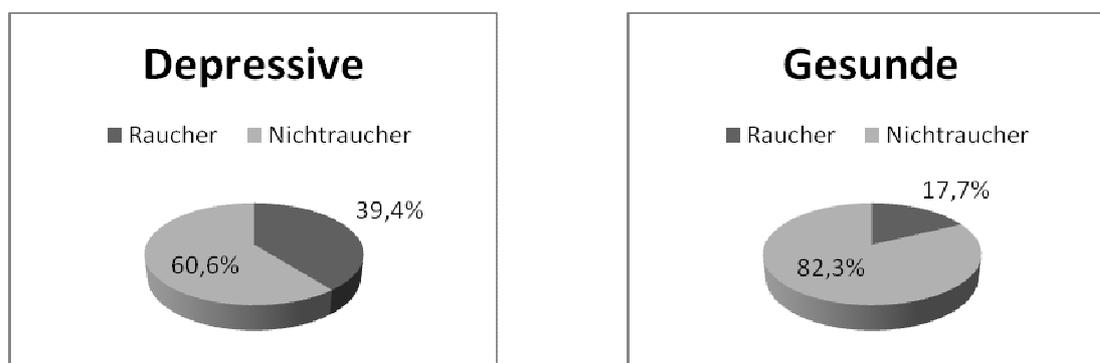


Abbildung 10: Raucheranteil unter Depressiven und Gesunden, in Prozent

Hypertonie

Bezüglich der Blutdruckwerte zeigte sich ebenfalls ein signifikanter Unterschied: Sowohl systolische als auch diastolische Werte wurden in der Gruppe der depressiven Patientin signifikant höher gemessen (systolischer Blutdruck: Mann-Whitney-U-Test: $Z=-2,05$, $p=0,04$; diastolischer Blutdruck: Mann-Whitney-U-Test: $Z=-2,79$, $p=0,005$).

	Depressive	Gesunde	Mann-Whitney-U-Test
Blutdruck systolisch (mmHg)	130,0 ±11,8	126,9 ±20,1	$Z=-2,05$, $p=0,04$
Blutdruck diastolisch (mmHg)	79,9 ±6,9	76,5 ±12,5	$Z=-2,79$, $p=0,005$

Tabelle 11: Blutdruckwerte bei Depressiven und Gesunden, Mittelwert und Standardabweichung

Adipositas

Anhand von Körpergröße und Gewicht wurde bei allen Teilnehmern der BMI berechnet. Außerdem wurde der Bauchumfang in cm gemessen. Hier zeigte sich bezüglich Bauchumfang und BMI ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen: Die depressiven Patienten hatten mit durchschnittlich 96,8cm einen größeren Bauchumfang (Mann-Whitney-U-Test: $Z=-2,35$, $p=0,019$) und mit durchschnittlich 25,6 kg/m² einen höheren BMI (Mann-Whitney-U-Test: $Z=-2,56$, $p=0,011$) als die Probanden.

	Depressive	Gesunde	Mann-Whitney-U-Test
BMI (kg/m ²)	25,6 ±4,1	24,0 ±2,8	$Z=-2,56$, $p=0,011$
Bauchumfang (cm)	96,8 ±13,2	87,4 ±10,6	$Z=-2,35$, $p=0,019$

Tabelle 12: BMI und Bauchumfang bei Depressiven und Gesunden, Mittelwert und Standardabweichung

Diabetes mellitus und Glucosestoffwechselstörung

Gemäß den Ausschlusskriterien war keiner der Studienteilnehmer an Diabetes mellitus erkrankt. Bei der Messung der Nüchternglucosespiegel zeigte sich ein Unterschied zwischen beiden Gruppen: Mit

96,4mg/dl im Mittel lag der Blutzuckerspiegel bei den depressiven Patienten signifikant höher (Mann-Whitney-U-Test: $Z=-2,80$, $p=0,005$).

	Depressive	Gesunde	Mann-Whitney-U-Test
Nüchtern-glucose (mg/dl)	96,4 ±19,0	86,7 ±12,5	$Z=-2,80$, $p=0,005$

Tabelle 13: Nüchtern-glucose bei Depressiven und Gesunden, Mittelwert und Standardabweichung

Fettstoffwechselstörung

Bei der Messung der Triglyceride fanden sich bei den depressiven Patienten mit 154,1mg/dl im Mittel signifikant höhere Werte (Mann-Whitney-U-Test: $Z=-3,51$, $p<0,001$). Auch der Unterschied bei den HDL-Werten war signifikant: Hier lagen die Mittelwerte der gesunden Probanden mit 67,8mg/dl höher als die der depressiven Probanden (Mann-Whitney-U-Test: $Z=-2,40$, $p=0,0016$). Bezüglich der Gesamtcholesterin und der LDL-Werte zeigten sich bei den depressiven Patienten zwar tendenziell niedrigere Werte, der Unterschied war aber nicht signifikant (Gesamtcholesterin: Mann-Whitney-U-Test: $Z=-1,19$, $p=0,235$; LDL: Mann-Whitney-U-Test: $Z=-0,89$, $p=0,373$).

	Depressive	Gesunde	Mann-Whitney-U-Test
Gesamtcholesterin (mg/dl)	212,1 ±52,0	226,0 ±51,9	$Z=-1,19$, $p=0,235$
LDL (mg/dl)	129,3 ±43,1	137,4 ±47,6	$Z=-0,89$, $p=0,373$
HDL (mg/dl)	59,6 ±17,3	67,8 ±20,0	$Z=-2,40$, $p=0,016$
Triglyceride (mg/dl)	152,4 ±98,4	99,8 ±49,6	$Z=-3,51$, $p<0,001$

Tabelle 14: Lipidwerte von Depressiven und Gesunden, Mittelwert und Standardabweichung

3.2.2 Metabolisches Syndrom

Die Kriterien des metabolischen Syndroms gemäß IDF wurden bereits in der Einleitung beschrieben und sind im Folgenden noch einmal abgebildet. Die Kriterien für ein metabolisches Syndrom erfüllten insgesamt nur vier Studienteilnehmer oder 2,4%, zwei in der Patientengruppe und zwei in der Probandengruppe. Hier unterschieden sich die beiden Gruppen nicht (Chi-Quadrat-Test: $\chi^2=0,005$, $p=0,942$).

Hüftumfang: Männern $\geq 94\text{cm}$ / Frauen $\geq 80\text{cm}$ oder BMI > als 30kg/m^2	+ 2 der folgenden Kriterien: <ul style="list-style-type: none"> • Triglyceride $\geq 150\text{mg/dl}$ • HDL $< 40\text{mg/dl}$ (Männern) / HDL $< 50\text{mg/dl}$ (Frauen) • Blutdruck: systolisch $\geq 130\text{mmHg}$ oder diastolisch $\geq 85\text{mmHg}$ • Nüchternblutzucker $\geq 100\text{mg/dl}$ oder Diabetes Typ2
--	--

Tabelle 15: IDF-Kriterien für das Metabolische Syndrom (Alberti, Zimmet et al. 2006)

Ein Unterschied zwischen Patienten und Probanden zeigte sich jedoch hinsichtlich der Risikofaktoren einmal ein metabolisches Syndrom zu entwickeln. Dafür wurde verglichen, wie oft in den beiden Gruppen die IDF-Kriterien „zu hoher BMI“, „zu hoher Bauchumfang“, „zu hoher Blutdruck“, „zu hohe Triglyceridwerte“, „zu niedrige HDL-Werte“ und „zu hohe Nüchternglucosewerte“ erfüllt waren. Entsprechend der Ausschlusskriterien war in beiden Gruppen niemand aufgrund dieser Parameter spezifisch medikamentös therapiert und es war niemand an Diabetes mellitus erkrankt.

	Depressive	Gesunde	Chi-Quadrat-Test
Risikofaktor Triglyceride $\geq 150\text{mg/dl}$	39,3%	14,3%	$\chi^2=10,9$, $p=0,001$
Risikofaktor HDL $< 40\text{mg/dl}$ (Männer) bzw. HDL $< 50\text{mg/dl}$ (Frauen)	20,0%	6,5%	$\chi^2=4,9$, $p=0,027$
Risikofaktor Nüchternglucose $\geq 100\text{mg/dl}$	31,1%	8,3%	$\chi^2=10,1$, $p=0,001$
Risikofaktor BMI $> 30\text{kg/m}^2$	12,3%	0%	$\chi^2=10,4$, $p=0,001$

Risikofaktor Bauchumfang ≥ 94 cm (Männer) bzw. ≥ 80 cm (Frauen)	64,3%	48,7%	$\chi^2=1,2$, $p=0,283$
Risikofaktor Blutdruck systolisch ≥ 130 mmHg bzw. diastolisch ≥ 85 mmHg	45,3%	38,8%	$\chi^2=0,7$, $p=0,390$

Tabelle 16: Häufigkeit der metabolischen Risikofaktoren bei Depressiven und Gesunden, in Prozent

Wie obige Tabelle zeigt, waren in der Gruppen der Depressiven die Triglyceridwerte signifikant öfter über 150mg/dl, der HDL-Wert signifikant öfter zu niedrig (d.h. bei Männern < 40 mg/dl und bei Frauen < 50 mg/dl) und der Nüchtern-glucosewert signifikant öfter über 100mg/dl. Auch der BMI lag bei den Depressiven signifikant öfter über 30kg/m^2 . Bezüglich der Risikofaktoren „zu hoher Bauchumfang“ und „zu hohe Blutdruckwerte“ unterschieden sich die beiden Gruppen nicht signifikant. Folgende Abbildung verdeutlicht die unterschiedliche Häufigkeit der Risikofaktoren in den beiden Gruppen:

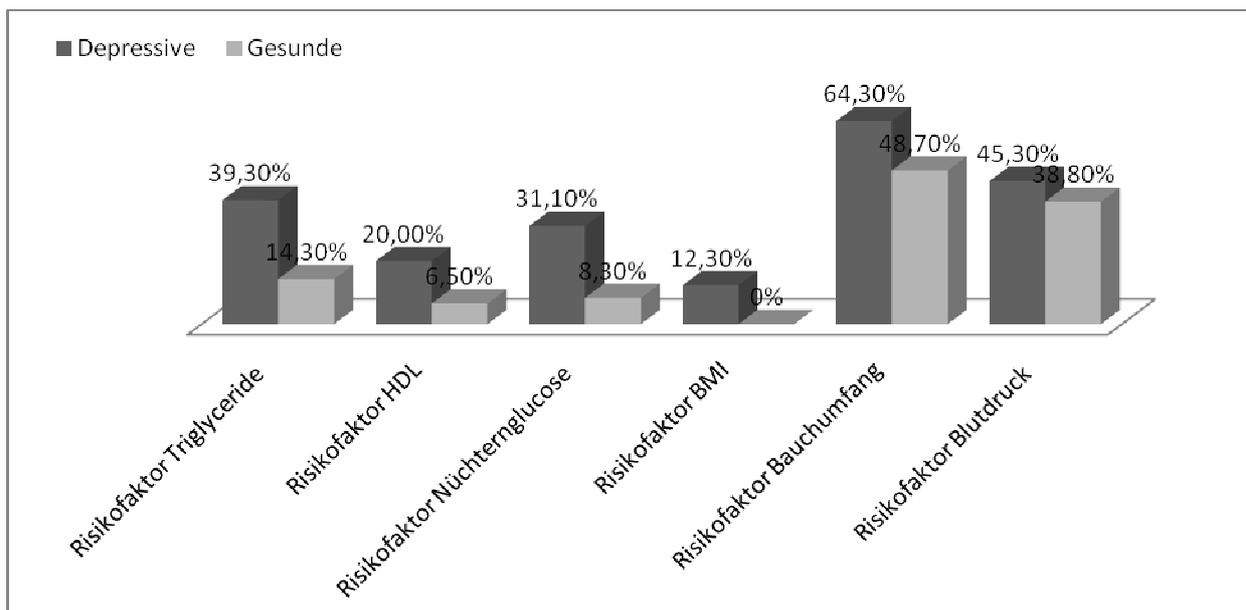


Abbildung 11: Häufigkeit der metabolischen Risikofaktoren bei Depressiven und Gesunden, in Prozent

Bei den Studienteilnehmern wurde außerdem die Summe ihrer Risikofaktoren bestimmt und die beiden Gruppen dann dahingehend verglichen. Die Anzahl der Risikofaktoren variierte stark und lag in der Gruppe der Depressiven durchschnittlich bei $0,8 \pm 1,0$ und in der Gruppe der Gesunden bei $0,5 \pm 0,7$. Mehr als drei Risikofaktoren erfüllte keiner der Studienteilnehmer. Hier zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen (Mann-Whitney-U-Test: $Z=-1,91$, $p=0,056$).

Um festzustellen, ob die Entwicklung eines metabolischen Syndroms oder seiner Risikofaktoren in der Gruppe der Depressiven durch die Einnahme bestimmter Medikamente gefördert wurde, wurde die Vormedikation der Patienten untersucht. Es zeigte sich, dass bei Studieneinschluss von den insgesamt 86 Patienten 20 Patienten (23,3%) Medikamente erhielten, die das Risiko, ein metabolisches Syndrom zu entwickeln, erhöhen können: Dazu gehören Risperidon (1 Patient, 1,2%), das das Risiko für ein metabolisches Syndrom mäßig erhöht und Olanzapin (1 Patient, 1,2%) das das Risiko deutlich erhöht. Beide gehören in die Gruppe der atypischen Neuroleptika. Durch ihre antihistaminergen Eigenschaften können die Antidepressiva Mirtazapin (18 Patienten, 20,9%) und Amitriptylin (2 Patienten, 2,3%) das Risiko für ein metabolisches Syndrom ebenfalls erhöhen. Aripiprazol (4 Patienten, 4,7%), ebenfalls ein atypischen Neuroleptika, ist nicht dafür bekannt, das Risiko für ein metabolisches Syndrom signifikant zu erhöhen. Insgesamt wurden von den 86 Patienten 37 (43,0%) ganz ohne antidepressive Vormedikation in die Studie aufgenommen. 11 Patienten (12,8%) erhielten eine Monotherapie mit einem Antidepressivum, 22 Patienten (25,6%) eine Kombinationstherapie aus einem Antidepressivum und einem atypischen Neuroleptikum oder einem Hypnotikum.

3.2.3 Framingham-Index

Der Framingham Index wird dazu genutzt, um das Risiko zu bestimmen, in den nächsten 10 Jahren an einer Koronaren Herzerkrankung zu erkranken. Getrennt nach Geschlecht wurden dafür verschiedene Punktwerte vergeben für Alter, LDL- oder Cholesterinwerte, HDL-Werte, systolische oder diastolische Blutdruckwerte, Diabetes mellitus und Raucherstatus. Sind Werte besonders günstig, konnten auch Minuspunkte vergeben werden. Anhand dieser Summe konnte in einer Tabelle das 10-Jahres-Risiko abgelesen werden. Die Mittelwerte bzw. Häufigkeiten der einzelnen Risikofaktoren sowie die diesbezüglichen Unterschiede zwischen beiden Gruppen wurden bereits oben berechnet, im Folgenden sind die Werte noch einmal in einer Tabelle zusammengefasst:

	Depressive	Gesunde	Mann-Whitney-U-Test
Alter (Jahre)	49,9 ±13,1	50,6 ±13,9	Z=-0,84, p=0,401
Diabetes mellitus	0%	0%	
Raucher	39,4%	17,7%	$\chi^2=8,46$, p=0,004
Blutdruck systolisch (mmHg)	130,0 ±11,8	126,9 ±20,1	Z=-2,05, p=0,04
Blutdruck diastolisch (mmHg)	79,9 ±6,9	76,5 ±12,5	Z=-2,79, p=0,005
Gesamtcholesterin (mg/dl)	212,1 ±52,0	226,0 ±51,9	Z=-1,19, p=0,235
LDL (mg/dl)	129,3 ±43,1	137,4 ±47,6	Z=-0,89, p=0,373
HDL (mg/dl)	59,6 ±17,3	67,8 ±20,1	Z=-2,40, p=0,016

Tabelle 17: Einzelparameter des Framingham-Index bei Depressiven und Gesunden, Mittelwert und Standardabweichung bzw. in Prozent

In beiden Gruppen wurde mit Hilfe dieser Werte der Summenscore errechnet und dann anhand dieser Punktzahl das 10-Jahres-Risiko abgelesen. Der Framingham Summenscore war in der Gruppe der Depressiven im Durchschnitt höher als in der Gruppe der Gesunden, entsprechend war bei den Depressiven auch das Risiko innerhalb der nächsten 10 Jahre an einer Koronaren Herzerkrankung zu

erkranken durchschnittlich höher. In beiden Gruppen variierten diese Werte stark. Hinsichtlich beider Parameter zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen.

	Depressive	Gesunde	Mann-Whitney-U-Test
Framingham Summenscore	3,4 ±5,7	2,9 ±6,0	Z=-0,58, p=0,564
10-Jahres-Risiko (%)	5,4 ±5,9	4,8 ±4,6	Z=-0,49, p=0,624

Tabelle 18: Summenscore und 10-Jahres-Risiko des Framingham-Index bei Depressiven und Gesunden, Mittelwert und Standardabweichung bzw. in Prozent

3.3 Omega-3-Index

3.3.1 Bestimmung von Fettsäuren und Omega-3-Index

Bei Studieneinschluss wurde bei allen Studienteilnehmern die Fettsäurezusammensetzung in der Erythrozytenmembran analysiert. Im Folgenden wird ihr prozentualer Anteil an allen gemessenen Fettsäuren der Erythrozytenmembran angegeben:

	Depressive	Gesunde	Mann-Whitney-U-Test
Palmitinsäure (16:0) (%)	28,61 ±2,83	27,21 ±2,14	Z=-2,99, p=0,003
Stearinsäure (18:0) (%)	16,02 ±2,56	18,92 ±21,61	Z=-0,89, p=0,373
Ölsäure (18:1) (%)	19,06 ±1,81	18,99 ±1,79	Z=-0,06, p=0,953
Linolsäure (18:2) (%)	16,49 ±2,54	16,66 ±2,08	Z=-0,44, p=0,661
Arachidonsäure (20:4) (%)	13,00 ±2,83	12,69 ±2,17	Z=-1,10, p=0,269
Clupanodonsäure (22:5) (%)	1,54 ±0,54	1,90 ±0,42	Z=-3,53, p<0,001
Timnodonsäure (20:5) (EPA) (%)	0,98 ±0,64	1,31 ±0,66	Z=-3,12, p=0,002
Cervonsäure (22:6) (DHA) (%)	2,96 ±1,10	3,84 ±1,10	Z=-4,04, p<0,001

Tabelle 19: Fettsäuren-Konzentrationen in der Erythrozytenmembran bei Depressiven und Gesunden, in Prozent

Ein signifikanter Unterschied bezüglich der Fettsäure-Konzentrationen zwischen beiden Gruppen zeigte sich nur bei der Palmitinsäure (16:0) und bei den drei Omega-3-Fettsäuren Clupanodonsäure (22:5), Timnodonsäure/EPA (20:5) und Cervonsäure (22:6). Der Anteil der Palmitinsäure an der Gesamtheit der gemessenen Fettsäuren war bei den Depressiven höher als bei den Gesunden. Umgekehrt war es bei den Omega-3-Fettsäuren: Hier war die Konzentration in der Gruppe der Gesunden signifikant höher als in der Gruppe der Depressiven. Bezüglich der Konzentration von Stearinsäure (18:0) und Linolsäure (18:2) zeigte sich in der Gruppe der Gesunden eine Tendenz zu höheren Werten als in der Gruppe der Depressiven, die Konzentrationen von Ölsäure (18:1) und Arachidonsäure (20:4) waren in der Gruppe der Depressiven tendenziell höher.

Ebenfalls bestimmt wurde der AA/EPA-Quotient, der das Verhältnis von Arachidonsäure (AA) als Vertreter der Omega-6-Säuren, zu Eicosapentaensäure bzw. Eicosapentaensäure (EPA) als Vertreter der Omega-3-Säuren widerspiegelt. Der AA/EPA-Quotient war in der Gruppe der depressiven Patienten signifikant höher.

	Depressive	Gesunde	Mann-Whitney-U-Test
AA/EPA-Quotient	19,10 ±13,23	12,56 ±7,90	Z=-3,40, p=0,001

Tabelle 20: Der AA/EPA-Quotient bei Depressiven und Gesunden, Mittelwert und Standardabweichung

Außerdem wurde der Omega-3-Index bestimmt: Dafür wurden die Prozentwerte von EPA und DHA zusammengezählt und als prozentualer Anteil aller Fettsäuren angegeben. Bezüglich des Omega-3-Index konnte ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen gezeigt werden: Während der Omega-3-Index in der Gruppe der Depressiven durchschnittlich bei 3,93 ±1,50% lag, lag er bei den Gesunden durchschnittlich bei 5,14 ±1,38% (Students-T-Test: T=-4,28, p<0,001).

Gemäß dem Omega-3-Index konnten die Studienteilnehmer dann in drei verschiedene Risikogruppen eingeteilt werden. Keiner aus der Gruppe der Depressiven wies ein geringes Risiko auf, mit 60,9% befand sich der größte Teil in der Hoch-Risiko-Gruppe. In der Gruppe der Gesunden wies die Mehrheit ein mittleres Risiko auf. Auch hier zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen (Chi-Quadrat-Test: $\chi^2=30,7$, p<0,001).

	Depressive	Gesunde
>8% (=niedriges Risiko)	0%	8,6%
4-8% (=mittleres Risiko)	39,1%	75,9%
<4% (=hohes Risiko)	60,9%	15,5%

Tabelle 21: Häufigkeit der Omega-3-Index Risikokategorien bei Depressiven und Gesunden, in Prozent

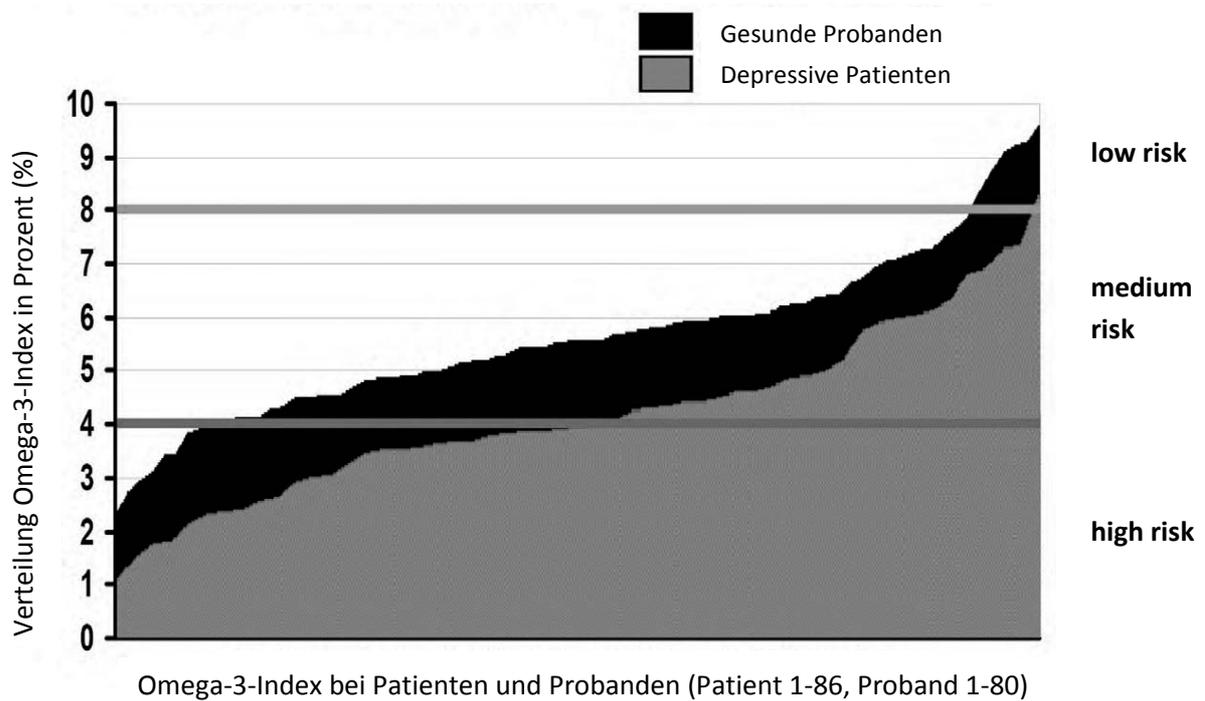


Abbildung 12: Verteilung des Omega-3-Index innerhalb der Studienpopulation, nach Baghai et al. [168]

3.3.2 Omega-3-Index und andere nutritive kardiovaskuläre Risikofaktoren

Ebenso wurde der Zusammenhang zwischen dem Omega-3-Index und nutritiven Risikofaktoren überprüft. Dafür wurde die gesamte Studienpopulation in drei Omega-3-Index-Risikogruppen unterteilt und innerhalb dieser Gruppen jeweils die Blutfettwerte LDL, HDL und Triglyceride miteinander verglichen. Dabei zeigte sich folgender Zusammenhang: In der mittleren und hohen Risikogruppe stiegen die Triglyceridwerte signifikant an, während die HDL-Werte signifikant abfielen. Für die LDL-Werte zeigte sich keine Tendenz zu höheren Werten in der Niedrigrisikogruppe. Eine Tendenz hingegen zeigte sich für die restlichen nutritiven Risikofaktoren: Hier wiesen die Studienteilnehmer der

Omega-3-Hochrisikogruppe auch tendenziell höhere Nüchternglucosespiegel, einen tendenziell größeren Bauchumfang und einen tendenziell höheren BMI auf.

	Triglyceride (mg/dl)	HDL (mg/dl)	LDL (mg/dl)	Nüchternglucose (mg/dl)
>8% (=niedriges Risiko)	63,3 ±21,9	82,0 ±18,2	138,0 ±54,8	80,8 ±4,2
4-8% (=mittleres Risiko)	106,0 ±54,4	70,0 ±20,3	134,3 ±41,1	89,6 ±16,9
<4% (=hohes Risiko)	138,8 ±81,6	60,9 ±16,6	134,5 ±54,4	90,2 ±16,2
Kruskal-Wallis-Test	$\chi^2=10,25$, $p=0,017$	$\chi^2=15,12$, $p=0,002$	$\chi^2=0,29$, $p=0,962$	$\chi^2=6,95$, $p=0,074$

Tabelle 22: Verteilung von Triglyceriden, HDL, LDL und Nüchternglucose (Mittelwert, Standardabweichung) in die Omega-3-Index-Risikokategorien

Außerdem wurde untersucht, ob die Werte der einzelnen Parameter direkt mit dem Omega-3-Index korrelieren. Eine signifikante Korrelation mit dem Omega-3-Index ließ sich nur bei den HDL-Werten erkennen: Mit steigendem Omega-3-Index fiel der HDL-Wert ab (Spearman: $\rho=0,28$, $p=0,010$).

3.3.3 Omega-3-Index und Rauchen

Es wurde untersucht, ob bei den Studienteilnehmern ein Zusammenhang zwischen dem Omega-3-Index und dem Raucherstatus zu beobachten ist. Teilte man die gesamte Studienpopulation in Gruppen von Rauchern und Nichtrauchern, zeigte sich in der Gruppe der Nichtraucher ein signifikant hö-

herer Omega-3-Index (Mann-Whitney-U-Test: $Z=-2,04$, $p=0,041$). In der Gruppe der Raucher lag der Omega-3-Index dabei durchschnittlich bei $4,09 \pm 1,66\%$, in der Gruppe der Nichtraucher bei $4,80 \pm 1,46\%$.

3.3.4 Omega-3-Index und Schweregrad der Depression

Zwischen dem Schweregrad der Depression und dem Omega-3-Index zeigte sich folgender Zusammenhang: Bei Patienten, bei denen nach ICD-10 eine schwere depressive Episode diagnostiziert wurde, lag der durchschnittliche Omega-3-Index bei $3,67 \pm 1,41\%$, bei Patienten, bei denen eine mittelgradige depressive Episode diagnostiziert wurde bei $4,24 \pm 1,32\%$. Der durchschnittliche Omega-3-Index bei schweren depressiven Episoden war also niedriger als bei mittelgradigen depressiven Episoden. Dieser Unterschied war jedoch nicht signifikant: Mann-Whitney-U-Test: $Z=-1,15$, $p=0,249$. Mit den Summenscores aus den Beurteilungsskalen nach HAMD-17 zeigte der Omega-3-Index keine Korrelation (Spearman: $\rho=0,08$, $p=0,600$).

3.3.5 Fettsäuren und Omega-3-Index im Krankheitsverlauf

Die Fettsäurezusammensetzung in der Erythrozytenmembran wurde bei den Patienten bei Studieneinschluss sowie bei Entlassung aus der Klinik gemessen: Bei den Omega-3-Fettsäuren Clupanodonsäure (22:5) und Timnodonsäure/EPA (20:5) zeigte sich dabei ein Trend zu ansteigenden Werten gegenüber dem Studieneinschluss, bei der Cervonsäure/DHA (22:6) hingegen ein Trend zu abfallen-

den Werten. Der Unterschied der Werte zwischen Studieneinschluss und Entlassung war nicht signifikant.

	Aufnahme	Entlassung	Mann-Whitney-U-Test
Clupanodonsäure (22:5) (%)	1,541 ±0,540	1,544 ±0,534	Z=-0,81, p=0,417
Timnodonsäure (20:5) (EPA) (%)	0,978 ±0,642	0,989 ±0,531	Z=-0,21, p=0,837
Cervonsäure (22:6) (DHA) (%)	2,955 ±1,104	2,906 ±0,929	Z=-1,24, p=0,214

Tabelle 23: Änderung der Omega-3-Fettsäuren im Verlauf angegeben als Anteil der Erythrozytenmembran, in Prozent

Bezüglich der anderen Fettsäuren zeigten sich die gesättigten Fettsäuren Palmitinsäure und Stearinsäure zur Entlassung hin abfallend, ebenso die mehrfach ungesättigte Fettsäure Arachidonsäure. Die mehrfach ungesättigte Fettsäure Linolsäure stieg zur Entlassung hin an. Die einfach ungesättigte Fettsäure Ölsäure stieg zur Entlassung hin signifikant an.

	Aufnahme	Entlassung	Mann-Whitney-U-Test
Palmitinsäure (16.0) (%)	28,609 ±2,830	28,056 ±3,581	Z=-1,22, p=0,222
Stearinsäure (18:0) (%)	16,018 ±2,562	14,975 ±1,846	Z=-1,29, p=0,198
Ölsäure (18.1) (%)	19,065 ±1,812	20,183 ±2,393	Z=-2,28, p=0,023
Linolsäure (18.2) (%)	16,486 ±2,543	17,293 ±2,892	Z=-1,83, p=0,068
Arachidonsäure (20.4) (%)	13,002 ±2,829	12,088 ±3,022	Z=-1,65, p=0,098

Tabelle 24: Änderung der Fettsäuren im Verlauf angegeben als Anteil der Erythrozytenmembran, in Prozent

Der Omega-3-Index bei Entlassung 3,94 ±1,13% zeigte sich gegenüber dem Wert bei Studieneinschluss 4,18 ±1,41% leicht erniedrigt, ein signifikanter Unterschied ließ sich nicht erkennen (Studentst-Test T=1,18, p=0,249).

Die Patienten wurden gemäß ihrem Ansprechen auf die Therapie in zwei Gruppen von Respondern und Non-Respondern unterteilt. Durchschnittlich zeigten sich dabei zum Entlassungszeitpunkt in der Gruppe der Responder höhere Omega-3-Index-Werte als in der Gruppe der Non-Responder: Responder: $4,04 \pm 1,06\%$, Non-Responder: $3,19 \pm 1,42\%$. Dieser Unterschied war jedoch nicht signifikant (Students-t-Test $T=-1,79$, $p= 0,083$). Die Zeit bis zum Ansprechen auf die Therapie korrelierte nicht mit dem Omega-3-Index (Spearman $\rho=0,15$, $p=0,352$).

4 Diskussion

Im Folgenden werden nun die Ergebnisse dieser Studie kritisch analysiert. Dafür wird der Zusammenhang mit der Fragestellung der Arbeit hergestellt und die Ergebnisse mit dem bisherigen Stand der Forschung und verwandten Studien verglichen. Außerdem sollen auch Fragestellungen für weiterführende Arbeiten erörtert werden.

4.1 Prävalenz kardiovaskulärer Risikofaktoren bei depressiven Patienten

4.1.1 Nicht-nutritive Risikofaktoren bei depressiven Patienten

Raucherstatus

Zu Beginn der Studie wurde von allen Studienteilnehmern der Raucherstatus erhoben. Hier zeigte sich zwischen der Gruppe der Depressiven und der Gesunden ein signifikanter Unterschied. In der Gruppe der Depressiven waren 39,4% aktuell Raucher, in der Gruppe der Probanden nur 17,7%. Laut Erhebungen der WHO aus den Jahren 2002 bis 2005 liegt der durchschnittliche Anteil von Rauchern an der gesamten Bevölkerung der europäischen Region bei 28,6%, der Anteil von Rauchern an der deutschen Bevölkerung bei 27,4% [169]. Damit liegt der Raucheranteil innerhalb der Gruppe der Probanden deutlich unter dem Durchschnitt, während der Raucheranteil innerhalb der Gruppe der Gesunden wesentlich über dem Durchschnitt liegt.

Dass allerdings Tabakabhängigkeit gerade bei psychiatrischen Patienten und insbesondere auch depressiven Patienten gehäuft beobachtet werden kann, wurde in verschiedenen Arbeiten bereits mehrfach dokumentiert: So leiden bis zu 31% der Raucher zusätzlich an psychiatrischen Erkrankungen wie affektive Störungen, Angststörungen oder Substanzabhängigkeit [170]. Umgekehrt sind bis zu 59% der Patienten mit psychiatrischen Erkrankungen Raucher oder ehemalige Raucher. Speziell bei den depressiven Patienten fand sich in 36% der Fälle gleichzeitig eine Tabakabhängigkeit [171].

Eine andere Untersuchung zeigte eine 12-Monats-Prävalenz für Tabakabhängigkeit unter den depressiven Patienten von 30% [170]. In diese Ergebnisse reihen sich auch die depressiven Patienten der vorliegenden Studie ein, die einen Raucheranteil von 39,4% aufweisen. Die gesunden Probanden hingegen scheinen hinsichtlich des Rauchverhaltens einen überdurchschnittlich gesunden Lebensstil zu pflegen. Dies lässt sich am ehesten dadurch erklären, dass im Rahmen der Probandenauswahl eine Gruppe somatisch Gesunder selektiert wurde, die naturgemäß auch ein gesundheitsbewusstes Verhalten an den Tag legen.

Interessant ist in diesem Zusammenhang auch eine Studie bezüglich der Angiotensin-Converting-Enzyme-Polymorphismen (ACE) und dem Rauchverhalten. Bisher wurden funktionelle Polymorphismen des ACE-Gens als Prädispositionsfaktor für unipolare Depressionen diskutiert [172]. Eine weitere Untersuchung konnte zeigen, dass eine Homozygotie für das D-Allel des ACE-Gens (ACE-DD-Genotyp) bei depressiven Patienten das Risiko erhöht Raucher zu sein. Diese Ergebnisse deuten daraufhin, dass Varianten des ACE-Gens mittels des genetischen Einflusses auf das Rauchverhalten eine mögliche biologische Verbindung von Depression und kardiovaskulärer Erkrankung darstellen [173].

Die Rolle der Nikotinabhängigkeit in der Pathogenese der Atherosklerose sowie die damit verbundene Risikoerhöhung für kardiovaskuläre Erkrankungen wurde bereits weiter oben beschrieben. Doch neben dem erhöhten Risiko für Herz-Kreislaufkrankungen sind es auch tabakassoziierte Krebs- und Lungenerkrankungen, die Lebensqualität und Lebenserwartung der rauchenden depressiven Patienten negativ beeinflussen. Abgesehen davon ist aber auch der mögliche Einfluss des Nikotins auf die antidepressive Medikamentenwirkung ein Problem. Durch Tabakrauchen wird der Medikamentenmetabolismus beschleunigt, so dass es bei rauchenden Patienten notwendig sein kann, die Medikamentendosis zu steigern [174].

Ursache der hohen Rate von Tabakabhängigkeit bei depressiven Patienten sind vor allem die neurochemischen Effekte von Nikotin und anderer Tabakbestandteile. So geht mit dem Tabakrauchen eine vorübergehende Steigerung von Aufmerksamkeit einher. Auch kann Rauchen die depressiven Symptome abschwächen und wird von depressiven Patienten oft als eine Art Entspannungsmedikation genutzt. Bezüglich der Tabakabstinenz zeigten sich bei depressiven Patienten ebenfalls Unterschiede zu psychisch gesunden Rauchern: Zwar unterscheiden sich depressive Patienten nicht bezüglich ihrer Motivation zur Tabakabstinenz. Bei Abstinenzversuchen kommt es dann aber bei depressiven Rau-

chern besonders oft zu Rückfällen. Ursache könnte die Verschlechterung der depressiven Symptomatik sein, die mit einem Rauchstopp einhergeht. Auch das bei depressiven Patienten eher erniedrigte Selbstwertgefühl verschlechtert die Chancen, die Tabakabstinenz durchzuhalten. Depressive Patienten brauchen deshalb in der Phase der Rauchentwöhnung eine besonders intensive Betreuung, zum Beispiel im Rahmen von begleitenden psychologisch stützenden Gesprächen oder Selbsthilfegruppen. Wichtig ist neben der Stärkung des Selbstvertrauens eine adäquate Behandlung der depressiven Symptome. Außerdem kann eventuell für eine medikamentöse Therapie, zum Beispiel mit Bupropion, Vareniclin oder Nikotinersatzpräparaten gesorgt werden [175].

Hypertonie

Zu den nicht-nutritiven Risikofaktoren dieser Studie zählt außerdem die Hypertonie. In dieser Untersuchung zeigten sich signifikant höhere systolische und diastolische Blutdruckwerte in der Gruppe der depressiven Probanden. Entsprechend der JNC-7-Kriterien liegen beide Gruppen mit den systolischen Mittelwerten im Bereich der Prähypertonie und mit den diastolischen Mittelwerten im Optimalbereich. Gemäß den Kriterien der ESC ist der systolische Durchschnittswert der depressiven Gruppe hochnormal, während der Wert der gesunden Probanden im Normalbereich liegt. Die diastolischen Werte sind bei beiden Gruppen durchschnittlich im Optimalbereich. Der Anteil der Hypertoniker nach IDF-Kriterien war zwar bei Depressiven tendenziell höher als bei den Gesunden, die Gruppen unterschieden sich nicht signifikant. Insgesamt waren erhöhte Blutdruckwerte in beiden Gruppen aber weniger häufig, als in der deutschen Bevölkerung zu erwarten wäre: Der Anteil der Hypertoniker lag in der Gruppe der Depressiven bei 45,3%, bei den Probanden bei 38,8%. Wie in der Einleitung beschrieben liegt die Prävalenz in der deutschen Bevölkerung bei ca. 55%.

Auch hier könnte man in der Gruppe der Probanden wieder einen außergewöhnlich gesundheitsbewussten Lebensstil vermuten, wie es ja auch beim Rauchverhalten der Fall sein könnte. Den größeren Einfluss hatte in dieser Studie aber wohl eher die Auswahl der Studienteilnehmer: Die Ausschlusskriterien enthielten neben vorbestehenden somatischen Erkrankungen auch medikamentöse Therapien.

Die Studienlage bezüglich der Assoziation von Hypertonie und Depression ist nicht eindeutig: Während einerseits die erhöhte Hypertonieprävalenz bei depressiven Patienten bzw. Patienten mit depressiven Symptomen nachgewiesen wird [176,177], verneinen andere Studien einen Zusammenhang dieser Erkrankungen [178,179] oder zeigen sogar eher erniedrigte Blutdruckwerte bei depressiven Patienten, auch unabhängig von einer antihypertensiven oder psychiatrischen Medikation [180].

Andere Studien wiederum konnten die Depression als Risikofaktor für die Entwicklung eines Bluthochdrucks identifizieren. Dafür kommen verschiedene Mechanismen in Frage: Beispielsweise kann es bei depressiven Patienten zu einer Dysregulation der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenachse (HHN-Achse) kommen, die mit einer erhöhten Cortisolausschüttung einhergeht. Auch Veränderungen im autonomen Nervensystem wie ein erhöhter Sympathikustonus oder eine verminderte Parasympathikusaktivität können bei depressiven Patienten auftreten: Diese steigern den kardialen Auswurf, den Gefäßwiderstand und die Salzretention und vermindern die Herzratenvariabilität. Weitere Faktoren, die eine Hypertonie bei depressiven Patienten begünstigen, können chronische Entzündungsaktivität und genetische Prädisposition sein. Außerdem ist das Auftreten einer Hypertonie bei depressiven Patienten mit anderen Risikofaktoren wie Rauchen, körperliche Inaktivität oder dem metabolischen Syndrom assoziiert, welche alle mit einem ungesunden Lebensstil einhergehen [181,182].

Weitere Studien untersuchten den Einfluss von Antidepressiva auf den Blutdruck: Hypertoniebegünstigende Nebenwirkungen zeigten dabei vor allem selektive Noradrenalin- und Serotoninwiederaufnahmehemmer und selektive Noradrenalin-Serotonin-Antagonisten, sowie Trizyklische Antidepressiva. Deren anticholinerge Effekte beeinflussen die Vaguskontrolle des Herzens [183,184]. Gerade mit Amitriptylin (TZA), Mirtazapin (NaSSR) oder Venlafaxin (SNRI) waren auch in dieser Untersuchung einige Patienten vorbehandelt. Weniger wahrscheinlich hingegen ist die Begünstigung einer Hypertonie durch die atypischen Neuroleptika Aripiprazol, Olanzapin und Risperidon, mit denen in dieser Untersuchung außerdem lediglich sechs Patienten vorbehandelt waren [185]. Bei entsprechend medizierten Patienten könnte also eine regelmäßige Blutdruckkontrolle zur rechtzeitigen Erfassung erhöhter Werte durchaus sinnvoll sein. Eine offizielle Empfehlung besteht aufgrund mangelnder epidemiologischer Daten und einem diesbezüglich nicht eindeutigen Nebenwirkungsprofil der Antidepressiva allerdings nicht.

4.1.2 Nutritive Risikofaktoren bei depressiven Patienten

Adipositas

Im Rahmen der körperlichen Untersuchung zu Studienbeginn wurde bei allen Teilnehmern auch der Bauchumfang gemessen und Größe und Gewicht bestimmt, um damit den BMI zu berechnen. In dieser Untersuchung waren alle Probanden normalgewichtig, in der Gruppe der Depressiven waren 12,3% übergewichtig. Damit liegen beide Gruppen deutlich unter dem nationalen und internationalen Durchschnitt: Wie bereits oben beschrieben liegt die Adipositasprävalenz in der deutschen Bevölkerung bei bis zu 25 % [55].

In diesem Fall muss also das Gesundheitsbewusstsein und die Ernährung der Studienteilnehmer wieder diskutiert werden: Besonders die Gruppe der Probanden scheint Wert auf gesunde Ernährung und Gewicht zu legen. Auch in der Gruppe der depressiven Patienten finden sich unterdurchschnittlich wenig Teilnehmer mit Adipositas. Der BMI liegt in dieser Gruppe aber im Mittel bei 25,6kg/m² und damit zumindest im übergewichtigen Bereich. Von einem überdurchschnittlich gesunden Lebensstil kann hier also nicht ausgegangen werden. Dagegen sprechen außerdem auch das Rauchverhalten der depressiven Patienten und die Auffälligkeiten von Blutfetten und des Nüchternglucosespiegel.

Die Adipositashäufigkeit in dieser Studie scheint vielmehr durch eine Art Vorselektion der Studienteilnehmer bedingt: Adipositas ist in vielen Fällen mit anderen Stoffwechselerkrankungen vergesellschaftet und tritt zum Beispiel bei 14,9% der Fälle zusammen mit Diabetes auf, in 40,9% mit Hypertonie und in 39,4% zusammen mit Hypercholesterinämie [186]. Diese Erkrankungen bedürfen einer medikamentösen Behandlung, welche wiederum den Studieneinschluss dieser Patienten verhinderte. Studien mit anderen Einschlusskriterien hingegen zeigten, dass bis zu 27,8% der depressiven Patienten adipös waren, wobei hier aber auch bei den gesunden Probanden rund 24,5% adipös waren [187].

Eine große Metaanalyse jedenfalls bestätigte den Zusammenhang von Depression und Adipositas [188]. Außerdem konnte nachgewiesen werden, dass Depressionen die Entstehung einer Adipositas begünstigen. Ursächlich ist hier zum einen die mit der Depression einhergehende Dysregulation in der HPA-Achse, die in einer erhöhten Cortisolausschüttung resultiert. Cortisol wiederum verhindert

vor allem in der Anwesenheit von Insulin die Aktivität von Enzymen, die Lipide aus den Fettdepots, insbesondere den abdominalen, mobilisieren. Aber auch der ungesunde Lebensstil depressiver Patienten, den ein Mangel an Bewegung und ungesunde Ernährung kennzeichnet, kann eine Gewichtszunahme bedingen und die Assoziation beider Erkrankungen erklären [189].

Außerdem können auch Psychopharmaka eine Gewichtszunahme verursachen. Dazu gehören die atypischen Neuroleptika Risperidon, Olanzapin oder die Antidepressiva Mirtazapin, Amitriptylin und Paroxetin, mit denen auch die depressiven Patienten dieser Studie vorbehandelt waren [190,191].

Diabetes mellitus und Glucosestoffwechselstörung

Ebenfalls zu den nutritiven Risikofaktoren zählen, wie bereits oben beschrieben, Diabetes mellitus bzw. abnorme Nüchternglucosespiegel (Impaired Fasting Glucose, IFG). Der Anteil an Patienten mit abnormer Nüchternglucose in dieser Studie lag bei 31,1%, der Anteil unter den Probanden bei 8,3%. An Diabetes mellitus war aufgrund der bestehenden Ausschlusskriterien kein Studienteilnehmer erkrankt. Gegenüber den gesunden Probanden zeigten die depressiven Patienten aber trotzdem ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse: Verglichen mit Probanden mit normalen Blutzuckerwerten haben Menschen mit Nüchternglucosewerten von $>100\text{mg/dl}$ sowohl für die Entwicklung eines Diabetes mellitus als auch für kardiovaskuläre Ereignisse ein erhöhtes Risiko [67,68].

Ein Zusammenhang von abnormen Nüchternglucosewerten und Depression ist laut derzeitiger Studienlage aber nicht eindeutig geklärt: Eine Studie konnte diese Assoziation zwar nachweisen [192], dass dieser Zusammenhang nicht besteht, scheint mit Blick auf die derzeitige Studienlage allerdings wahrscheinlicher [193,194]. Besser nachweisbar scheint hingegen die Assoziation von Depression und bereits diagnostiziertem Diabetes mellitus [195]. Hier konnte auch gezeigt werden, dass depressive Patienten ein bis zu 37% höheres Risiko haben, an Diabetes mellitus Typ 2 zu erkranken [196,197]. Problem all dieser Untersuchungen ist allerdings, dass nur vereinzelt eine klinisch signifikante Depressionsdiagnose nach ICD-10 oder DSM-IV-Kriterien erhoben wurde. Vielmehr konnten die Studienteilnehmer meist ihre depressiven Symptome anhand eines Selbstbeurteilungsbogens angeben. Vorteil der hier vorliegenden Untersuchung dagegen ist genau diese exakte Diagnosestellung der Depression. Eine weitere Studie zeigte außerdem, dass das Risiko Diabetes zu entwickeln

von bestimmten Charakteristika der Depression abhängt: Besonders gefährdet sind dabei Patienten mit persistierenden und unbehandelten Depressionen [198].

Hypothesen für diese Assoziationen sind auch hier die bereits oben beschriebenen, mit depressiven Erkrankungen einhergehenden Mechanismen: Dysregulation der HHN-Achse, Überaktivität des Sympathikus, inflammatorische Prozesse, ungesunder Lebensstil [199].

Eine Behandlung mit Antidepressiva scheint keinen Einfluss auf die Ausbildung einer abnormen Nüchtern-glucose zu haben, während besonders das atypische Neuroleptikum Olanzapin den Glucosemetabolismus negativ beeinflussen kann [190,200].

Werden bei depressiven Patienten erhöhte Werte der Nüchtern-glucose diagnostiziert, müssen hier, wie auch bei psychiatrisch gesunden Patienten, Maßnahmen ergriffen werden, um eine Progression zu einem manifesten Diabetes mellitus zu verhindern. Dazu sollen dem Patienten zunächst Gewichtsreduktion und körperliche Aktivität empfohlen werden. Der Glucosemetabolismus muss außerdem regelmäßig kontrolliert werden, zum Beispiel im Rahmen von Messungen der Nüchtern-glucose oder der Durchführung eines Oralen Glucosetoleranztests. Da Patienten mit IFG außerdem ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen tragen, sollten die restlichen kardiovaskulären Risikofaktoren wie Blutdruck und Blutfette optimal eingestellt werden. Hier gelten die gleichen Grenzwerte wie bei Patienten mit manifestem Diabetes mellitus [201,202]. Studien zeigten außerdem, dass sich auch die Therapie der Depression positiv auf den Glucosemetabolismus auswirkt: Im Rahmen der Depressionsregression kommt es zu einem Anstieg der Insulinsensitivität [203,204].

Fettstoffwechselstörung

Während sich bezüglich Cholesterin- und LDL-Spiegel zwischen Patienten und Probanden kein signifikanter Unterschied zeigte, unterschieden sich beide Gruppen bezüglich HDL- und Triglyceridspiegel signifikant. Auch hier scheint wieder eine Rolle zu spielen, dass zu hohe LDL-Werte im hausärztlichen Screening erkannt und beispielsweise mit Statinen oder anderen Maßnahmen behandelt werden und solche Teilnehmer dann aufgrund von Vorerkrankung oder Vormedikation nicht in die Studie eingeschlossen worden sind. Der LDL-Spiegel lag bei den Probanden bei durchschnittlich $137,4 \pm 47,6$ mg/dl, bei den Patienten bei durchschnittlich $129,3 \pm 43,1$ mg/dl. Entsprechend den Leitlinien der

DGK und der ESC, die zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses gültig waren, wurde eine medikamentöse Intervention erst bei LDL-Werten über 160mg/dl und bei zusätzlichem Vorliegen von zwei Risikofaktoren empfohlen [205,206].

Der Gesamtcholesterinwert der Patienten lag bei $212,1 \pm 52,0$ mg/dl, der der Probanden bei $226,0 \pm 51,9$ mg/dl. Dabei fällt auf, dass die Werte in der Gruppe der gesunden Probanden im Durchschnitt etwas höher liegen. Die Assoziation von Depression und erniedrigten Gesamtcholesterin- und LDL-Werten konnte bereits in mehreren Studien sowie auch in einer großen Metaanalyse von Shin et al. gezeigt werden. Hier war gerade bei nicht-vormedizierten Studienteilnehmern die Assoziation am stärksten [207,208]. Neuere Untersuchungen scheinen dagegen eher einen U-förmigen Zusammenhang von Depression und Cholesterin zu postulieren, d.h. dass Depressionen mit Cholesterinwerten sowohl unterhalb als auch oberhalb des Zielbereichs assoziiert sind [209]. Statine scheinen keinen Einfluss auf die Entwicklung einer Depression zu haben [210]. Allerdings konnte gezeigt werden, dass im Rahmen einer adäquaten antidepressiven Behandlung auch die Cholesterinwerte wieder anstiegen [211]. In der vorliegenden Untersuchung wurden die Lipide nur bei Aufnahme gemessen, so dass hier bezüglich der Entwicklung der Lipide im Krankheitsverlauf keine Aussage gemacht werden kann.

Auch wird ein Zusammenhang von erniedrigtem Cholesterin und Suizidalität diskutiert. Allerdings ist hier die Studienlage nicht ganz eindeutig: Während frühere Untersuchungen, wie beispielsweise von Lindberg et al., diese Assoziation noch nachweisen konnten, konnte dies in einer neueren Untersuchung von Fiedorowicz et al. nicht mehr gezeigt werden [187,212].

Als zugrundeliegende Mechanismen für die erniedrigten Cholesterinwerte bei Depressiven kommen u.a. Appetitlosigkeit und die damit einhergehende verminderte Cholesterinaufnahme bei Depressiven in Frage. Eine Rolle zu spielen scheint auch die unter Depression gesteigerte Zytokinaktivierung, die die Cholesterinsynthese beeinflusst. Diskutiert wird auch, ob Cholesterin möglicherweise eine kausale Rolle spielt: Durch niedriges Cholesterin wird die Mikroviskosität der Nervenzellmembranen verändert und so die Expression von Serotoninrezeptoren vermindert. Dies wiederum könnte die verminderte Serotoninansprechbarkeit der depressiven Patienten erklären [208,209].

Im Gegensatz zu den LDL-Spiegeln gibt es für HDL und Triglyceridspiegel außerhalb der Referenzbereiche derzeit keine Behandlungsempfehlung, so lange keine gleichzeitige Hypercholesterinämie oder

ein hohes kardiovaskuläres Risiko besteht. Dies erklärt, warum Hypertriglyceridämie und niedrige HDL-Spiegel eine höhere Prävalenz in dieser Studie aufweisen: In der Gruppe der depressiven Patienten fanden sich signifikant mehr Teilnehmer mit zu hohen Triglyceridspiegeln über 150mg/dl und zu niedrigen HDL-Spiegeln unter 50 bzw. 40mg/dl. Triglyceridspiegel über 150mg/dl fanden sich bei 39,3% der Patienten und 14,3% der Probanden, HDL-Spiegel unter 40 bzw. 50mg/dl bei 20,0% der Patienten und 6,5% der Probanden. Dieser Unterschied zwischen Patienten und Probanden bedeutet nicht nur ein höheres kardiovaskuläres Risiko für die depressiven Patienten, sondern auch ein erhöhtes Risiko für ein metabolisches Syndrom. Ähnliches konnten auch andere Studien zeigen: Auch hier waren bei Depressiven die Triglyceridwerte erhöht, während die HDL-Werte zu niedrig waren [213-215]. Eine antidepressive Medikation hatte in der Untersuchung von Maes et al. keinen Einfluss auf den Lipidstatus. Auch bezüglich erniedrigter HDL-Werte wird eine Assoziation mit Suizidalität diskutiert [214].

Pathophysiologisch greifen auch hier die bereits oben beschriebenen Mechanismen [215]. Gerade bezüglich der erhöhten Triglyceridwerte sind aber darüber hinaus auch die unter dem nächsten Abschnitt beschriebenen Mechanismen interessant, die den Zusammenhang von Depression und metabolischem Syndrom zu erklären versuchen. Interessant für diese Untersuchung wäre hier sicherlich gewesen, auch die Ernährungsgewohnheiten der Patienten und Probanden mit zu erheben.

4.1.3 Depression und metabolisches Syndrom

Alle Kriterien für ein metabolisches Syndrom nach den IDF-Kriterien erfüllten in dieser Untersuchung nur 2,4% der Studienteilnehmer bzw. insgesamt vier Studienteilnehmer. Davon gehörten jeweils zwei der Gruppe der depressiven Patienten und zwei der Gruppe der gesunden Probanden an. Bezüglich der Anzahl der erfüllten IDF-Kriterien zeigte sich zwischen depressiven und gesunden Studienteilnehmern kein signifikanter Unterschied: Im Durchschnitt lag in der Gruppe der Depressiven die An-

zahl die erfüllten Kriterien mit $0,8 \pm 1,0$ tendenziell höher als in der Gruppe der Gesunden mit $0,5 \pm 0,7$. Grund hierfür könnte vor allem die Selektion der Studienteilnehmer zu Studienbeginn sein, die somatische vorerkrankte und medikamentös vorbehandelte Patienten und Probanden ausschloss.

Eine Metaanalyse von 29 Studien zum Thema Depression und metabolisches Syndrom hat eine bidirektionale Assoziation beider Erkrankungen zeigen können [216]. Bei einer Untersuchung an stationär behandelten depressiven Patienten erfüllten 25% die Kriterien für ein metabolisches Syndrom, in einer anderen Studie sogar 41% [217,218]. Die Prävalenz des metabolischen Syndroms in der Gruppe der Depressiven war dabei mehr als doppelt so hoch als in der Gruppe von Gesunden. Verlaufsbeobachtungen an depressiven Frauen zeigten außerdem, dass eine depressive Episode, aktuell oder in der Vorgeschichte, die Wahrscheinlichkeit ein metabolisches Syndrom zu entwickeln um das bis zu 2,5-fache erhöht [219-221].

Zwar erfüllte in der hier vorliegenden Untersuchung keiner der Studienteilnehmer alle Kriterien für ein metabolisches Syndrom, dafür traten aber einige einzelne Risikofaktoren signifikant häufiger auf. Dies hatte sich bisher auch schon in anderen Studien gezeigt: Signifikant öfter erhöht waren beispielsweise der BMI [222], die Nüchternblutglucose [217] und der Triglyceridspiegel [217,223]. Signifikant öfter erniedrigt war der HDL-Wert [224]. Wie oben beschrieben erhöhten diese Faktoren auch unabhängig von einem metabolischen Syndrom das kardiovaskuläre Risiko.

Pathophysiologisch existieren bezüglich dieses Zusammenhangs verschiedene Hypothesen: Zum einen ist beispielsweise bekannt, dass Depressionen mit verschiedenen Veränderungen des autonomen Nervensystems wie erhöhter Herzfrequenz oder verminderter Herzfrequenz-Variabilität einhergehen, welche sich auch bei Patienten mit metabolischen Syndrom finden lassen. Auch bestehen bei beiden Erkrankungen Veränderungen in der Hämostase und Entzündungsgeschehen [223].

Inwieweit antidepressive und neuroleptische Medikamente Einfluss auf die einzelnen metabolischen Risikofaktoren, darunter insbesondere Übergewicht und Glucosemetabolismus haben können, wurde bereits weiter oben dargestellt. Darüber hinaus könnte auch die Aktivierung der HPA-Achse eine Rolle spielen: Eine Untersuchung jedenfalls zeigte, dass die Prävalenz des metabolischen Syndroms bei depressive Patienten mit erhöhtem Cortisolspiegel höher ist als bei depressiven Patienten mit normalen Cortisolspiegeln [224].

Eine weitere Erklärung für die erhöhte Prävalenz des metabolischen Syndroms bei Depressiven wäre auch der ungesunde Lebensstil dieser Patientengruppe: Eine Untersuchung an Patienten mit metabolischem Syndrom und Bluthochdruck konnte nachweisen, dass depressive Symptome assoziiert sind mit körperlicher Inaktivität, Rauchen und ungesunden Ernährungsgewohnheiten, wie kalorien- und cholesterinreiche Mahlzeiten und Alkoholkonsum [221]. Lebens- und Ernährungsgewohnheiten wurden in der vorliegenden Untersuchung leider nicht erhoben, so dass diesbezüglich keine Aussage gemacht werden kann. Lediglich der Raucherstatus wurde bei beiden Gruppen erhoben und gibt mit einem überdurchschnittlich hohen Raucheranteil unter den depressiven Patienten Hinweise auf ungesunde Lebensgewohnheiten in dieser Gruppe. In einer weiteren Untersuchung wäre es also interessant ein besonderes Augenmerk auf den Lebensstil der Probanden und Patienten zu legen, um so nicht nur eine eventuelle Assoziation darzustellen, sondern auch Hinweise auf kausale Zusammenhänge zu finden.

4.1.4 Depression und der Framingham-Index

In dieser Untersuchung zeigte sich zwischen den depressiven Patienten und den Probanden kein signifikanter Unterschied bezüglich des 10-Jahres-Risikos, berechnet anhand des Framingham-Index. Tendenziell lag das Risiko für Depressive mit 5,4% etwas höher als bei den Gesunden mit 4,8%. Das durchschnittliche Alter der Patienten lag bei $49,9 \pm 13,1$ Jahre, das der Probanden bei $50,6 \pm 13,9$ Jahre. Das durchschnittliche 10-Jahres-KHK-Risiko für diese Altersgruppe liegt zwischen 11% und 14%. Gleichaltrige mit optimalen Blutdruckwerten, die nicht rauchen und nicht an Diabetes leiden, und deren LDL bei 100- 129 mg/dl und deren HDL über 45 bzw. 55mg/dl liegt gehören in die Low-Risk-Gruppe. Hier ist das 10-Jahres-KHK-Risiko zwischen 4% und 6% [46]. Das Risiko der Studienteilnehmer lässt sich also am ehesten mit denen der Low-Risk-Gruppe vergleichen.

Bedingt ist dies wohl wieder durch die Ein- und Ausschlusskriterien dieser Studie, die Teilnehmer mit somatischen Vorerkrankungen oder medikamentöser Vorbehandlung nicht erlauben. Vorbekannt und vorbehandelte hohe Blutdruck- oder Blutfettewerte sowie Diabetes mellitus konnten also in dieser Untersuchung kaum auftreten. Dass sich beide Gruppen bezüglich ihres 10-Jahres-Risikos nicht signifikant unterscheiden ist durch den Aufbau des Framingham-Scores bedingt: Die gemessenen Parameter müssen in entsprechende Referenzbereiche eingeordnet werden und bekommen dementsprechend einen bestimmten Punktwert. Betrachtet man die Mittelwerte, werden den beiden Gruppen nur bezüglich des Parameters HDL eindeutig unterschiedliche Punktwerte vergeben. Auch befinden sich in der Patientengruppe eindeutig mehr Raucher. Die systolischen Blutdruckwerte unterscheiden sich nur minimal, erhalten aber anhand der Mittelwerte trotzdem unterschiedliche Punktwerte. Bezüglich LDL, Cholesterin, diastolischem Blutdruck, Diabetes und Alter erhalten beide Gruppen gleiche Punktwerte. Einen Unterschied im kardiovaskulären Risiko kann der Framingham-Score zwischen diesen beiden Gruppen bei den bestehenden Ein- und Ausschlusskriterien also nicht darstellen. In einer finnischen Querschnittsstudie, die ebenfalls den Framingham Score nutzte um Depressive und psychiatrisch-Gesunde bezüglich ihres kardiovaskulären Risikos zu vergleichen, zeigten sich signifikante Unterschiede, zumindest in der Gruppe der Männer. Hier allerdings erlaubte das Studienprotokoll auch den Einschluss von somatisch vorerkrankten oder vorbehandelten Studienteilnehmern [225].

4.2 Omega-3-Fettsäuren, Omega-3-Index und Depressionen

4.2.1 Erniedrigter Omega-3-Index bei depressiven Patienten

Bei allen Studienteilnehmern wurde außerdem die Fettsäurezusammensetzung in der Erythrozytenmembran bestimmt. Die ungesättigte Fettsäure Palmitinsäure war in der Gruppe der depressiven Patienten signifikant höher als bei den gesunden Probanden. Bei der ungesättigten Fettsäure Stearinsäure hingegen zeigte sich kein signifikanter Unterschied, wobei die Werte in der Gruppe der gesunden Probanden hier tendenziell höher waren. Die einfach ungesättigte Fettsäure Ölsäure wiederum war bei den depressiven Patienten tendenziell etwas höher, wobei sich auch hier kein signifikanter Unterschied zeigte. Die Ergebnisse scheinen hier also eher inkonsistent. Während in einer Untersuchung von Peet et al. alle drei oben genannten Fettsäuren bei Depressiven signifikant höher waren [226], waren die Ergebnisse in einer Untersuchung von Maes et al. [156] ähnlich inkonsistent wie die hier vorliegenden. Da diese Fettsäuren in zahlreichen tierischen und pflanzlichen Fetten vorkommen, lässt sich anhand des Fettsäureprofils auch kein eindeutiger Rückschluss auf Ernährungsgewohnheiten schließen. Ungesättigte Fettsäuren stehen in Verdacht kardiovaskuläre Erkrankungen zu begünstigen, indem der Lipidstatus durch den übermäßigen Verzehr solcher Fette ungünstig beeinflusst wird und beispielsweise der LDL-Spiegel ansteigt. Einfach ungesättigte Fettsäuren wie Ölsäure hingegen scheinen einen gegenteiligen, also LDL-senkenden und damit eher kardioprotektiven Effekt zu haben [227]. Die Messung dieser Fettsäuren ergibt also keinen eindeutigen Hinweis auf ein nutritiv erhöhtes kardiovaskuläres Risiko der depressiven Patienten.

Ähnlich inkonsistent waren die Ergebnisse auch bezüglich der mehrfach-ungesättigten Omega-6-Fettsäuren Arachidonsäure und Linolsäure. Bezüglich beider Fettsäuren unterschieden sich die Studienpopulationen nicht signifikant. In der Gruppe der Depressiven fanden sich durchschnittlich niedrigere Anteile von Linolsäure, während die Arachidonsäure in der Gruppe der Probanden tendenziell etwas niedriger lag. Omega-6-Fettsäuren scheinen neben ihren vielfältigen anti- und proaggregatorischen sowie anti- und proinflammatorischen Wirkungen über ihre LDL-reduzierenden Eigenschaften auch einen positiven kardiovaskulären Effekt zu haben [124]. Untersuchungen von Peet et al. oder Maes et al. zeigten im Gegensatz zu der vorliegenden Studie signifikant erniedrigte Anteile von Omega-6-Fettsäuren in der Erythrozytenmembran [155,226]. Ein eindeutiges kardiovas-

kuläres Risiko für die depressiven Patienten kann also auch anhand dieser Ergebnisse nicht abgeleitet werden.

Das Verhältnis von Omega-6 zu Omega-3-Fettsäuren konnte in der vorliegenden Untersuchung nicht bestimmt werden, da insgesamt zu wenig Einzelfettsäuren bestimmt wurden. Bestimmt werden konnte aber das Verhältnis von Arachidonsäure zu Eicosapentaensäure (AA/EPA). Dies lag in der Gruppe der depressiven Patienten signifikant höher als bei den gesunden Probanden. Auch in anderen Studien zeigten Depressive ein höheres Verhältnis von Omega-6- zu Omega-3-Fettsäuren bzw. von AA/EPA [155,226]. In der Einleitung wurde aber bereits dargelegt, dass dem AA/EPA-Quotienten mittlerweile eher theoretische Bedeutung zugesprochen wird: Studien konnten keinen Zusammenhang von hohem AA/EPA-Quotienten und erhöhtem kardiovaskulärem Risiko feststellen, wichtiger scheint in diesem Fall wohl allein die Höhe der EPA-Konzentration zu sein. Eindeutige Rückschlüsse auf das kardiovaskuläre Risiko lassen sich also auch aus einem AA/EPA-Quotienten nicht ziehen.

Hinweise auf ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko aber gibt die Messung der drei Omega-3-Fettsäuren Clupanodonsäure (22:5), Timnodonsäure (20:5) und Cervonsäure (22:6). Alle drei Fettsäuren wiesen bei den depressiven Patienten einen signifikant niedrigeren Anteil in der Erythrozytenmembran auf. Eine jüngere große Metaanalyse von Lin et al. [228] kommt zum gleichen Ergebnis, ebenso wie die bereits weiter oben beschriebenen Studien wie zum Beispiel von Maes et al., Peet et al., Adam et al. oder Tiemeier et al. [155-157,159,226].

Es wurde außerdem der Omega-3-Index bestimmt: Dieser war in der Gruppe der Depressiven im Mittel signifikant niedriger als in der Gruppe der gesunden Probanden. In der Hoch-Risiko-Gruppe mit einem Omega-3-Index <4% befanden sich 60,9% der Depressiven, aber nur 15,5% der Gesunden. Diese unterschiedliche Verteilung war ebenfalls signifikant. Damit konnte deutlich gezeigt werden, dass die depressiven Studienteilnehmer hier ein höheres kardiovaskuläres Risiko aufweisen als die gesunden Probanden. Der Omega-3-Index stellt hier also Unterschiede im kardiovaskulären Risikoprofil dar, die anhand eines Score wie dem Framingham-Risk-Score so nicht gezeigt werden können. Bisher liegen aber keine Studien vor, die den Omega-3-Index nutzen, um das kardiovaskuläre Risiko Depressiver zu beurteilen. Dass die Assoziation von einem erniedrigten Omega-3-Fettsäure-Status und Depression auch für bereits kardial Vorerkrankte gilt konnten aber bereits verschiedene Untersuchungen an Patienten mit akutem Koronarsyndrom (ACS) zeigen: ACS-Patienten die gleichzeitig an

einer Depression oder depressiven Symptomen litten, wiesen hier signifikant niedrigere Omega-3-Fettsäure-Konzentrationen auf, als nicht depressive Patienten [229-231].

Als Erklärung für den erniedrigten Omega-3-Index bei Depressiven kommen verschiedene Mechanismen in Betracht: Eine Ursache könnte der chronische emotionale Stress sein, der mit einer depressiven Episode einhergeht. Dieser führt zu einer gesteigerten Oxidation und einem vermehrten Abbau von mehrfach-ungesättigten Fettsäuren, wie es auch die Omega-3-Fettsäuren sind. Darüber hinaus kann es auch zu einer verminderten Aktivität der Enzyme Delta-6-Desaturase und Delta-5-Desaturase kommen, die eigentlich für die Konversion der Vorgängerfettsäure α -Linolensäure zu EPA, DHA oder Docosapentaensäure sorgen [232].

4.2.2 Omega-3-Index und Lebensstil: Assoziation mit anderen nutritiven Risikofaktoren

Als weiterer Erklärungsansatz für den erniedrigten Omega-3-Index bei Depressiven kommen auch die Ernährung und die damit verbundene verminderte Omega-3-Fettsäureaufnahme über die Nahrung in Frage. Dass ein erhöhter Fisch-Konsum und damit die Aufnahme von Omega-3-Fettsäuren mit einer verminderten Depressionsprävalenz assoziiert ist, konnte anhand verschiedener Querschnittsuntersuchungen wie beispielsweise an finnischen oder britischen Populationen gezeigt werden [143,233]. Die damit einhergehenden niedrigen Konzentrationen von Omega-3-Fettsäuren in der Erythrozytenmembran und deren Assoziation mit Depression wurde ebenfalls bereits dargestellt [158,226]. Leider wurden im Rahmen der hier vorliegenden Untersuchung die Ernährungsgewohnheiten der Studienteilnehmer nicht dokumentiert, so dass hier bezüglich des Fischkonsums und einem eventuellem Zusammenhang mit dem Omega-3-Index keine Aussage gemacht werden kann. Möglicherweise lässt sich der verminderte Fischkonsum bei Depressiven im Rahmen des allgemein ungesünderen Lebensstils affektiv Erkrankter erklären. Eine Assoziation von ungesundem Lebensstil und Depression wurde

ebenfalls bereits weiter oben dargestellt und im Zusammenhang mit erhöhten Lipidkonzentrationen und der Prävalenz des metabolischen Syndroms diskutiert.

Für eine Assoziation von Omega-3-Index und ungesunden Lebensgewohnheiten könnte auch sprechen, dass in der vorliegenden Untersuchung Blutfettwerte und Omega-3-Index invers miteinander zu korrelieren scheinen: So finden sich in der Niedrigrisikogruppe signifikant niedrigere Triglyceridkonzentrationen als in den mittleren- und Hochrisikogruppen. Bei den HDL-Werten zeigten sich in der Niedrigrisikogruppe signifikant höhere Werte als in den anderen beiden Risikogruppen, zwischen HDL-Werten und Omega-3-Index zeigte sich eine direkte Korrelation. Auch in diesem Fall wäre es sicherlich hilfreich gewesen, Lebensstil und Ernährungsgewohnheiten der Studienteilnehmer zu erheben, um so eventuell auch einen kausalen Zusammenhang herstellen zu können.

Neben Ernährungsgewohnheiten und Lebensstil könnte auch die triglyceridsenkende Eigenschaft der Omega-3-Fettsäuren eine Erklärung für diese Beobachtung sein. Die Omega-3-Fettsäuren hemmen die Produktion und Sekretion triglyceridreicher Very-Low-Density-Lipoproteine (VLDL) in der Leber. Dabei kommt es auch zu einem leichten Anstieg von LDL und HDL [234]. Dementsprechend konnten Untersuchungen zeigen, dass eine vermehrte Aufnahme von Omega-3-Fettsäuren mit einem Abfall der Triglyceride sowie einem Anstieg von HDL und LDL einhergeht. Auch die Nüchtern-glucose zeigt mit vermehrtem Omega-3-Fettsäurenkonsum einen dezenten Anstieg [235,236]. Dies steht in Einklang mit den auch in der vorliegenden Untersuchung gemachten Beobachtungen: In der vorliegenden Studie kommt es nicht nur zu den oben beschriebenen Veränderung von HDL und Triglyceriden, auch für Nüchtern-glucose und LDL zeigen sich in den Niedrigrisikogruppen tendenziell höhere Werte als in den anderen beiden Risikogruppen.

4.2.3 Einfluss von Rauchen auf den Omega-3-Index

Eine weitere Erklärung für den niedrigeren Omega-3-Index unter den depressiven Patienten könnte auch das Rauchverhalten dieser Gruppe liefern: Mit 39,4% war der Raucheranteil unter den Depressiven signifikant höher als in der Gruppe der Gesunden mit 17,7%. Dass Rauchen Ausdruck eines insgesamt ungesünderen Lebensstils sein kann und damit auch mit ungesünderer Ernährung und verminderter Aufnahme von Omega-3-Fettsäuren einhergehen kann, wurde bereits ausführlich beschrieben.

Über die im Tabakrauch enthaltenen reaktiven oxidierenden Stoffe kommt es bei Rauchern aber auch zu einer Belastung mit freien Radikalen und darüber zu einer Veränderung im Metabolismus mehrfach ungesättigter Fettsäuren wie zum Beispiel einem schnelleren Abbau oder einer verminderten Konversionsrate von der Vorgängerfettsäure α -Linolensäure zu EPA oder DHA [237,238].

In der vorliegenden Untersuchung wurde deshalb die gesamte Studienpopulation in zwei Gruppen, Raucher und Nicht-Raucher, unterteilt. In der Gruppe der Nichtraucher zeigte sich dabei mit $4,80 \pm 1,46\%$ ein signifikant höherer Omega-3-Index als in der Gruppe der Raucher mit $4,09 \pm 1,66\%$. Zu vergleichbaren Ergebnissen kamen auch andere Studien: Leng et al. zeigten eine negative Assoziation von Rauchen und Omega-3-Fettsäuren [239], Block et al. von Rauchen und dem Omega-3-Index [238].

4.2.4 Fettsäuren, Omega-3-Index und ihre Korrelation zum Schweregrad der Depression

Zwischen der Schwere der Depression, gemessen am Summenscore aus den Beurteilungsskalen nach HAMD-17, und dem Omega-3-Index zeigte sich keine Korrelation. Werden die depressiven Patienten gemäß dem Schweregrad ihrer ICD-Diagnose in zwei Gruppen unterteilt, zeigt die Gruppe der Patien-

ten mit einer mittelgradigen depressiven Episode tendenziell einen höheren Omega-3-Index als die Gruppe der Patienten mit einer schweren depressiven Episode.

Andere Untersuchungen konnten eine positive Korrelation von Omega-6- zu Omega-3-Verhältnis und AA/EPA-Quotient mit der Schwere der Depression zeigen. Eine inverse Korrelation mit der Schwere der Depression konnte gezeigt werden bei den Gesamt-Omega-3-Fettsäuren, DHA und EPA [156,158,159,240]. Bezüglich dieses Zusammenhanges ist die Studienlage aber nicht eindeutig: Jüngere Untersuchungen konnten diese Korrelation nicht nachweisen [160,241]. Auch eine kürzlich durchgeführte Studie an US-amerikanischen Soldaten im Irak kam zu einem ähnlichen Ergebnis: Hier wurde der Omega-3-Index bestimmt. Dieser zeigte aber keine Assoziation mit dem Schweregrad der Depression [130].

Als Erklärung dafür, dass in der vorliegenden Untersuchung keine Korrelation nachgewiesen werden konnte, könnte eventuell die Vormedikation der Patienten dienen: Die depressiven Patienten dieser Studie waren zu 57% antidepressiv vorbehandelt. Der Bestimmung des Omega-3-Index ging nur eine 3-tägige Auswaschphase voraus. Zum einen beeinflusst eine antidepressive Medikation die Stimmung und damit das Ergebnis des HAMD-17. Darüber hinaus können Antidepressiva auch Biosynthese und Umsatz von Fettsäuren in Membranen verändern [242].

Eine längere Auswaschphase, die die Überlebenszeit der Erythrozyten von ca. 100 Tagen umfasst, wäre bei depressiv erkrankten Patienten aber aufgrund der dringlichen Behandlungsindikation nicht möglich gewesen. Zu überlegen wäre, ob sich für diese Fragestellung eine Bestimmung der freien Fettsäuren im Plasma anstatt derer in der Erythrozytenmembran besser eignen würde. Eine Untersuchung an manischen Patienten konnte zeigen, dass sich durch Analyse der freien Fettsäuren im Plasma kurzfristige und feinere Stimmungsveränderungen besser darstellen lassen [243].

4.2.5 Auswirkung von Therapie und Genesung auf Fettsäuren und Omega-3-Index

Bei den depressiven Patienten wurde die Fettsäurezusammensetzung der Erythrozytenmembran sowohl bei Studieneinschluss als auch am Entlassungstag bestimmt. So konnten die Veränderungen der einzelnen Fettsäurekonzentrationen im Verlauf bestimmt werden. Bezüglich der Konzentration der Omega-3-Fettsäuren EPA und Clupanodonsäure zeigte sich ein minimaler Anstieg, die DHA-Konzentration fiel minimal ab. Der Omega-3-Index zeigte sich bei Entlassung gegenüber der Messung bei Studieneinschluss leicht erniedrigt, wobei auch hier kein signifikanter Unterschied vorliegt. Die Entlassung erfolgte im Durchschnitt nach $60,2 \pm 50,6$ Tagen. Zu diesem Zeitpunkt hatten 76,9% auf die Therapie angesprochen, 44,6% galten als remittiert. Die Therapie erfolgte mit antidepressiven und zum Teil auch neuroleptischen Medikamenten, eine Supplementation mit Omega-3-Fettsäuren erfolgte nicht. Eine Response wurde im Durchschnitt nach $30,4 \pm 23,3$ Tagen erreicht. Dies entspricht ungefähr der Erythrozyten-Halbwertszeit, die bei 27 bis 33 Tagen liegt, die Erythrozytenüberlebenszeit liegt bei ca. 100 Tagen. Für eine Änderung des Fettsäureprofils in der Erythrozytenmembran und damit auch des Omega-3-Index scheint der Beobachtungszeitraum also eventuell zu kurz gewesen zu sein, eine Verbesserung des Omega-3-Index und damit des kardiovaskulären Risikoprofils zeigte sich nicht.

Eine suffiziente antidepressive Behandlung scheint in diesem Beobachtungszeitraum also keinen günstigen Einfluss auf das kardiovaskuläre Risiko gehabt zu haben. Zu einem ähnlichen Schluss kamen auch Interventionsstudien, wie zum Beispiel die ENRICHED-Studie (The Enhancing Recovery in Coronary Heart Disease Patients Randomized Trial): Hier konnten bei depressiven Post-Myokardinfarkt-Patienten SSRIs und Psychotherapie das Überleben nicht verbessern [244]. Auch Glassman et al. konnten keinen Einfluss der antidepressiven Medikation auf das kardiovaskuläre Risiko zeigen [245]. In beiden Studien wurden aber die depressiven Episoden mit diesen Maßnahmen erfolgreich therapiert.

Werden die depressiven Patienten unterteilt gemäß ihrem Ansprechen auf die antidepressive Therapie, zeigte sich in der Gruppe der Responder ein tendenziell höherer Omega-3-Index als in der Gruppe der Non-Responder. Dieser Unterschied ist nicht signifikant. Die Zeit bis zum Ansprechen auf die Therapie korrelierte nicht mit dem Omega-3-Index. Auch in diesem Fall zeigte sich bei erfolgreicher

Therapie und Besserung der Depression keine eindeutige Auswirkung auf den Omega-3-Index im Sinne einer Besserung des kardiovaskulären Risikoprofils.

Auch bezüglich der anderen Fettsäuren zeigten sich keine deutlichen Veränderungen: Während die Konzentration von Palmitinsäure, Stearinsäure und Arachidonsäure im Verlauf leicht abfiel, stieg die von Linolsäure und Ölsäure leicht an. Die Ölsäure zeigte die einzige signifikante Änderung. Am ehesten lassen sich diese unspezifischen und nur minimal ausgeprägten Veränderungen wohl auf eine Änderung der Ernährung im stationären Aufenthalt zurückführen

4.3 Kardiovaskuläres Screening und Interventionsmöglichkeiten

Wie in dieser Untersuchung gezeigt werden konnte, besteht für depressive Patienten ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko. Im Folgenden sollen nun Maßnahmen diskutiert werden, die diese Patientengruppe vor kardiovaskulären Ereignissen schützen könnten. Das Hauptaugenmerk soll dabei auf Screening- und Interventionsmöglichkeiten gelegt werden.

4.3.1 Screening auf kardiovaskuläre Risikofaktoren für depressive Patienten

An erster Stelle erfolgreicher kardiovaskulärer Präventionsmaßnahmen steht ein regelmäßiges Screening, das kardiovaskuläre Risikofaktoren rechtzeitig erkennen lässt. Die Krankenkassen bieten hierfür beispielsweise das Vorsorgeprogramm Check-Up-35 an. Dies dient der Früherkennung von großen Zivilisationserkrankungen wie Herz-Kreislaufkrankungen, Nierenerkrankungen und Diabetes. Dafür erfolgt alle zwei Jahre in hausärztlichem Rahmen eine ausführliche Anamnese, in der neben Beschwerden und Symptomen auch Fragen bezüglich des kardiovaskulären Risikos wie beispielsweise Rauchverhalten, körperliche Aktivität, Ernährungsgewohnheiten oder Stress abgefragt werden sollten. Im Rahmen einer körperlichen Untersuchung sollte zur kardiovaskulären Risikoerhebung besonders auch Gewicht, Körpergröße und Bauchumfang bestimmt und der Blutdruck gemessen werden. Eine Blutuntersuchung dient zur Bestimmung von Cholesterin und Blutzucker. Anhand dieser routinemäßigen Vorsorgeuntersuchungen können bereits die wichtigsten nutritiven Risikomarker erfasst werden. Mithilfe von Risikoscores wie dem Procam-Score [82], dem SCORE der ESC [49] oder dem Framingham-Risk-Score [46] kann dann das 10-Jahres-Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse errechnet werden.

Eine weitere, bisher allerdings noch nicht routinemäßig durchgeführte Maßnahme zur Ermittlung des Risikos für einen plötzlichen Herztod und andere kardiovaskuläre Ereignisse könnte die Bestimmung des Omega-3-Index werden. In der hier vorliegenden Untersuchung konnte anhand dieses Risiko-

markers ein Unterschied im kardiovaskulären Risiko zwischen den beiden Studiengruppen dargestellt werden, der mittels Berechnung des Framingham-Risiko-Scores so nicht gezeigt werden konnte. Die Bestimmung erfolgt mittels einer venösen Blutentnahme. Da der Omega-3-Index in der Erythrozytenmembran und nicht im Plasma gemessen wird, müssen die Patienten dafür nicht nüchtern sein. Entsprechend der Erythrozytenüberlebenszeit ist eine Erfolgskontrolle 8-12 Wochen nach einer Ernährungsumstellung oder Substitution mit Omega-3-Fettsäuren sinnvoll.

Wichtig, gerade bei depressiven Patienten, ist die Anbindung an den Hausarzt, durch den dann die Motivation zu regelmäßigen Vorsorgeuntersuchungen erfolgen muss. Wenn depressive Patienten in ambulanter psychotherapeutischer Behandlung sind, könnte so eine Motivation auch durch den behandelnden Psychiater und psychologischen Psychotherapeuten erfolgen. Befinden sich depressive Patienten in stationärer psychiatrischer Behandlung sollte auch in diesem Rahmen ein kardiovaskuläres Risikoscreening durchgeführt werden.

4.3.2 Interventionsmöglichkeiten zur Verbesserung des kardiovaskulären Risikoprofils depressiver Patienten

Im Folgenden soll nun besprochen werden, wie das kardiovaskuläre Risikoprofil depressiver Patienten verbessert werden kann. Unterschieden wird dabei in Maßnahmen, die die klassischen nutritiven- und nicht-nutritiven Risikofaktoren beeinflussen, sowie Maßnahmen die den Omega-3-Index in den gewünschten Bereich von >8% bringen.

Änderung des Lebensstils und medikamentöse Therapie

Ergibt sich im kardiovaskulären Screening ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko muss dies mit dem Patienten ausführlich besprochen werden. Abhängig von der Größe des kardiovaskulären Risikos

sollten zunächst Änderungen des Lebensstils mit dem Patienten vereinbart werden. Die drei großen Bausteine sind hier richtige Ernährung, ausreichend körperliche Bewegung und Nikotinkarenz. Damit kann der Omega-3-Index sowie eine Reihe nutritiver und nicht-nutritiver Risikofaktoren wie Hypertonie, Adipositas, Dyslipoproteinämie und Störung im Glucosemetabolismus positiv beeinflusst werden.

Im Rahmen der Ernährungsumstellung zur kardiovaskulären Risikoreduktion ist ein besonderes Augenmerk auf den Fettkonsum zu legen. Die Fettaufnahme sollte insgesamt nicht mehr als 30% der Energieaufnahme ausmachen, davon sollten höchstens 10% gesättigte Fettsäuren sein, der Anteil an Trans-Fettsäuren sollte bei <1% der täglichen Energiezufuhr liegen. Die tägliche Cholesterinaufnahme sollte 300mg nicht überschreiten. Außerdem wichtig ist ein regelmäßiger, ca. 2-mal-wöchentlicher Fischkonsum, zur ausreichenden Aufnahme von Omega-3-Fettsäuren. Insbesondere bei Hypertonie sollte außerdem eine Salzrestriktion auf <5mg pro Tag eingehalten werden [93,229].

Bei Übergewicht und damit einem BMI >25kg/m² müssen diätetische Maßnahmen zur Reduktion der täglichen Energieaufnahme mit dem Patienten besprochen werden. Wichtiger Bestandteil der Gewichtsreduktion ist außerdem körperliche Bewegung. Empfohlen werden hier wöchentlich 2,5-5h moderates oder 1-1,5h intensives Training. Gewichtsreduktion und körperliche Bewegung wirken außerdem Hypertonie und Störungen im Glucosemetabolismus entgegen [49]. Die immense Bedeutung der Nikotinkarenz zur Verbesserung des kardiovaskulären Risikoprofils wurde bereits ausführlich dargelegt.

Aufgabe des behandelnden Arztes ist die dauerhafte Motivation zur Lebensstiländerung. Als erste muss hierfür die Motivation und die Stufe der Veränderungsbereitschaft des Patienten evaluiert werden. Ist der Patient bereit zu einer Lebensstiländerung kann auf die 5-A-Strategie zurückgegriffen werden. Diese Beratungsmethode umfasst als Grundgerüst die fünf Punkte Assess, Advise, Agree, Assisst, Arrange [246]. Manchmal aber sind Änderungen im Lebensstil trotz Bemühungen von Arzt und Patient nicht ausreichend, um das kardiovaskuläre Risiko zu senken. Dann muss auf Medikamente zurückgegriffen werden, um Hypertonie, Diabetes und Dyslipidämie in den Griff zu bekommen. Entsprechende Grenzwerte, Zielwert und pharmakologische Optionen wurden bereits ausführlich dargestellt.

Supplementation von Omega-3-Fettsäuren

Wie bereits oben beschrieben, empfiehlt die American Psychiatric Association allen Erwachsenen zweimal pro Woche Fisch zu konsumieren. Patienten mit affektiven Erkrankung, Impulskontroll- oder psychotischen Störungen sollten insgesamt täglich 1g EPA und DHA zu sich nehmen [161]. Diese Empfehlungen stehen in Anlehnung zu den Empfehlungen der AHA für Patienten mit bekannter KHK [99]. Wie bereits oben ausführlich beschrieben, wird hier allen Patienten Fischkonsum zweimal pro Woche empfohlen. Studien zur kardiovaskulären Primärprävention konnten zeigen, dass schon 250-500mg EPA und DHA pro Tag ausreichen, die kardiovaskuläre Sterblichkeit zu senken.

Immer wieder Thema sind jedoch auch die möglichen Risiken, die mit regelmäßigem Fischkonsum einhergehen. Gerade fettreiche Fische können Kontaminationen mit Dioxin, PCB und Quecksilber aufweisen. Aufgrund der möglicherweise negativen Effekten von Quecksilber auf die frühe Gehirnentwicklung sollten Schwangere, Stillende, Frauen im gebärfähigen Alter und kleine Kinder den wöchentlichen Fischkonsum auf zwei Portionen Fisch beschränken. Davon sollte nur einmal der quecksilberreichere (über 30µg Methylquecksilber pro Portion) Tunfisch konsumiert werden. Auf Fischarten mit hoher Quecksilberbelastung (über 50µg Methylquecksilber pro Portion) wie Haifisch, Goldbarsch und Königsmakrele sollte diese Personengruppe verzichten. Für alle anderen Erwachsenen sind keine eindeutigen negativen Folgen von niedrig-Level Methylquecksilberbelastungen bekannt, möglicherweise wird der kardiovaskuläre Nutzen des Fischkonsums etwas geschmälert. Personen, die mehr als fünfmal pro Woche Fisch zu sich nehmen, sollten darauf achten, dass vor allem auch auf Fische mit niedriger Quecksilberkontamination zurückgegriffen wird, wie z.B. Lachs und Hering. Die PCB- und Dioxinbelastung kann reduziert werden, indem die Fischhaut nicht gegessen und beim Filetieren Bauch- und Rückenfett entfernt werden. Insgesamt scheint aber auch hier der kardiovaskuläre Nutzen des Fischkonsums den möglichen karzinogenen Risiken durch PCB- und Dioxinkontamination überlegen [114]. Alternativ zum regelmäßigen Fischkonsum können auch Nahrungsergänzungsmittel eingenommen werden. Diese Kapseln enthalten 200-800mg/g EPA und DHA und dabei so gut wie kein Methylquecksilber. Der Gehalt an Dioxin und PCB variiert bis zu 450ng/g. Werden aber lediglich die empfohlenen Mengen von 1-3g/d eingenommen ist die Belastung mit Kontaminanten insgesamt gering [114].

Es wurde gezeigt, dass bei Patienten, die bereits antidepressiv behandelt wurden, eine zusätzliche Therapie mit EPA [142,247] oder einer DHA-EPA-Kombination [248] die depressiven Symptome signifikant verbessern kann. Andere Untersuchungen hingegen konnten keinen Vorteil der Omega-3-Supplementation gegenüber Placebo zeigen, weder bei Augmentation einer bestehenden antidepressiven Medikation [249], noch zusätzlich zu einer Psychotherapie [250] noch als Rückfallprophylaxe bei postpartaler Depression [251]. Eine Studie an depressiven Patienten, die gleichzeitig an einer KHK erkrankt waren ergab ein ähnliches Ergebnis: Hier konnte eine Omega-3-Fettsäuren-Supplementation zusätzlich zu einer antidepressiven Medikation mit Sertralin das Ansprechen auf diese Therapie nicht verbessern [252].

Auch bei Patienten, bei denen Omega-3-Fettsäuren als Monotherapie eingesetzt wurden, waren die Ergebnisse nicht ganz einheitlich: Marangell et al. beispielsweise konnten keinen Vorteil der Omega-3-Fettsäuren gegenüber Placebo zeigen, während Su et al. an einer Gruppe von depressiven Schwangeren mit Omega-3-Fettsäuren eine signifikante Besserung der depressiven Symptomatik gegenüber der Placebo-Gruppe erzielten [253,254].

Zum Abschluss sollen noch einige Metaanalysen der letzten Jahre erwähnt werden, die insgesamt dann den Nutzen von Omega-3-Fettsäuren für depressive Patienten bestätigten konnten. Hier wurden Studien, die Omega-3-Fettsäuren als Monotherapie und solche die sie als Augmentation nutzen zusammengefasst. Einen positiven Effekt von Omega-3-Fettsäuren zeigten beispielsweise Lin et al. [255], Kraguljac et al. [256] und Appleton et al. [257]. Metaanalysen von Sublette et al. [258] und Martins et al. [259] stellten außerdem besonders den Nutzen von EPA in den Vordergrund. In der Therapie depressiver Erkrankungen scheint die EPA-Fettsäure DHA überlegen zu sein. Alle Analysen aber empfehlen weitere, größere placebokontrollierte randomisierte Studien, v.a. aufgrund der großen Heterogenität der bislang vorliegenden Untersuchungen. Außerdem könnten dann auch weiterführende Untersuchungen bezüglich der Dosisfindung und der unterschiedlichen Wirkungsweise der verschiedenen Omega-3-Fettsäuren angestellt werden, da auch diese Fragen bisher nicht abschließend geklärt werden konnten.

5 Zusammenfassung

Depression und KHK treten nicht nur gehäuft gleichzeitig auf, Depressionen scheinen auch das kardiovaskuläre Risiko zu erhöhen. Ziel der vorliegenden Studie war zu untersuchen, ob und inwiefern sich herzgesunde depressive Patienten in ihrem kardiovaskulären Risikoprofil von einer gesunden Kontrollgruppe unterscheiden. Untersucht wurden deshalb die etablierten kardiovaskulären Risikofaktoren, Alter, Geschlecht und Rauchen, sowie als nutritive Risikofaktoren Adipositas, Diabetes mellitus, Dyslipidämie und arterielle Hypertonie, sowie das metabolische Syndrom nach IDF-Kriterien. Zur Ermittlung des kardiovaskulären Gesamtrisikos diente der Framingham-Index. Darüber hinaus erfolgte die Bestimmung des Omega-3-Index, der die Lipidzusammensetzung und den Anteil der Omega-3-Fettsäuren der Erythrozytenmembran misst. Dieser erlaubt die Vorhersage des kardiovaskulären Risikos. Insgesamt konnten 86 depressive, stationär behandelte Patienten und 80 Probanden in diese Studie eingeschlossen werden. Ausschlusskriterien für beide Gruppen waren u.a. klinisch relevante somatische Vorerkrankungen oder deren medikamentöse Therapie.

Zusammenfassend fand sich nach Auswertung der Daten insgesamt ein höheres kardiovaskuläres Risiko für die depressiven Patienten als für die gesunden Probanden. In der Gruppe der depressiven Patienten zeigten sich ein signifikant höherer Raucheranteil, sowie höhere Werte für Blutdruck, BMI, Bauchumfang, Nüchtern-glucose, HDL und Triglyceride. Die depressiven Patienten erfüllten außerdem signifikant öfter die einzelnen metabolischen Risikofaktoren HDL, Triglyceride, BMI und Nüchtern-glucose nach den IDF-Kriterien. Die Ursache für diese Verteilung liegt sicherlich in dem insgesamt ungesünderen Lebensstil der depressiven Patienten, repräsentiert v.a. durch das Rauchverhalten. Dass trotz signifikanter Unterschiede dieser Parameter die Werte zum größten Teil unter dem Bevölkerungsdurchschnitt lagen und sich bezüglich der Prävalenz von Hypertonie, Diabetes, Hypercholesterinämie und metabolischem Syndrom gar keine Unterschiede zeigten, liegt wohl an den Ausschlusskriterien der Studie, die somatische und medikamentös behandlungsbedürftige Erkrankungen ausschlossen. Insgesamt standen diese Ergebnisse in Einklang mit der bisherigen Studienlage. Signifikante Unterschiede bezüglich des Framingham-Risikoscores zeigten sich nicht.

Dafür fanden sich in der Gruppe der depressiven Patienten signifikant niedrigere Anteile an Omega-3-Fettsäuren in der Erythrozytenmembran, sowie insbesondere ein signifikant niedrigerer Omega-3-

Index. Dies steht in Einklang mit früheren Studien und bedeutet für die depressiven Patienten ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko. Anhand der übrigen Fettsäuren ließ sich kein eindeutiges Verteilungsmuster erkennen und damit daraus auch kein eindeutiges Risikoprofil ableiten. Der AA/EPA-Quotient war in der Gruppe der depressiven Patienten signifikant höher, ein Einfluss auf das kardiovaskuläre Risiko ergibt sich hieraus aber gemäß aktueller Studienlage eher nicht. Für den niedrigeren Omega-3-Index bei den depressiven Patienten kommen verschiedene Erklärungsmechanismen in Betracht, u.a. chronischer emotionaler Stress oder vermehrter Nikotinkonsum, die beide Einfluss auf den Fettsäuremetabolismus haben können. In dieser Studie zeigte sich der Omega-3-Index insbesondere unter den rauchenden Studienteilnehmern erniedrigt. Ein Zusammenhang von niedrigem Omega-3-Index und den nutritiven Risikofaktoren Triglyceride, HDL, LDL und Nüchternblutglucose war ebenfalls erkennbar. Dies könnte für eine Assoziation von Omega-3-Fettsäure-Status und ungesunden Ernährungsgewohnheiten, darunter insbesondere verminderten Fischkonsum, sprechen.

Tendenziell schien der Omega-3-Index bei schweren depressiven Episoden niedriger als bei mittelgradigen, ein signifikanter Zusammenhang von Depressionsschwere im HAMD-17 und Omega-3-Index ließ sich nicht erkennen. Allerdings könnten beide Parameter durch die antidepressive Vormedikation beeinflusst worden sein, eine nur 3-tägige Auswaschphase war hier möglicherweise nicht ausreichend. Der Omega-3-Index änderte sich im Verlauf nicht signifikant und auch die erfolgreiche Behandlung der Depression änderte den Omega-3-Fettsäure-Status nicht. Die Entlassung erfolgte durchschnittlich nach $60,2 \pm 50,6$ Tagen, die Erythrozytenüberlebenszeit jedoch liegt bei 100 Tagen, so dass hier möglicherweise aufgrund eines zu kurzen Beobachtungszeitraumes keine Aussage gemacht werden kann. Allerdings konnten auch bisherige Untersuchungen keinen günstigen Einfluss einer suffizienten antidepressiven Behandlung auf das kardiovaskuläre Risikoprofil zeigen.

Für die vorliegende Untersuchung wäre es sicherlich hilfreich gewesen, Ernährungs- und Lebensgewohnheiten der Studienteilnehmer zu dokumentieren. Ein weiterer Vorschlag für zukünftige Untersuchungen wären Interventionsstudien zur kardiovaskulären Prävention bei Depressiven mittels Omega-3-Fettsäuren. Als Konsequenz aus dieser Studie sollte das Screening auf kardiovaskuläre Erkrankungen bei depressiven Patienten regelmäßig und konsequent durchgeführt werden.

6 Literaturverzeichnis

1. Hoff P, Hinterhuber H. Geschichte der Psychiatrie – Ethik in der Psychiatrie. Psychiatrie, Psychosomatik, Psychotherapie. Berlin Heidelberg. Springer; 2011; 27-77
2. World Health Organization. Internationale Klassifikation psychischer Störungen ICD-10 Kapitel V (F). Bern. Huber; 2011;
3. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders DSM-IV. 4rd rev ed. Washington, DC; 1994;
4. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders DSM-V. 5th ed. Arlington, VA; 2013;
5. Laux G. Depressive Störungen. Psychiatrie, Psychosomatik, Psychotherapie. Berlin Heidelberg. Springer; 2011;
6. Wittchen H, Zaudig M, Fydrich T. SKID-I und SKID-II, Strukturiertes klinisches Interview für DSM-IV, Achse I: Psychische Störungen, Achse II: Persönlichkeitsstörungen. Göttingen. Hogrefe; 1997;
7. Montgomery SA, Asberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change. Br J Psychiatry 1979; 134: 382-9.
8. Hamilton M. Development of a rating scale for primary depressive illness. Br J Soc Clin Psychol 1967; 6: 278-96.
9. National Institut of Mental Health (NIMH). Clinical Global Impressions (CGI). Rockville, Maryland; 1976;
10. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, et al. An inventory for measuring depression. Arch Gen Psychiatry 1961; 4: 561-71.
11. Schule C, Baghai TC, Rupprecht R. New insights into the pathogenesis and pathophysiology of depression. Nervenarzt 2007; 78 Suppl 3: 531-47;.
12. World Health Organization. The global burden of disease 2004 update. Geneva; 2008;
13. Robert-Koch-Institut. Daten und Fakten: Ergebnisse der Studie "Gesundheit in Deutschland aktuell 2010". Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Berlin; 2012;
14. Jacobi F, Wittchen HU, Holting C, et al. Prevalence, co-morbidity and correlates of mental disorders in the general population: results from the German Health Interview and Examination Survey (GHS). Psychol Med 2004; 34: 597-611.
15. Wittchen H-UJ, Frank; Michael, Klose;. Themenheft 51 "Depressive Erkrankungen". Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Berlin. Robert-Koch-Institut; 2011;
16. Baer FM, Rosenkranz S. Koronare Herzkrankheit und akutes Koronarsyndrom. Klinische Kardiologie. Berlin Heidelberg. Springer; 2011; 13-72
17. Baretton GB, Kirkpatrick CJ, Bültmann B-D. Atherosklerose. Pathologie. Urban & Fischer in Elsevier; 2008;
18. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale Versorgungsleitlinie "Chronische KHK". 2. Auflage, Version 1; 2013;
19. Herold G. Koronare Herzerkrankung. Innere Medizin. Köln; 2011; 231
20. Rudisch B, Nemeroff CB. Epidemiology of comorbid coronary artery disease and depression. Biol Psychiatry 2003; 54: 227-40.
21. Frasure-Smith N, Lesperance F, Talajic M. Depression following myocardial infarction: impact on 6-month survival. JAMA 1993; 270: 1819-25.

22. Van Melle JP, de Jonge P, Spijkerman TA, et al. Prognostic association of depression following myocardial infarction with mortality and cardiovascular events: a meta-analysis. *Psychosom Med* 2004; 66: 814-22.
23. Barth J, Schumacher M, Herrmann-Lingen C. Depression as a risk factor for mortality in patients with coronary heart disease: a meta-analysis. *Psychosom Med* 2004; 66: 802-13.
24. Penninx BW, Beekman AT, Honig A, et al. Depression and cardiac mortality: results from a community-based longitudinal study. *Arch Gen Psychiatry* 2001; 58: 221-7.
25. Lesperance F, Frasere-Smith N, Talajic M, et al. Five-year risk of cardiac mortality in relation to initial severity and one-year changes in depression symptoms after myocardial infarction. *Circulation* 2002; 105: 1049-53.
26. Barefoot JC, Schroll M. Symptoms of depression, acute myocardial infarction, and total mortality in a community sample. *Circulation* 1996; 93: 1976-80.
27. Rugulies R. Depression as a predictor for coronary heart disease: a review and meta-analysis. *Am J Prev Med* 2002; 23: 51-61.
28. Nicholson A, Kuper H, Hemingway H. Depression as an aetiologic and prognostic factor in coronary heart disease: a meta-analysis of 6.362 events among 146.538 participants in 54 observational studies. *European Heart Journal* 2006; 27: 2763-74.
29. 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: 613-26.
30. Rozanski A, Blumenthal JA, Davidson KW, et al. The epidemiology, pathophysiology, and management of psychosocial risk factors in cardiac practice: the emerging field of behavioral cardiology. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 637-51.
31. Kuehl LK, Penninx BW, Otte C. Depression: risk factor for cardiovascular disease. *Nervenarzt* 2012; 83: 1379-84.
32. Grippo AJ, Johnson AK. Biological mechanisms in the relationship between depression and heart disease. *Neurosci Biobehav Rev* 2002; 26: 941-62.
33. Whooley MA, de Jonge P, Vittinghoff E, et al. Depressive symptoms, health behaviors, and risk of cardiovascular events in patients with coronary heart disease. *JAMA* 2008; 300: 2379-88.
34. Frasere-Smith N, Lesperance F. Depression and cardiac risk: present status and future directions. *Heart* 2010; 96: 173-6.
35. Grundy SM, Pasternak R, Greenland P, et al. Assessment of cardiovascular risk by use of multiple-risk-factor assessment equations: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association and the American College of Cardiology. *Circulation* 1999; 100: 1481-92.
36. Grundy SM, Balady GJ, Criqui MH, et al. Primary prevention of coronary heart disease: guidance from Framingham: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association task force on risk reduction. *Circulation* 1998; 97: 1876-87.
37. Keil U, Kuulasmaa K. WHO MONICA Project: risk factors. *Int J Epidemiol* 1989; 18: S46-55.
38. Schneider CA. Kardiovaskuläre Risikofaktoren und deren therapeutische Beeinflussung. *Klinische Kardiologie*. Berlin Heidelberg. Springer; 2011; 1-12
39. Castelli WP. Epidemiology of coronary heart disease: the Framingham study. *Am J Med* 1984; 76: 4-12.
40. Lloyd-Jones DM, Larson MG, Beiser A, et al. Lifetime risk of developing coronary heart disease. *Lancet* 1999; 353: 89-92.
41. Berry JD, Dyer A, Cai X, et al. Lifetime risks of cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2012; 366: 321-9.

42. Jousilahti P, Vartiainen E, Tuomilehto J, et al. Sex, age, cardiovascular risk factors, and coronary heart disease: a prospective follow-up study of 14.786 middle-aged men and women in Finland. *Circulation* 1999; 99: 1165-72.
43. Mendelsohn ME, Karas RH. The protective effects of estrogen on the cardiovascular system. *N Engl J Med* 1999; 340: 1801-11.
44. Benowitz NL, Gourlay SG. Cardiovascular toxicity of nicotine: implications for nicotine replacement therapy. *Journal of the American College of Cardiology* 1997; 29: 1422-31.
45. U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health. The health consequences of smoking: a report of the Surgeon General. Washington, D.C; 2004;
46. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, et al. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998; 97: 1837-47.
47. Teo KK, Ounpuu S, Hawken S, et al. Tobacco use and risk of myocardial infarction in 52 countries in the INTERHEART study: a case-control study. *Lancet* 2006; 368: 647-58.
48. Pearson TA, Blair SN, Daniels SR, et al. American Heart Association Guidelines for primary prevention of cardiovascular disease and stroke (2002 update): Consensus panel guide to comprehensive risk reduction for adult patients without coronary or other atherosclerotic vascular diseases. *Circulation* 2002; 106: 388-91.
49. Perk J, De Backer G, Gohlke H, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012): The fifth joint task force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2012.
50. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, et al. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002; 360: 1903-13.
51. Wolf-Maier K, Cooper RS, Kramer H, et al. Hypertension treatment and control in five European countries, Canada, and the United States. *Hypertension* 2004; 43: 10-7.
52. Rosendorff C, Black HR, Cannon CP, et al. Treatment of hypertension in the prevention and management of ischemic heart disease: a scientific statement from the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research and the Councils on Clinical Cardiology and Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2007; 115: 2761-88.
53. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: the task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2007; 28: 1462-536.
54. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The seventh report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003; 289: 2560-72.
55. Hauner H, Bramlage P, Losch C, et al. Overweight, obesity and high waist circumference: regional differences in prevalence in primary medical care. *Dtsch Arztebl Int* 2008; 105: 827-33.
56. Flegal KM, Carroll MD, Ogden CL, et al. Prevalence and trends in obesity among US adults, 1999-2008. *JAMA* 2010; 303: 235-41.
57. World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. Geneva; 2000;
58. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome - a new world-wide definition. A consensus statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med* 2006; 23: 469-80.

59. Whitlock G, Lewington S, Sherliker P, et al. Body-mass index and cause-specific mortality in 900.000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet* 2009; 373: 1083-96.
60. Berrington de Gonzalez A, Hartge P, Cerhan JR, et al. Body-mass index and mortality among 1.46 million white adults. *N Engl J Med* 2010; 363: 2211-9.
61. Wilson PWF, D'Agostino RB, Sullivan L, et al. Overweight and obesity as determinants of cardiovascular risk: The Framingham Experience. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1867-72.
62. Schafer K, Konstantinides SV. Update on the cardiovascular risk in obesity: endocrine and paracrine role of the adipose tissue. *Hellenic journal of cardiology : HJC = Hellenike kardiologike epitheorese* 2011; 52: 327-36.
63. Gelber RP, Gaziano JM, Orav EJ, et al. Measures of obesity and cardiovascular risk among men and women. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 605-15.
64. Rathmann W, Haastert B, Icks A, et al. High prevalence of undiagnosed diabetes mellitus in Southern Germany: target populations for efficient screening. The KORA survey 2000. *Diabetologia* 2003; 46: 182-9.
65. Matthaei S, Bierwirth R, Fritsche A, et al. Praxisempfehlungen der Deutschen Diabetes-Gesellschaft. *Diabetologie und Stoffwechsel* 2011; 6: 105-206.
66. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes - 2012. *Diabetes Care* 2012; 35 Suppl 1: 11-63.
67. Forouhi NG, Luan J, Hennings S, et al. Incidence of Type 2 diabetes in England and its association with baseline impaired fasting glucose: the Ely study 1990-2000. *Diabet Med* 2007; 24: 200-7.
68. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002; 287: 356-9.
69. Lee WL, Cheung AM, Cape D, et al. Impact of diabetes on coronary artery disease in women and men: a meta-analysis of prospective studies. *Diabetes Care* 2000; 23: 962-8.
70. Thomas JE, Foody JM. The pathophysiology of cardiovascular disease in diabetes mellitus and the future of therapy. *Journal of the cardiometabolic syndrome* 2007; 2: 108-13.
71. Wittchen HU, Glaesmer H, Marz W, et al. Cardiovascular risk factors in primary care: methods and baseline prevalence rates - the DETECT program. *Curr Med Res Opin* 2005; 21: 619-30.
72. Koenig W, Marx N, Thiery J, et al. Kommentar zu den neuen Leitlinien (2011) der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie zum Management von Dyslipidämien. *Der Kardiologe* 2012: 1-5.
73. Catapano AL, Reiner Z, De Backer G, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the task force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Atherosclerosis* 2011; 217 Suppl 1: 1-44.
74. National Cholesterol Education Program. 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). *Circulation* 2002; 106: 3143-421.
75. Stamler J, Wentworth D, Neaton JD. Is relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary heart disease continuous and graded? Findings in 356.222 primary screenees of the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). *JAMA* 1986; 256: 2823-8.
76. Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90.056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005; 366: 1267-78.

77. Chapman MJ, Ginsberg HN, Amarenco P, et al. Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management. *Eur Heart J* 2011; 32: 1345-61.
78. Di Angelantonio E, Sarwar N, Perry P, et al. Major lipids, apolipoproteins, and risk of vascular disease. *JAMA* 2009; 302: 1993-2000.
79. Sarwar N, Sandhu MS, Ricketts SL, et al. Triglyceride-mediated pathways and coronary disease: collaborative analysis of 101 studies. *Lancet* 2010; 375: 1634-9.
80. Hokanson JE, Austin MA. Plasma triglyceride level is a risk factor for cardiovascular disease independent of high-density lipoprotein cholesterol level: a meta-analysis of population-based prospective studies. *Journal of cardiovascular risk* 1996; 3: 213-9.
81. Murad MH, Hazem A, Coto-Yglesias F, et al. The association of hypertriglyceridemia with cardiovascular events and pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. *BMC endocrine disorders* 2012; 12: 2.
82. Assmann G, Cullen P, Schulte H. Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10-year follow-up of the prospective cardiovascular Munster (PROCAM) study. *Circulation* 2002; 105: 310-5.
83. Mottillo S, Filion KB, Genest J, et al. The metabolic syndrome and cardiovascular risk a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56: 1113-32.
84. World Health Organization. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Report of a WHO consultation. Geneva; 1999;
85. Moebus S, Hanisch JU, Aidelburger P, et al. Impact of 4 different definitions used for the assessment of the prevalence of the Metabolic Syndrome in primary healthcare: The German Metabolic and Cardiovascular Risk Project (GEMCAS). *Cardiovasc Diabetol* 2007; 6: 22.
86. Gami AS, Witt BJ, Howard DE, et al. Metabolic syndrome and risk of incident cardiovascular events and death: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 403-14.
87. Hu G, Qiao Q, Tuomilehto J, et al. Prevalence of the metabolic syndrome and its relation to all-cause and cardiovascular mortality in nondiabetic European men and women. *Archives of Internal Medicine* 2004; 164: 1066-76.
88. Stern MP, Williams K, Gonzalez-Villalpando C, et al. Does the metabolic syndrome improve identification of individuals at risk of type 2 diabetes and/or cardiovascular disease? *Diabetes Care* 2004; 27: 2676-81.
89. Ding EL, Smit LA, Hu FB. The metabolic syndrome as a cluster of risk factors: Is the whole greater than the sum of its parts? Comment on "The Metabolic Syndrome, Its Component Risk Factors, and Progression of Coronary Atherosclerosis" *Metabolic syndrome as a cluster of risk factors. Archives of Internal Medicine* 2010; 170: 484-5.
90. Bayturan O, Tuzcu EM, Lavoie A, et al. The metabolic syndrome, its component risk factors, and progression of coronary atherosclerosis. *Arch Intern Med* 2010; 170: 478-84.
91. Grundy SM. Metabolic syndrome: A multiplex cardiovascular risk factor. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2007; 92: 399-404.
92. Deutsche Gesellschaft für Ernährung e. V.. Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr. Bonn; 2012;
93. Deutsche Gesellschaft für Ernährung e. V.. Evidenzbasierte Leitlinie: Fettkonsum und Prävention ausgewählter ernährungsmitbedingter Krankheiten. Bonn; 2006;
94. Löffler G. Kohlenhydrate, Lipide und Aminosäuren. Heidelberg. Springer; 2007; 21-53

95. Daniel H, Wenzel U. Ernährung. Georg Löffler, ed. Biochemie und Pathobiochemie. Heidelberg: Springer Medizin Verlag; 2007:631-54.
96. Colin A, Reggers J, Castronovo V, et al. Lipids, depression and suicide. *L'Encephale* 2003; 29: 49-58.
97. ChemicalBook Inc, 2014. (Accessed 29.01.2014, at <http://www.chemicalbook.com>.)
98. Krauss RM, Eckel RH, Howard B, et al. American Heart Association Dietary Guidelines (revision 2000): A statement for healthcare professionals from the Nutrition Committee of the American Heart Association. *Stroke* 2000; 31: 2751-66.
99. Kris-Etherton PM, Harris WS, Appel LJ. Omega-3 fatty acids and cardiovascular disease: new recommendations from the American Heart Association. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23: 151-2.
100. Kris-Etherton PM, Harris WS, Appel LJ. Fish consumption, fish oil, omega-3 fatty acids, and cardiovascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23: e20-30.
101. Farzaneh-Far R, Lin J, Epel ES, et al. Association of marine omega-3 fatty acid levels with telomeric aging in patients with coronary heart disease. *JAMA* 2010; 303: 250-7.
102. Connor WE. Importance of n-3 fatty acids in health and disease. *Am J Clin Nutr* 2000; 71: 171S-5S.
103. Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioli R, et al. Effect of n-3 polyunsaturated fatty acids in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008; 372: 1223-30.
104. Levitan EB, Wolk A, Mittleman MA. Fish consumption, marine omega-3 fatty acids, and incidence of heart failure: a population-based prospective study of middle-aged and elderly men. *Eur Heart J* 2009; 30: 1495-500.
105. Marchioli R, Levantesi G, Sillelta MG, et al. Effect of n-3 polyunsaturated fatty acids and rosuvastatin in patients with heart failure: results of the GISSI-HF trial. *Expert review of cardiovascular therapy* 2009; 7: 735-48.
106. He K, Song Y, Daviglius ML, et al. Accumulated evidence on fish consumption and coronary heart disease mortality: A meta-analysis of cohort studies. *Circulation* 2004; 109: 2705-11.
107. von Schacky C. N-3 fatty acids and the prevention of coronary atherosclerosis. *Am J Clin Nutr* 2000; 71: 224S-7S.
108. Marik PE, Varon J. Omega-3 dietary supplements and the risk of cardiovascular events: a systematic review. *Clin Cardiol* 2009; 32: 365-72.
109. Bucher HC, Hengstler P, Schindler C, et al. N-3 polyunsaturated fatty acids in coronary heart disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Med* 2002; 112: 298-304.
110. Gapinski JP, VanRuiswyk JV, Heudebert GR, et al. Preventing restenosis with fish oils following coronary angioplasty. A meta-analysis. *Arch Intern Med* 1993; 153: 1595-601.
111. Harris WS, Mozaffarian D, Lefevre M, et al. Towards establishing dietary reference intakes for eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids. *The Journal of nutrition* 2009; 139: 804S-19S.
112. Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M, et al. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines: developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2006; 114: e385-484.
113. Zheng ZJ, Croft JB, Giles WH, et al. Sudden cardiac death in the United States, 1989 to 1998. *Circulation* 2001; 104: 2158-63.

114. Mozaffarian D, Rimm EB. Fish intake, contaminants, and human health: Evaluating the risks and the benefits. *JAMA* 2006; 296: 1885-99.
115. Albert CM, Campos H, Stampfer MJ, et al. Blood levels of long-chain n-3 fatty acids and the risk of sudden death. *N Engl J Med* 2002; 346: 1113-8.
116. Harris WS, Sands SA, Windsor SL, et al. Omega-3 fatty acids in cardiac biopsies from heart transplantation patients: correlation with erythrocytes and response to supplementation. *Circulation* 2004; 110: 1645-9.
117. Harris WS. The omega-3 index as a risk factor for coronary heart disease. *Am J Clin Nutr* 2008; 87: 1997S-2002.
118. Harris WS, Von Schacky C. The Omega-3 Index: a new risk factor for death from coronary heart disease? *Prev Med* 2004; 39: 212-20.
119. Siscovick DS, Raghunathan TE, King I, et al. Dietary intake and cell membrane levels of long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids and the risk of primary cardiac arrest. *JAMA* 1995; 274: 1363-7.
120. Hlatky MA, Greenland P, Arnett DK, et al. Criteria for evaluation of novel markers of cardiovascular risk: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2009; 119: 2408-16.
121. Manolio T. Novel risk markers and clinical practice. *N Engl J Med* 2003; 349: 1587-9.
122. Harris WS, Poston WC, Haddock CK. Tissue n-3 and n-6 fatty acids and risk for coronary heart disease events. *Atherosclerosis* 2007; 193: 1-10.
123. Russo GL. Dietary n-6 and n-3 polyunsaturated fatty acids: from biochemistry to clinical implications in cardiovascular prevention. *Biochemical pharmacology* 2009; 77: 937-46.
124. Harris WS, Mozaffarian D, Rimm E, et al. Omega-6 fatty acids and risk for cardiovascular disease: a science advisory from the American Heart Association Nutrition Subcommittee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism; Council on Cardiovascular Nursing; and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2009; 119: 902-7.
125. Clandinin MT. Brain development and assessing the supply of polyunsaturated fatty acid. *Lipids* 1999; 34: 131-7.
126. Clandinin MT, Chappell JE, Leong S, et al. Intrauterine fatty acid accretion rates in human brain: implications for fatty acid requirements. *Early Hum Dev* 1980; 4: 121-9.
127. Dunstan JA, Simmer K, Dixon G, et al. Cognitive assessment of children at age 2(1/2) years after maternal fish oil supplementation in pregnancy: a randomised controlled trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2008; 93: F45-50.
128. Colombo J, Kannass KN, Shaddy DJ, et al. Maternal DHA and the development of attention in infancy and toddlerhood. *Child Dev* 2004; 75: 1254-67.
129. Helland IB, Smith L, Saarem K, et al. Maternal supplementation with very-long-chain n-3 fatty acids during pregnancy and lactation augments children's IQ at 4 years of age. *Pediatrics* 2003; 111: e39-44.
130. Johnston DT, Deuster PA, Harris WS, et al. Red blood cell omega-3 fatty acid levels and neurocognitive performance in deployed U.S. Servicemembers. *Nutritional neuroscience* 2013; 16: 30-8.
131. He K, Rimm EB, Merchant A, et al. Fish consumption and risk of stroke in men. *JAMA* 2002; 288: 3130-6.
132. Iso H, Rexrode KM, Stampfer MJ, et al. Intake of fish and omega-3 fatty acids and risk of stroke in women. *JAMA* 2001; 285: 304-12.
133. Morris MC, Evans DA, Bienias JL, et al. Consumption of fish and n-3 fatty acids and risk of incident Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2003; 60: 940-6.

134. Morris MC, Evans DA, Tangney CC, et al. Fish consumption and cognitive decline with age in a large community study. *Arch Neurol* 2005; 62: 1849-53.
135. Chiu CC, Su KP, Cheng TC, et al. The effects of omega-3 fatty acids monotherapy in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: a preliminary randomized double-blind placebo-controlled study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2008; 32: 1538-44.
136. Freund-Levi Y, Eriksdotter-Jonhagen M, Cederholm T, et al. Omega-3 fatty acid treatment in 174 patients with mild to moderate Alzheimer disease: OmegAD study: a randomized double-blind trial. *Arch Neurol* 2006; 63: 1402-8.
137. Stevens LJ, Zentall SS, Deck JL, et al. Essential fatty acid metabolism in boys with attention-deficit hyperactivity disorder. *Am J Clin Nutr* 1995; 62: 761-8.
138. Raz R, Gabis L. Essential fatty acids and attention-deficit-hyperactivity disorder: a systematic review. *Dev Med Child Neurol* 2009; 51: 580-92.
139. Horrobin DF. The membrane phospholipid hypothesis as a biochemical basis for the neurodevelopmental concept of schizophrenia. *Schizophr Res* 1998; 30: 193-208.
140. Emsley R, Myburgh C, Oosthuizen P, et al. Randomized, placebo-controlled study of ethyl-eicosapentaenoic acid as supplemental treatment in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 1596-8.
141. Peet M, Brind J, Ramchand CN, et al. Two double-blind placebo-controlled pilot studies of eicosapentaenoic acid in the treatment of schizophrenia. *Schizophr Res* 2001; 49: 243-51.
142. Peet M, Horrobin DF. A dose-ranging exploratory study of the effects of ethyl-eicosapentaenoate in patients with persistent schizophrenic symptoms. *J Psychiatr Res* 2002; 36: 7-18.
143. Tanskanen A, Hibbeln JR, Tuomilehto J, et al. Fish consumption and depressive symptoms in the general population in Finland. *Psychiatric services (Washington, DC)* 2001; 52: 529-31.
144. Hibbeln JR. Fish consumption and major depression. *Lancet* 1998; 351: 1213.
145. World Health Organization. *Mental Health, Suicide Prevention, Country Report*. Geneva; 2011;
146. Tanskanen A, Hibbeln JR, Hintikka J, et al. Fish consumption, depression, and suicidality in a general population. *Arch Gen Psychiatry* 2001; 58: 512-3.
147. Poudel-Tandukar K, Nanri A, Iwasaki M, et al. Long chain n-3 fatty acids intake, fish consumption and suicide in a cohort of Japanese men and women - the Japan Public Health Center-based (JPHC) prospective study. *J Affect Disord* 2011; 129: 282-8.
148. Motohashi Y. Suicide in Japan. *The Lancet* 2011; 379: 1282-3.
149. Kaga M, Takeshima T, Matsumoto T. Suicide and its prevention in Japan. *Legal medicine (Tokyo, Japan)* 2009; 11 Suppl 1: S18-21.
150. Magnusson A, Axelsson J, Karlsson MM, et al. Lack of seasonal mood change in the Icelandic population: Results of a cross-sectional study. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 234-8.
151. Cott J, Hibbeln JR. Lack of seasonal mood change in Icelanders. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 328.
152. McGrath-Hanna NK, Greene DM, Tavernier RJ, et al. Diet and mental health in the Arctic: is diet an important risk factor for mental health in circumpolar peoples? - A review. *Int J Circumpolar Health* 2003; 62: 228-41.
153. Vidgren HM, Agren JJ, Schwab U, et al. Incorporation of n-3 fatty acids into plasma lipid fractions, and erythrocyte membranes and platelets during dietary supplementation with fish, fish oil, and docosahexaenoic acid-rich oil among healthy young men. *Lipids* 1997; 32: 697-705.

154. Sun Q, Ma J, Campos H, et al. Comparison between plasma and erythrocyte fatty acid content as biomarkers of fatty acid intake in US women. *Am J Clin Nutr* 2007; 86: 74-81.
155. Maes M, Christophe A, Delanghe J, et al. Lowered omega3 polyunsaturated fatty acids in serum phospholipids and cholesteryl esters of depressed patients. *Psychiatry Res* 1999; 85: 275-91.
156. Maes M, Smith R, Christophe A, et al. 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* 1996; 38: 35-46.
157. Tiemeier H, van Tuijl HR, Hofman A, et al. Plasma fatty acid composition and depression are associated in the elderly: the Rotterdam Study. *Am J Clin Nutr* 2003; 78: 40-6.
158. Edwards R, Peet M, Shay J, et al. Omega-3 polyunsaturated fatty acid levels in the diet and in red blood cell membranes of depressed patients. *J Affect Disord* 1998; 48: 149-55.
159. Adams PB, Lawson S, Sanigorski A, et al. Arachidonic acid to eicosapentaenoic acid ratio in blood correlates positively with clinical symptoms of depression. *Lipids* 1996; 31 Suppl: 157-61.
160. McNamara RK, Jandacek R, Rider T, et al. Selective deficits in erythrocyte docosahexaenoic acid composition in adult patients with bipolar disorder and major depressive disorder. *J Affect Disord* 2010; 126: 303-11.
161. Freeman MP, Hibbeln JR, Wisner KL, et al. Omega-3 fatty acids: evidence basis for treatment and future research in psychiatry. *J Clin Psychiatry* 2006; 67: 1954-67.
162. Böhm K, Nöthen M. Heft 48 "Krankheitskosten". Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Berlin. Robert-Koch-Institut; 2009;
163. Hathaway S, McKinley J, Engel R. Minnesota Multiphasic Personality Inventory 2 (MMPI-2). Deutsche Bearbeitung von Rolf R. Engel. Bern. Huber; 2000;
164. Zimmerman M, Martinez JH, Young D, et al. Severity classification on the Hamilton depression rating scale. *J Affect Disord* 2013; 150: 384-8.
165. Müller MJ, Szegedi A, Wetzell H, et al. Moderate and severe depression: Gradations for the Montgomery Åsberg Depression Rating Scale. *Journal of Affective Disorders* 2000; 60: 137-40.
166. Hautzinger M, Bailer M, Worall H, et al. Beck-Depressions-Inventar Testhandbuch. 2. überarbeitete Auflage. Bern. Huber; 1995;
167. Friedewald W, Levy R, Fredrickson D. Estimation of the concentration of lowdensity lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clinical Chemistry* 1972; 18: 499-50.
168. Baghai TC, Varallo-Bedarida G, Born C, et al. Major depressive disorder is associated with cardiovascular risk factors and low Omega-3 Index. *J Clin Psychiatry* 2011; 72: 1242-7.
169. World Health Organization. The European tobacco control report 2007. Geneva; 2007;
170. Grant BF, Hasin DS, Chou SP, et al. Nicotine dependence and psychiatric disorders in the United States: results from the national epidemiologic survey on alcohol and related conditions. *Arch Gen Psychiatry* 2004; 61: 1107-15.
171. Lasser K, Boyd JW, Woolhandler S, et al. Smoking and mental illness: A population-based prevalence study. *JAMA* 2000; 284: 2606-10.
172. Baghai TC, Binder EB, Schule C, et al. Polymorphisms in the angiotensin-converting enzyme gene are associated with unipolar depression, ACE activity and hypercortisolism. *Mol Psychiatry* 2006; 11: 1003-15.
173. Baghai TC, Varallo-Bedarida G, Born C, et al. A polymorphism in the angiotensin-converting enzyme gene is associated with smoking behavior. *J Clin Psychiatry* 2008; 69: 1983-5.
174. Hall SM. Nicotine interventions with comorbid populations. *Am J Prev Med* 2007; 33: 406-13.

175. Ischaki E, Gratziou C. Smoking and depression: is smoking cessation effective? *Therapeutic Advances in Respiratory Disease* 2009; 3: 31-8.
176. Carroll D, Phillips AC, Gale CR, et al. Generalized anxiety and major depressive disorders, their comorbidity and hypertension in middle-aged men. *Psychosom Med* 2010; 72: 16-9.
177. Reiff M, Schwartz S, Northridge M. Relationship of depressive symptoms to hypertension in a household survey in Harlem. *Psychosom Med* 2001; 63: 711-21.
178. Friedman MJ, Bennet PL. Depression and hypertension. *Psychosom Med* 1977; 39: 134-42.
179. Wiehe M, Fuchs SC, Moreira LB, et al. Absence of association between depression and hypertension: results of a prospectively designed population-based study. *Journal of human hypertension* 2006; 20: 434-9.
180. Lenoir H, Lacombe JM, Dufouil C, et al. Relationship between blood pressure and depression in the elderly. The Three-City Study. *Journal of hypertension* 2008; 26: 1765-72.
181. Meng L, Chen D, Yang Y, et al. Depression increases the risk of hypertension incidence: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Journal of hypertension* 2012; 30: 842-51.
182. Patten SB, Williams JV, Lavorato DH, et al. Major depression as a risk factor for high blood pressure: epidemiologic evidence from a national longitudinal study. *Psychosom Med* 2009; 71: 273-9.
183. Licht CM, de Geus EJ, Seldenrijk A, et al. Depression is associated with decreased blood pressure, but antidepressant use increases the risk for hypertension. *Hypertension* 2009; 53: 631-8.
184. Hamer M, David Batty G, Seldenrijk A, et al. Antidepressant medication use and future risk of cardiovascular disease: the Scottish Health Survey. *Eur Heart J* 2011; 32: 437-42.
185. Jerrell JM, McIntyre RS, Tripathi A. Incidence and costs of cardiometabolic conditions in patients with schizophrenia treated with antipsychotic medications. *Clinical schizophrenia & related psychoses* 2010; 4: 161-8.
186. Mokdad AH, Ford ES, Bowman BA, et al. Prevalence of obesity, diabetes, and obesity-related health risk factors, 2001. *JAMA* 2003; 289: 76-9.
187. Fiedorowicz JG, He J, Merikangas KR. The association between mood and anxiety disorders with vascular diseases and risk factors in a nationally representative sample. *J Psychosom Res* 2011; 70: 145-54.
188. de Wit L, Luppino F, van Straten A, et al. Depression and obesity: a meta-analysis of community-based studies. *Psychiatry Res* 2010; 178: 230-5.
189. Luppino FS, de Wit LM, Bouvy PF, et al. Overweight, obesity, and depression: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Arch Gen Psychiatry* 2010; 67: 220-9.
190. Teff KL, Kim SF. Atypical antipsychotics and the neural regulation of food intake and peripheral metabolism. *Physiology & behavior* 2011; 104: 590-8.
191. Serretti A, Mandelli L. Antidepressants and body weight: a comprehensive review and meta-analysis. *J Clin Psychiatry* 2010; 71: 1259-72.
192. Adriaanse MC, Dekker JM, Heine RJ, et al. Symptoms of depression in people with impaired glucose metabolism or Type 2 diabetes mellitus: The Hoorn Study. *Diabet Med* 2008; 25: 843-9.
193. Golden SH, Lee HB, Schreiner PJ, et al. Depression and type 2 diabetes mellitus: the multiethnic study of atherosclerosis. *Psychosom Med* 2007; 69: 529-36.
194. Mantyselka P, Korniloff K, Saaristo T, et al. Association of depressive symptoms with impaired glucose regulation, screen-detected, and previously known type 2 diabetes: findings from the Finnish D2D Survey. *Diabetes Care* 2011; 34: 71-6.
195. Gale CR, Kivimaki M, Lawlor DA, et al. Fasting glucose, diagnosis of type 2 diabetes, and depression: the Vietnam experience study. *Biol Psychiatry* 2010; 67: 189-92.

196. Mezuk B, Eaton WW, Albrecht S, et al. Depression and type 2 diabetes over the lifespan: a meta-analysis. *Diabetes Care* 2008; 31: 2383-90.
197. Knol MJ, Twisk JW, Beekman AT, et al. Depression as a risk factor for the onset of type 2 diabetes mellitus. A meta-analysis. *Diabetologia* 2006; 49: 837-45.
198. Campayo A, de Jonge P, Roy JF, et al. Depressive disorder and incident diabetes mellitus: the effect of characteristics of depression. *Am J Psychiatry* 2010; 167: 580-8.
199. Silva N, Atlantis E, Ismail K. A review of the association between depression and insulin resistance: pitfalls of secondary analyses or a promising new approach to prevention of type 2 diabetes? *Curr Psychiatry Rep* 2012; 14: 8-14.
200. Kivimäki M, Batty GD, Jokela M, et al. Antidepressant medication use and risk of hyperglycemia and diabetes mellitus - A noncausal association? *Biological Psychiatry* 2011; 70: 978-84.
201. Twigg SM, Kamp MC, Davis TM, et al. Prediabetes: a position statement from the Australian Diabetes Society and Australian Diabetes Educators Association. *The Medical journal of Australia* 2007; 186: 461-5.
202. Rosenzweig JL, Ferrannini E, Grundy SM, et al. Primary prevention of cardiovascular disease and type 2 diabetes in patients at metabolic risk: an endocrine society clinical practice guideline. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2008; 93: 3671-89.
203. Wagner J, Allen NA, Swalley LM, et al. Depression, depression treatment, and insulin sensitivity in adults at risk for type 2 diabetes. *Diabetes research and clinical practice* 2009; 86: 96-103.
204. Weber-Hamann B, Gilles M, Lederbogen F, et al. Improved insulin sensitivity in 80 nondiabetic patients with MDD after clinical remission in a double-blind, randomized trial of amitriptyline and paroxetine. *J Clin Psychiatry* 2006; 67: 1856-61.
205. David W, Guy DB, Ole F. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the Second Joint Task Force of European and other Societies on coronary prevention. *Eur Heart J* 1998; 19: 1434-503.
206. Gohlke H, Kubler W, Mathes P, et al. Policy paper on primary prevention of cardiovascular diseases. Issued by the Executive Committee of the German Society of Cardiology, Heart and Circulation Research. Edited by the Prevention Project Group on behalf of the Executive Committee. *Zeitschrift fur Kardiologie* 2003; 92: 522-3.
207. Suarez EC. Relations of trait depression and anxiety to low lipid and lipoprotein concentrations in healthy young adult women. *Psychosom Med* 1999; 61: 273-9.
208. Shin JY, Suls J, Martin R. Are cholesterol and depression inversely related? A meta-analysis of the association between two cardiac risk factors. *Ann Behav Med* 2008; 36: 33-43.
209. Tedders SH, Fokong KD, McKenzie LE, et al. Low cholesterol is associated with depression among US household population. *J Affect Disord* 2011; 135: 115-21.
210. Muldoon MF, Manuck SB, Mendelsohn AB, et al. Cholesterol reduction and non-illness mortality: meta-analysis of randomised clinical trials. *BMJ* 2001; 322: 11-5.
211. Gabriel A. Changes in plasma cholesterol in mood disorder patients: does treatment make a difference? *J Affect Disord* 2007; 99: 273-8.
212. Lindberg G, Rastam L, Gullberg B, et al. Low serum cholesterol concentration and short term mortality from injuries in men and women. *BMJ* 1992; 305: 277-9.
213. van Reedt Dortland AK, Giltay EJ, van Veen T, et al. Associations between serum lipids and major depressive disorder: results from the Netherlands Study of Depression and Anxiety (NESDA). *J Clin Psychiatry* 2010; 71: 729-36.

214. Maes M, Smith R, Christophe A, et al. 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 psychiatrica Scandinavica* 1997; 95: 212-21.
215. Lehto SM, Hintikka J, Niskanen L, et al. Low HDL cholesterol associates with major depression in a sample with a 7-year history of depressive symptoms. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2008; 32: 1557-61.
216. Pan A, Keum N, Okereke OI, et al. Bidirectional association between depression and metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. *Diabetes Care* 2012; 35: 1171-80.
217. Kahl KG, Greggersen W, Schweiger U, et al. Prevalence of the metabolic syndrome in unipolar major depression. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2011; 262: 313-20.
218. Richter N, Juckel G, Assion HJ. Metabolic syndrome: a follow-up study of acute depressive inpatients. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2010; 260: 41-9.
219. Vanhala M, Jokelainen J, Keinanen-Kiukaanniemi S, et al. Depressive symptoms predispose females to metabolic syndrome: a 7-year follow-up study. *Acta psychiatrica Scandinavica* 2009; 119: 137-42.
220. Goldbacher EM, Bromberger J, Matthews KA. Lifetime history of major depression predicts the development of the metabolic syndrome in middle-aged women. *Psychosom Med* 2009; 71: 266-72.
221. Bonnet F, Irving K, Terra JL, et al. Depressive symptoms are associated with unhealthy lifestyles in hypertensive patients with the metabolic syndrome. *Journal of hypertension* 2005; 23: 611-7.
222. Dunbar JA, Reddy P, Davis-Lameloise N, et al. Depression: an important comorbidity with metabolic syndrome in a general population. *Diabetes Care* 2008; 31: 2368-73.
223. Kinder LS, Carnethon MR, Palaniappan LP, et al. Depression and the metabolic syndrome in young adults: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Psychosom Med* 2004; 66: 316-22.
224. Vogelzangs N, Suthers K, Ferrucci L, et al. Hypercortisolemic depression is associated with the metabolic syndrome in late-life. *Psychoneuroendocrinology* 2007; 32: 151-9.
225. Koponen H, Jokelainen J, Keinanen-Kiukaanniemi S, et al. Depressive symptoms and 10-year risk for cardiovascular morbidity and mortality. *World J Biol Psychiatry* 2010; 11: 834-9.
226. Peet M, Murphy B, Shay J, et al. Depletion of omega-3 fatty acid levels in red blood cell membranes of depressive patients. *Biol Psychiatry* 1998; 43: 315-9.
227. Siri-Tarino PW, Sun Q, Hu FB, et al. Saturated fatty acids and risk of coronary heart disease: modulation by replacement nutrients. *Current atherosclerosis reports* 2010; 12: 384-90.
228. Lin PY, Huang SY, Su KP. A meta-analytic review of polyunsaturated fatty acid compositions in patients with depression. *Biol Psychiatry* 2010; 68: 140-7.
229. Parker GB, Heruc GA, Hilton TM, et al. Low levels of docosahexaenoic acid identified in acute coronary syndrome patients with depression. *Psychiatry Res* 2006; 141: 279-86.
230. Amin AA, Menon RA, Reid KJ, et al. Acute coronary syndrome patients with depression have low blood cell membrane omega-3 fatty acid levels. *Psychosom Med* 2008; 70: 856-62.
231. Frasure-Smith N, Lesperance F, Julien P. Major depression is associated with lower omega-3 fatty acid levels in patients with recent acute coronary syndromes. *Biol Psychiatry* 2004; 55: 891-6.
232. Hibbeln JR, Salem N, Jr. Dietary polyunsaturated fatty acids and depression: when cholesterol does not satisfy. *Am J Clin Nutr* 1995; 62: 1-9.

233. Silvers KM, Scott KM. Fish consumption and self-reported physical and mental health status. *Public health nutrition* 2002; 5: 427-31.
234. Jacobson TA. Role of n-3 fatty acids in the treatment of hypertriglyceridemia and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 2008; 87: 1981-90.
235. Harris WS. n-3 fatty acids and serum lipoproteins: human studies. *Am J Clin Nutr* 1997; 65: 1645-54.
236. Balk EM, Lichtenstein AH, Chung M, et al. Effects of omega-3 fatty acids on serum markers of cardiovascular disease risk: a systematic review. *Atherosclerosis* 2006; 189: 19-30.
237. Leng GC, Horrobin DF, Fowkes FG, et al. Plasma essential fatty acids, cigarette smoking, and dietary antioxidants in peripheral arterial disease. A population-based case-control study. *Arteriosclerosis and thrombosis : a journal of vascular biology / American Heart Association* 1994; 14: 471-8.
238. Block RC, Harris WS, Pottala JV. Determinants of blood cell omega-3 fatty acid content. *The open biomarkers journal* 2008; 1: 1-6.
239. Leng GC, Smith FB, Fowkes FG, et al. Relationship between plasma essential fatty acids and smoking, serum lipids, blood pressure and haemostatic and rheological factors. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 1994; 51: 101-8.
240. Conklin SM, Manuck SB, Yao JK, et al. High omega-6 and low omega-3 fatty acids are associated with depressive symptoms and neuroticism. *Psychosom Med* 2007; 69: 932-4.
241. Sublette ME, Milak MS, Hibbeln JR, et al. Plasma polyunsaturated fatty acids and regional cerebral glucose metabolism in major depression. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2009; 80: 57-64.
242. Raeder MB, Ferno J, Glambek M, et al. Antidepressant drugs activate SREBP and up-regulate cholesterol and fatty acid biosynthesis in human glial cells. *Neurosci Lett* 2006; 395: 185-90.
243. Sublette ME, Bosetti F, DeMar JC, et al. Plasma free polyunsaturated fatty acid levels are associated with symptom severity in acute mania. *Bipolar disorders* 2007; 9: 759-65.
244. 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: 3106-16.
245. Glassman AH, O'Connor CM, Califf RM, et al. Sertraline treatment of major depression in patients with acute MI or unstable angina. *JAMA* 2002; 288: 701-9.
246. Bergert F, Braun M, Clarius H. Hausärztliche Leitlinie Kardiovaskuläre Prävention. Erstellt durch die Leitliniengruppe Hessen in Kooperation mit Deutschen Gesellschaft für Allgemein- und Familienmedizin (DEGAM). Frankfurt. Kassenärztliche Vereinigung Hessen; 2011;
247. Nemets B, Stahl Z, Belmaker RH. Addition of omega-3 fatty acid to maintenance medication treatment for recurrent unipolar depressive disorder. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 477-9.
248. Su KP, Huang SY, Chiu CC, et al. Omega-3 fatty acids in major depressive disorder. A preliminary double-blind, placebo-controlled trial. *Eur Neuropsychopharmacol* 2003; 13: 267-71.
249. Silvers KM, Woolley CC, Hamilton FC, et al. Randomised double-blind placebo-controlled trial of fish oil in the treatment of depression. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2005; 72: 211-8.
250. Freeman MP, Davis M, Sinha P, et al. Omega-3 fatty acids and supportive psychotherapy for perinatal depression: a randomized placebo-controlled study. *J Affect Disord* 2008; 110: 142-8.
251. Marangell LB, Martinez JM, Zboyan HA, et al. Omega-3 fatty acids for the prevention of postpartum depression: negative data from a preliminary, open-label pilot study. *Depress Anxiety* 2004; 19: 20-3.

252. 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: 1651-7.
253. Marangell LB, Martinez JM, Zboyan HA, et al. A double-blind, placebo-controlled study of the omega-3 fatty acid docosahexaenoic acid in the treatment of major depression. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 996-8.
254. Su KP, Huang SY, Chiu TH, et al. Omega-3 fatty acids for major depressive disorder during pregnancy: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2008; 69: 644-51.
255. Lin PY, Su KP. A meta-analytic review of double-blind, placebo-controlled trials of antidepressant efficacy of omega-3 fatty acids. *J Clin Psychiatry* 2007; 68: 1056-61.
256. Kraguljac NV, Montori VM, Pavuluri M, et al. Efficacy of omega-3 fatty acids in mood disorders - a systematic review and metaanalysis. *Psychopharmacology bulletin* 2009; 42: 39-54.
257. Appleton KM, Rogers PJ, Ness AR. Updated systematic review and meta-analysis of the effects of n-3 long-chain polyunsaturated fatty acids on depressed mood. *Am J Clin Nutr* 2010; 91: 757-70.
258. Sublette ME, Ellis SP, Geant AL, et al. Meta-analysis of the effects of eicosapentaenoic acid (EPA) in clinical trials in depression. *J Clin Psychiatry* 2011; 72: 1577-84.
259. Martins JG. EPA but not DHA appears to be responsible for the efficacy of omega-3 long chain polyunsaturated fatty acid supplementation in depression: evidence from a meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of the American College of Nutrition* 2009; 28: 525-42.

7 Abkürzungsverzeichnis

AA	Arachidonsäure
ACE	Angiotensin-Converting-Enzyme
ACS	Akutes Coronarsyndrom
ADA	American Diabetes Association
ADHS	Aufmerksamkeits-Hyperaktivitäts-Syndrom
AHA	American Heart Association
ALA	α -Linolensäure
APA	American Psychiatric Association
BDI	Becks Depression Inventar
bFGF	Basic-Fibroblast-Growth-Factor
BMI	Body-Mass-Index
CGI	Clinical Global Impression Scale
CRP	C-reaktives Protein
DALY	Disability-Adjusted-Life-Years
DGE	Deutsche Gesellschaft für Ernährungsforschung
DGK	Deutsche Gesellschaft für Kardiologie
DHA	Docosapentaensäure
DSM-IV	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Version IV
EEG	Elektroenzephalographie
EKG	Elektrokardiogramm
EPA	Eicosapentaensäure
ESC	European Society of Cardiology

HAMD-17	Hamilton Rating Scale for Depression, 17-Item Version
HDL	High-Density-Lipoprotein
ICD	International Classification of Diseases
IDF	International Diabetes Federation
IFG	Impaired Fasting Glucose (Abnorme Nüchtern-glucose)
IGT	Impaired Glucose Tolerance (Gestörte Glucosetoleranz)
IL-1	Interleukin 1
IL-6	Interleukin 6
JNC	Joint National Committee on Prevention
KHK	Koronare Herzkrankheit
LDL	Low-Density-Lipoprotein
MADRS	Montgomery-Åsberg-Depression Rating Scale
MAO-Hemmer	Monoaminoxidase-Hemmer
MRT	Magnetresonanztomographie
MUFA	mono unsaturated fatty acids (MUFA)
NARI	Selektive Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer
NaSSA	Noradrenalin-Serotonin-Wiederaufnahmehemmer
NCEP-ATP III	National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III
OGGT	Oraler Glucosetoleranztest
PUFA	poly unsaturated fatty acids (mehrfach ungesättigte Fettsäuren)
SAFA	saturated fatty acids (gesättigte Fettsäuren)
SCID	Structured Clinical Interview for DSM-
SNRI	Selektive Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer
SSRI	Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer

TNF α	Tumornekrosefaktor α
VLDL	Very-Low-Density-Lipoprotein
WHO	World Health Organization
YLD	Years-Lived-With-Disability

8 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Das relative Risiko kardiovaskulärer Risikofaktoren [29].....	9
Abbildung 2: Omega-3-Fettsäuren [96].....	26
Abbildung 3: Omega-3-Index: Risikokategorien [116]	30
Abbildung 4: Einschlusskriterien für Patienten	37
Abbildung 5: Ausschlusskriterien für Patienten	38
Abbildung 6: Ausschlusskriterien für Probanden	39
Abbildung 7: Studienablauf Patienten	42
Abbildung 8: Studienablauf Probanden	42
Abbildung 9: Fettsäuren [96].....	47
Abbildung 10: Raucheranteil unter Depressiven und Gesunden, in Prozent.....	52
Abbildung 11: Häufigkeit der metabolischen Risikofaktoren bei Depressiven und Gesunden, in Prozent	56
Abbildung 12: Verteilung des Omega-3-Index innerhalb der Studienpopulation, nach Baghai et al. [166]	62

9 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Symptome der unipolaren Depression.....	2
Tabelle 2: Klassifikation kardiovaskulärer Risikofaktoren [37].....	11
Tabelle 3: Altersverteilung ärztlich diagnostizierter koronarer Herzerkrankung (Anteil der Befragten in Prozent, aus dem Jahr: 2009/2010) [12].....	12
Tabelle 4: Einteilung der Hypertonie nach Kriterien der ESC [52] und des JNC-7 [53]	15
Tabelle 5: Gewichtsklassifikation nach BMI [56].....	16
Tabelle 6: Taillenumfang und kardiovaskuläre Risikoerhöhung [57].....	16
Tabelle 7: Diagnosekriterien Diabetes mellitus [64,65]	18
Tabelle 8: Einteilung der Hypercholesterinämie nach NCEP-ATP-III [73] und ESC [72]	20
Tabelle 9: IDF-Kriterien für das Metabolische Syndrom [57].....	24
Tabelle 10: Depressions-Ratingskalen, Mittelwert und Standardabweichung.....	51
Tabelle 11: Blutdruckwerte bei Depressiven und Gesunden, Mittelwert und Standardabweichung ..	53
Tabelle 12: BMI und Bauchumfang bei Depressiven und Gesunden, Mittelwert und Standardabweichung.....	53
Tabelle 13: Nüchternglucose bei Depressiven und Gesunden, Mittelwert und Standardabweichung	54
Tabelle 14: Lipidwerte von Depressiven und Gesunden, Mittelwert und Standardabweichung	54
Tabelle 15: IDF-Kriterien für das Metabolische Syndrom (Alberti, Zimmet et al. 2006).....	55
Tabelle 16: Häufigkeit der metabolischen Risikofaktoren bei Depressiven und Gesunden, in Prozent	56
Tabelle 17: Einzelparameter des Framingham-Index bei Depressiven und Gesunden, Mittelwert und Standardabweichung bzw. in Prozent.....	58
Tabelle 18: Summenscore und 10-Jahres-Risiko des Framingham-Index bei Depressiven und Gesunden, Mittelwert und Standardabweichung bzw. in Prozent.....	59
Tabelle 19: Fettsäuren-Konzentrationen in der Erythrozytenmembran bei Depressiven und Gesunden, in Prozent	60
Tabelle 20: Der AA/EPA-Quotient bei Depressiven und Gesunden, Mittelwert und Standardabweichung.....	61

Tabelle 21: Häufigkeit der Omega-3-Index Risikokategorien bei Depressiven und Gesunden, in Prozent	61
Tabelle 22: Verteilung von Triglyceriden, HDL, LDL und Nüchternglucose (Mittelwert, Standardabweichung) in die Omega-3-Index-Risikokategorien.....	63
Tabelle 23: Änderung der Omega-3-Fettsäuren im Verlauf angegeben als Anteil der Erythrozytenmembran, in Prozent.....	65
Tabelle 24: Änderung der Fettsäuren im Verlauf angegeben als Anteil der Erythrozytenmembran, in Prozent	65

10 Danksagung

Zum Abschluss dieser Arbeit haben einige Personen beigetragen, denen ich im Folgenden danken möchte:

Als Erstes möchte ich mich bei Prof. Dr. med. Thomas C. Baghai für die Bereitstellung des Dissertationsthemas und die hervorragende Betreuung danken. Er stand mir immer ermutigend und mit wertvollen Ratschlägen zur Seite. Durch seine hilfsbereite und geduldige Art hat mir diese Arbeit stets Spaß gemacht. Ebenso möchte ich mich bei Dr. med. Christoph Born für seine Unterstützung und Korrekturen bedanken. Seine Anregungen und konstruktiven Verbesserungsvorschlägen haben mir sehr geholfen.

Ein besonderer Dank gilt auch Nicole Hartmann, die mir beruflich den Rücken freigehalten und damit maßgeblich zum Abschluss dieser Arbeit beigetragen hat.

Zum Schluss möchte ich meinem Bruder Korbinian, sowie meinen Eltern Renate und Karlheinz für die Unterstützung und den Zusammenhalt während all der letzten Jahre danken.

Eidesstattliche Versicherung

Pröls, Franziska

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt,

dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

Untersuchung nutritiver kardiovaskulärer Risikofaktoren bei depressiven Erkrankungen unter besonderer Berücksichtigung mehrfach ungesättigter Omega-3-Fettsäuren

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Ort, Datum

Unterschrift Doktorandin/Doktorand