

# Depression: Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen

**Depressionen, gefolgt von der koronaren Herzerkrankung, werden gemäß Schätzungen der Weltgesundheitsorganisation in wenigen Jahren in den Industrieländern zu den Hauptursachen chronischer Beeinträchtigung („disability-adjusted life-years“) gehören (Abb. 1). Zudem erhöhen beide Erkrankungen das Mortalitätsrisiko deutlich. Zahlreiche Studien konnten einen Zusammenhang zwischen beiden Erkrankungen nachweisen. Es erscheint einleuchtend, dass Patienten nach einem koronaren Ereignis häufig an einer Depression erkranken. Interessanterweise stellt aber auch eine Depression einen erheblichen, jedoch oft unterschätzten Risikofaktor für das Neuauftreten und die Prognose einer kardiovaskulären Erkrankung dar.**

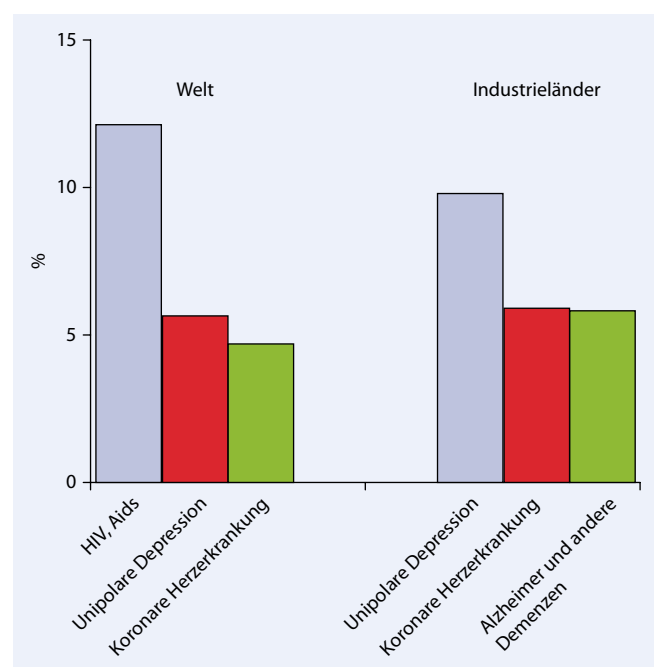
Wer an einer Depression leidet, hat dadurch gleichzeitig ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer kardiovaskulären Erkrankung. Anfang der 2000er Jahre konnten zwei Metaanalysen erstmals einen deutlichen Nachweis für diesen Zusammenhang erbringen. Beide Metaanalysen kamen zu fast identischen Ergebnissen und wiesen ein erheblich erhöhtes Risiko für die Neuerkrankung an einer koronaren Herzerkrankung auf (Metaanalyse I: Relatives Risiko [RR] 1,64, 95%-Konfidenzintervall [-CI] 1,29–2,08 [31]; Metaanalyse II: RR 1,64, 95%-CI 1,41–1,90 [43]). Wenig später wurden Ergebnisse der INTERHEART-Studie veröffentlicht, in der

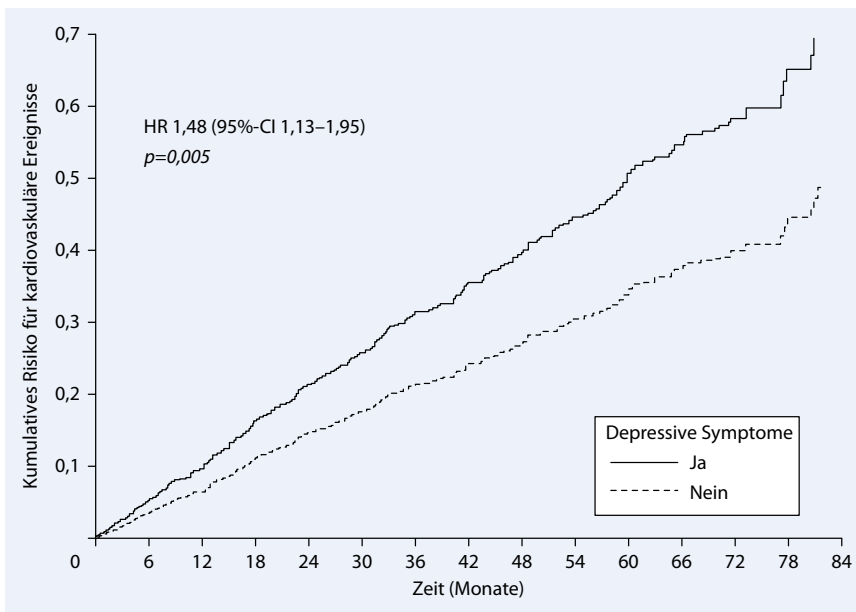
Risikofaktoren für einen akuten Myokardinfarkt an insgesamt gut 15.000 Patienten in 52 Ländern ermittelt worden waren [44]. Neben Faktoren wie Rauchen, Bluthochdruck, Diabetes und abdomineller Fettleibigkeit zeigten sich psychosoziale Variablen, inklusive Depression, als wichtige Faktoren für die Entstehung eines Myokardinfarktes. Eine jüngere Metaanalyse, die 21 ätiologische Studien mit insgesamt rund 125.000 Teilnehmern umfasste, konnte im Fall einer Depression ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer koronaren Herzerkrankung bestätigen (RR 1,90, 95%-CI 1,49–2,42 für adjustierte Ergebnisse aus 11 von

21 Studien [27]). Insgesamt bemängeln jedoch die Autoren der Metaanalyse die Qualität vieler Studien aufgrund fehlender Adjustierungen für potenziell konfundierende Faktoren.

Weitere aktuelle Studien untersuchten das depressionsbedingte Risiko speziell für einen Schlaganfall. So konnte eine groß angelegte Fall-Kontroll-Studie, die INTERSTROKE-Studie, bei der Untersuchung von 3000 Schlaganfallpatienten das Vorliegen einer Depression innerhalb der letzten 12 Monate als Risikofaktor für einen ischämischen oder hämorrhagischen Schlaganfall ausmachen (Odds Ratio [OR] 1,35, 99%-CI 1,10–1,66 [28]).

**Abb. 1** ▶ Prognostizierte führende Gründe für chronische Beeinträchtigung (berechnet in Jahren, die mit einer Erkrankung verbracht werden, „disability-adjusted life years“) im Jahr 2030, adjustiert für Einkommen und Geschlecht. (Adaptiert nach [26])





**Abb. 2** ▲ Kumulatives Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse aus Daten von 954 Patienten mit koronarer Herzerkrankung nach vorheriger Adjustierung für Alterseffekte. (Adaptiert nach [42])

Auch eine Metaanalyse über 28 prospektive Studien bestätigte den Zusammenhang zwischen Depression und einem erhöhten Schlaganfallrisiko (adjustierte Hazard Ratio [HR] 1,45, 95%-CI 1,29–1,63 [30]).

### » Depressionen sind ein Risikofaktor für Neuauftreten und ungünstigen Verlauf kardiovaskulärer Erkrankungen

Auch auf den Verlauf einer kardiovaskulären Erkrankung kann sich eine Depression ungünstig auswirken. Dies zeigte sich bereits in einer frühen prospektiven Studie, in der Patienten über die ersten 6 Monate nach einem akuten Myokardinfarkt beobachtet wurden. Dabei ergab sich eine Depression als signifikanter Mortalitätsprädiktor (adjustierte HR 4,29, 95%-CI 3,14–5,44 [12]). Spätere Metaanalysen konnten den Befund eines erhöhten Mortalitätsrisikos nach einem akuten Myokardinfarkt bzw. bei koronarer Herzerkrankung im Zusammenhang mit einer komorbiden Depression bestätigen [1, 37]. Die bereits zuvor erwähnte Metaanalyse von Nicholson und Kollegen [27] umfasste zusätzlich die Analyse von 34 prognostischen Studien, die den Zusammenhang von Depression und Prognose einer koronaren Herzerkrankung untersuchten.

Nur 8 dieser Studien beinhalteten hinreichende Adjustierungen, doch auch deren Analyse zeigte ein erhöhtes relatives Mortalitätsrisiko (RR 1,53, 95%-CI 1,11–1,20). Eine jüngere prospektive Kohortenstudie an rund 1000 Patienten mit koronaren Herzerkrankungen fand innerhalb eines Beobachtungszeitraums von 5 Jahren ein deutlich erhöhtes Risiko für sämtliche kardiovaskuläre Ereignisse bei Vorliegen einer depressiven Symptomatik (altersadjustierte HR 1,50, 95%-CI 1,16–1,95 [42]; ■ **Abb. 2**).

Insgesamt zeigt die aktuelle Datenlage ein deutlich erhöhtes Risiko bei Vorliegen einer Depression für Inzidenz und Prognose einer kardiovaskulären Erkrankung. Auch für weitere Störungen, die mit einer ungünstigen, eigenständigen Wirkung auf das Herz-Kreislauf-System in Verbindung gebracht werden, haben depressive Patienten ein erhöhtes Risiko. Dazu gehören beispielsweise Diabetes mellitus Typ 2 [7, 16], Adipositas [25] und das metabolische Syndrom [38].

In diesem Beitrag sollen hauptsächlich potenzielle Mechanismen genauer erläutert werden, die den Zusammenhang zwischen einer Depression und einem dadurch erhöhten kardiovaskulären Risiko erklären können. In umgekehrter Weise ist gleichfalls ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Depression bei Vorlie-

gen einer kardiovaskulären Erkrankung bekannt [24, 35]. Bestimmte Mechanismen (z. B. subklinische Inflammation) können dabei bidirektional wirken, also sowohl zu einem erhöhten Risiko für eine Depression bei kardiovaskulärer Erkrankung beitragen als auch zu einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen bei depressiven Patienten.

## Assoziation zwischen Depression und kardiovaskulären Erkrankungen

Wie lassen sich die ungünstigen Auswirkungen einer Depression auf kardiovaskuläre Erkrankungen erklären? Bei der Antwort auf diese Frage kann zwischen zwei vermittelnden Variablen unterschieden werden [41]: Zum einen treten bei einer Depression verschiedene biologische Veränderungen auf, die gleichzeitig kardiovaskuläre Risikofaktoren darstellen, zum anderen ist eine Depression oft mit Verhaltensweisen assoziiert, die für die Entwicklung und den Verlauf kardiovaskulärer Erkrankungen ungünstige Konsequenzen haben können. Im Folgenden soll ein kurzer Überblick zur aktuellen Befundlage der biologischen und Verhaltensfaktoren gegeben werden, die für den Einfluss einer Depression hinsichtlich kardiovaskulärer Erkrankungen eine wichtige Rolle spielen. Diese Faktoren können einzeln, aber auch in Interaktion wirken (■ **Abb. 3**).

### Biologische Faktoren

#### Autonomes Nervensystem

Im Rahmen einer Depression werden häufig Veränderungen in der Regulation des autonomen Nervensystems beobachtet. Diese zeigen sich vor allem in einer gestörten Balance zwischen sympathischem und parasympathischem Nervensystem sowie in einer oft übersteigerten sympathischen Reaktion. So findet sich überdurchschnittlich häufig eine erhöhte Herzfrequenz (sowohl in Ruhe als auch beim Anstieg unter Belastung; z. B. [9]), wohingegen die Herzratenvariabilität erniedrigt ist [19]. Zusätzlich werden Herzrätenturbulenzen [10] und QT-Dispersionen [8] beobachtet. Einen weiteren Marker bildet die erhöhte Sekretion von

Hier steht eine Anzeige.



Noradrenalin. Eine Studie von Gold und Kollegen fand erhöhte Werte bei 24-Stunden-Messungen sowohl für periphere als auch zentrale Noradrenalin Spiegelwerte bei Patienten mit melancholischer Depression [15]. In einer weiteren Studie, die Patienten mit koronarer Herzerkrankung untersuchte, zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang von Depression und erhöhten Noradrenalinspiegeln im 24-Stunden-Urin [29]. Sowohl erniedrigte Herzratenvariabilität als auch erhöhtes Noradrenalin sind etablierte Risikofaktoren hinsichtlich der Mortalität bei verschiedenen Herzerkrankungen [2, 20].

### Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse

Veränderungen der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (HHNA) im Rahmen einer Depression zeigen sich hauptsächlich in erhöhten Kortisolspiegeln (z. B. [11, 17, 40]).

Folgen dauerhaft erhöhter Kortisolspiegel zeigen sich u. a. in metabolischen Veränderungen mit nachteiligen Auswirkungen auf das Herz-Kreislauf-System [6]. Es kann in der Folge zu Störungen der Glukoseregulation und Insulinresistenz, einem nachteiligen Lipidprofil sowie einer ungünstigen Fettumverteilung hin zu einem erhöhten viszeralen Fettanteil kommen.

### Immunsystem

Das Immunsystem reagiert, neben anderen Auslösern, auf akuten und chronischen Stress. Erhöht sich die subjektive Stressbelastung, steigen die Spiegel von Akute-Phase-Proteinen wie C-reaktives Protein (CRP) und proinflammatorischen Zytokinen wie IL-1 und IL-6 [3]. Auch im Rahmen einer Depression werden erhöhte Spiegel gefunden [18]. Insbesondere ein erhöhter CRP-Spiegel gilt als Risikofaktor für eine koronare Herzerkrankung. Tritt ein erhöhter CRP-Spiegel gemeinsam mit einer depressiven Stimmungslage auf, steigt das Risiko für ein koronares Ereignis erheblich [21].

### Gerinnungssystem

Thrombozyten spielen eine wichtige Rolle bei Gerinnungsprozessen und sind bedeutsam für Wundheilung und Reparatur innerer Gefäßwände, aber auch

Nervenarzt 2012 · 83:1379–1384 DOI 10.1007/s00115-012-3584-8  
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2012

L.K. Kuehl · B.W.J.H. Penninx · C. Otte

## Depression: Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen

### Zusammenfassung

Die Depression ist ein unabhängiger Risikofaktor für die Entstehung und einen ungünstigen Verlauf einer kardiovaskulären Erkrankung. Dabei spielen depressionsassoziierte Veränderungen biologischer Parameter sowie Verhaltensvariablen eine wichtige Rolle. Diese Faktoren werden als mögliche Mechanismen in diesem Beitrag näher erläutert. Zu den möglichen biologischen Faktoren gehören Veränderungen des autonomen Nervensystems, der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse, des Immunsystems sowie des Gerinnungssystems. Zusätzlich steigt durch eine Depression das Risiko für weitere Erkrankungen, wie Diabetes oder Adipositas, die selbst ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko beinhalten. Auf der Verhaltens-

ebene finden sich oft Veränderungen hin zu einem ungesunden Lebensstil, z. B. durch vermehrtes Rauchen und körperliche Inaktivität. Eine Depression erschwert außerdem erforderliche Verhaltensänderungen und eine Medikamentenadhärenz. Bei der antidepressiven Medikation wiederum muss das kardiovaskuläre Risikoprofil verschiedener Substanzen bedacht werden. Alle diese Faktoren spielen eine wichtige Rolle im Zusammenhang zwischen Depression und kardiovaskulären Erkrankungen.

### Schlüsselwörter

Depression · Kardiovaskuläre Erkrankungen · Stress · Koronare Herzerkrankung · Schlaganfall

## Depression: risk factor for cardiovascular disease

### Summary

Major depression is an independent risk factor for the development of cardiovascular disease. In patients with existing cardiovascular disease, major depression has a large impact on the quality of life and is associated with a poor course and prognosis. Potential mechanisms responsible for this association can be categorized as biological and behavioural variables that do not exclude each other but interact. Biological factors include alterations of the autonomous nervous system, the hypothalamic-pituitary-adrenal axis, the immune system and the vascular system. Major depression also raises the risk for further diseases, such as diabetes mellitus or obesity, which themselves are associated with high-

er cardiovascular risks. On a behavioural level, depression is often associated with an unhealthy life style such as smoking and physical inactivity. Additionally, depressed patients have more difficulties to implement recommended behavioural changes and to adhere to medication. Furthermore, some classes of antidepressants may also increase cardiovascular risk. All these factors play an important role in the association between depression and cardiovascular disease.

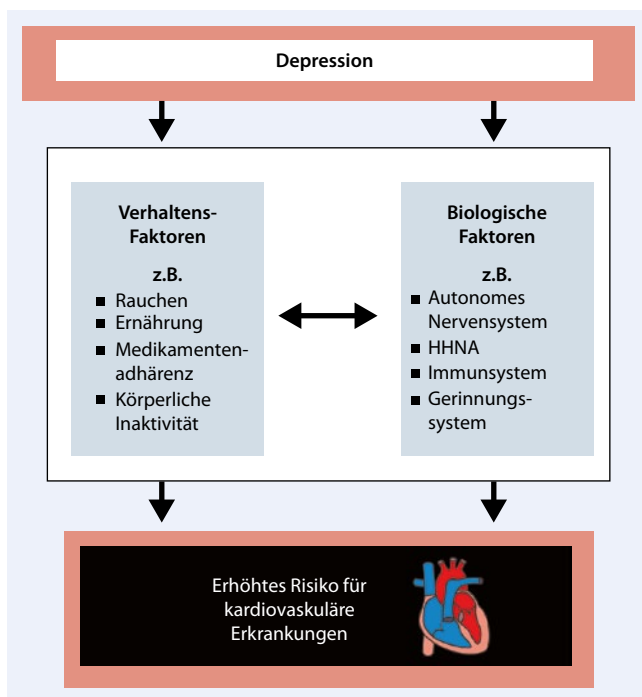
### Keywords

Depression · Cardiovascular disease · Stress · Coronary heart disease · Stroke

für die Entstehung eines akuten Herzinfarkts. Eine erhöhte Thrombozytenaggregation wird sowohl mit einer Depression als auch mit koronaren Herzerkrankungen in Verbindung gebracht. Passend dazu fand eine Studie die höchste Thrombozytenaktivierung in der Gruppe depressiver Patienten, die zusätzlich ein akutes koronares Syndrom aufwiesen [33]. Darüber hinaus zeigte sich bei Vorliegen depressiver Symptome bereits nach mildem Stress eine erhöhte Aktivierung des Gerinnungssystems (z. B. [39]).

### Antidepressive Medikation

Sichere Aussagen über die Rolle antidepressiver Medikation bei der Entstehung kardiovaskulärer Erkrankungen depressiver Patienten sind vor allem dadurch erschwert, dass die bisherigen Studien überwiegend nicht die Rolle der Depression selbst berücksichtigt haben („confounding by indication“), sodass unklar bleibt, ob eher die Depression selbst oder die antidepressive Medikation das kardiovaskuläre Risiko erhöht. Inzwischen gut belegt ist jedoch die unvorteilhafte Wirkung insbesondere der trizyklischen Antidepressiva, aber in geringerem Ausmaß



**Abb. 3** ◀ Überblick der im Text dargestellten potenziellen Mechanismen, über die eine Depression das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen erhöhen kann. *HHNA* Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse

wohl auch der SSRI („selective serotonin re-uptake inhibitors“), auf die Herzratenvariabilität als Maß kardialer vagaler Kontrolle [19, 23]. Hinzuweisen ist allerdings auf mehrere große Studien bei Patienten mit bestehender koronarer Herzkrankung, die kein erhöhtes oder sogar ein verringertes Mortalitätsrisiko durch eine SSRI-Medikation zeigten [14, 22, 34]. Da die Depression ein entscheidender Faktor für die Lebensqualität kardiovaskulär erkrankter Patienten ist [32] und wie oben beschrieben die kardiovaskuläre Prognose verschlechtert, sollte in jedem Fall eine Behandlung unter Abwägung potenzieller Risiken erfolgen.

### Verhaltensfaktoren

Auch auf der Verhaltensebene zeigen sich depressionsassoziierte Veränderungen, die mit ungünstigen kardiovaskulären Folgen in Verbindung gebracht werden. So geht mit einer Depression häufig ein ungesunder Lebensstil einher. Neben den höheren Prävalenzraten für ungesunde Verhaltensweisen besteht bei depressiven Patienten zudem krankheitsbedingt eine größere Schwierigkeit, erforderliche Verhaltensänderungen umzusetzen. Dazu tragen oft ein Mangel an Selbstfürsorge und sozialer Unterstützung, auch infolge sozialen Rückzugs, bei.

### Rauchen

Im Vergleich zu gesunden Stichproben rauchen depressive Patienten häufiger [5] und es fällt ihnen schwerer, dauerhaft mit dem Rauchen aufzuhören. Sogar nach einem akuten kardiovaskulären Ereignis fangen sie schneller wieder mit dem Rauchen an [36].

### Ernährung

Weiterhin besteht ein Zusammenhang zwischen Depression und einseitiger Ernährung mit einem hohen Anteil an Kohlenhydraten und gesättigten Fettsäuren [5]. Auch ein Zusammenhang zwischen höherem Alkoholkonsum und Depression wurde, zumindest bei Frauen, gefunden [5].

### Medikamentenadhärenz

Eine unregelmäßige Medikamenteneinnahme kann das Risiko für neue kardiovaskuläre Ereignisse erhöhen. Tatsächlich zeigt sich bei vielen depressiven Patienten ein deutliches Adhärenzproblem. In einer Studie an knapp 1000 Patienten mit koronarer Herzkrankung berichteten Patienten mit komorbider Depression häufiger, ihre Medikamente nicht wie verschrieben einzunehmen. Sogar doppelt so viele depressive wie nichtdepressive Patienten gaben an, ihre Medikamenteinnahme zu vergessen [13].

### Körperliche Aktivität

Fehlende körperliche Aktivität scheint eine besonders wichtige Rolle für die ungünstige Prognose einer kardiovaskulären Erkrankung bei vorliegender Depression zu spielen. So konnte dieser Faktor in einer der oben dargestellten prospektiven Studien einen großen Teil des erhöhten Risikos für ein erneutes kardiovaskuläres Ereignis bei Patienten mit koronarer Herzkrankung und zusätzlicher Depression erklären [42]. Umgekehrt konnten mehrere Studien günstige Auswirkungen von sportlichen Aktivitäten im Rahmen der Therapie zeigen [4]. Die mangelnde körperliche Aktivität veranschaulicht zudem beispielhaft, wie biologische und Verhaltensfaktoren interagieren und sich verstärken können. So können etwa HHNA-bedingte Veränderungen des Metabolismus gemeinsam mit einem Bewegungsmangel das Risiko für Übergewicht deutlich erhöhen.

### Fazit für die Praxis

- Eine Depression stellt einen erheblichen und unabhängigen Risikofaktor für die Entwicklung einer kardiovaskulären Erkrankung dar. Bei Patienten mit bereits bestehender kardiovaskulärer Erkrankung bestimmt die Depression in großem Ausmaß die Lebensqualität und ist mit einer schlechteren Prognose verbunden. Dieser Zusammenhang lässt sich über verschiedene depressionsassoziierte Veränderungen auf biologischer und Verhaltensebene sowie deren Interaktion erklären.
- Zu den biologischen Faktoren gehören Veränderungen des autonomen Nervensystems, der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse, des Immunsystems und des Gerinnungssystems. Auf Verhaltensebene zeigen sich Veränderungen hin zu einem ungesunden Lebensstil wie Bewegungsmangel, einseitige Ernährung und Rauchen. Zudem haben depressive Patienten größere Schwierigkeiten mit einer angemessenen Medikamentenadhärenz und bei der Umsetzung erforderlicher Verhaltensänderungen.

- Bei der Behandlung einer Depression ist es daher äußerst wichtig, die genannten Faktoren sowie das damit einhergehende kardiovaskuläre Risiko im Auge zu behalten.

## Korrespondenzadresse



### L.K. Kuehl

Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Charité-Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin Berlin  
linn.kuehl@charite.de

**Interessenkonflikt.** Der korrespondierende Autor weist für sich und seine Koautoren auf folgende Beziehungen hin: *Christian Otte*: Forschungsförderung – Deutsche Forschungsgemeinschaft (Exzellenzcluster NeuroCure, OT 209/7-1), Stiftung Deutsche Depressionshilfe, National Alliance for Research in Schizophrenia and Depression (NARSAD); Beratungstätigkeit – Phineo; Vortragshonorare – Astra Zeneca, Berlin Chemie, Lundbeck, Servier.

## Literatur

- Barth J, Schumacher M, Herrmann-Lingen C (2004) Depression as a risk factor for mortality in patients with coronary heart disease: a meta-analysis. *Psychosom Med* 66:802–813
- Benedict CR, Shelton B, Johnstone DE et al (1996) Prognostic significance of plasma norepinephrine in patients with asymptomatic left ventricular dysfunction. SOLVD Investigators. *Circulation* 94:690–697
- Black PH (2002) Stress and the inflammatory response: a review of neurogenic inflammation. *Brain Behav Immun* 16:622–653
- Blumenthal JA (2011) New frontiers in cardiovascular behavioral medicine: comparative effectiveness of exercise and medication in treating depression. *Cleve Clin J Med* 78(Suppl 1):35–43
- Bonnet F, Irving K, Terra JL et al (2005) Anxiety and depression are associated with unhealthy lifestyle in patients at risk of cardiovascular disease. *Atherosclerosis* 178:339–344
- Bornstein SR, Schuppenies A, Wong ML et al (2006) Approaching the shared biology of obesity and depression: the stress axis as the locus of gene-environment interactions. *Mol Psychiatry* 11:892–902
- Carnethon MR, Biggs ML, Barzilay JI et al (2007) Longitudinal association between depressive symptoms and incident type 2 diabetes mellitus in older adults: the cardiovascular health study. *Arch Intern Med* 167:802–807
- Carney RM, Freedland KE, Stein PK et al (2003) Effects of depression on QT interval variability after myocardial infarction. *Psychosom Med* 65:177–180
- Carney RM, Freedland KE, Veith RC et al (1999) Major depression, heart rate, and plasma norepinephrine in patients with coronary heart disease. *Biol Psychiatry* 45:458–463
- Carney RM, Howells WB, Blumenthal JA et al (2007) Heart rate turbulence, depression, and survival after acute myocardial infarction. *Psychosom Med* 69:4–9
- Deuschle M, Weber B, Colla M et al (1998) Effects of major depression, aging and gender upon calculated diurnal free plasma cortisol concentrations: a re-evaluation study. *Stress* 2:281–287
- Frasere-Smith N, Lesperance F, Talajic M (1993) Depression following myocardial infarction. Impact on 6-month survival. *JAMA* 270:1819–1825
- Gehi A, Haas D, Pipkin S et al (2005) Depression and medication adherence in outpatients with coronary heart disease: findings from the Heart and Soul Study. *Arch Intern Med* 165:2508–2513
- Glassman AH, O'connor CM, Califf RM et al (2002) Sertraline treatment of major depression in patients with acute MI or unstable angina. *JAMA* 288:701–709
- Gold PW, Wong ML, Goldstein DS et al (2005) Cardiac implications of increased arterial entry and reversible 24-h central and peripheral norepinephrine levels in melancholia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 102:8303–8308
- Golden SH, Lazo M, Carnethon M et al (2008) Examining a bidirectional association between depressive symptoms and diabetes. *JAMA* 299:2751–2759
- Holsboer F (2000) The corticosteroid receptor hypothesis of depression. *Neuropsychopharmacology* 23:477–501
- Howren MB, Lamkin DM, Suls J (2009) Associations of depression with C-reactive protein, IL-1, and IL-6: a meta-analysis. *Psychosom Med* 71:171–186
- Kemp AH, Quintana DS, Gray MA et al (2010) Impact of depression and antidepressant treatment on heart rate variability: a review and meta-analysis. *Biol Psychiatry* 67:1067–1074
- Kleiger RE, Miller JP, Bigger JT Jr et al (1987) Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 59:256–262
- Ladwig KH, Marten-Mittag B, Lowel H et al (2005) C-reactive protein, depressed mood, and the prediction of coronary heart disease in initially healthy men: results from the MONICA-KORA Augsburg Cohort Study 1984–1998. *Eur Heart J* 26:2537–2542
- Lesperance F, Frasere-Smith N, Koszycki D et al (2007) Effects of citalopram and interpersonal psychotherapy on depression in patients with coronary artery disease: the Canadian Cardiac Randomized Evaluation of Antidepressant and Psychotherapy Efficacy (CREATE) trial. *JAMA* 297:367–379
- Licht CM, De Geus EJ, Van Dyck R et al (2010) Longitudinal evidence for unfavorable effects of antidepressants on heart rate variability. *Biol Psychiatry* 68:861–868
- Lippi G, Montagnana M, Favaloro EJ et al (2009) Mental depression and cardiovascular disease: a multifaceted, bidirectional association. *Semin Thromb Hemost* 35:325–336
- Luppino FS, De Wit LM, Bouvy PF et al (2010) Overweight, obesity, and depression: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Arch Gen Psychiatry* 67:220–229
- Mathers C, Loncar D (2006) Projections of global mortality and burden of disease from 2000 to 2030. *PLoS Med* 3:e442
- Nicholson A, Kuper H, Hemingway H (2006) Depression as an aetiological and prognostic factor in coronary heart disease: a meta-analysis of 6362 events among 146 538 participants in 54 observational studies. *Eur Heart J* 27:2763–2774
- O'donnell MJ, Xavier D, Liu L et al (2010) Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *Lancet* 376:112–123
- Otte C, Neylan TC, Pipkin SS et al (2005) Depressive symptoms and 24-hour urinary norepinephrine excretion levels in patients with coronary disease: findings from the Heart and Soul Study. *Am J Psychiatry* 162:2139–2145
- Pan A, Sun Q, Okereke OI et al (2011) Depression and risk of stroke morbidity and mortality: a meta-analysis and systematic review. *JAMA* 306:1241–1249
- Rugulies R (2002) Depression as a predictor for coronary heart disease. a review and meta-analysis. *Am J Prev Med* 23:51–61
- Ruo B, Rumsfeld JS, Hlatky MA et al (2003) Depressive symptoms and health-related quality of life: the Heart and Soul Study. *JAMA* 290:215–221
- Serebruany VL, Glassman AH, Malinin AI et al (2003) Enhanced platelet/endothelial activation in depressed patients with acute coronary syndromes: evidence from recent clinical trials. *Blood Coagul Fibrinolysis* 14:563–567
- Taylor CB, Youngblood ME, Catellier D et al (2005) Effects of antidepressant medication on morbidity and mortality in depressed patients after myocardial infarction. *Arch Gen Psychiatry* 62:792–798
- Thombs BD, Bass EB, Ford DE et al (2006) Prevalence of depression in survivors of acute myocardial infarction. *J Gen Intern Med* 21:30–38
- Thorndike AN, Regan S, Mckool K et al (2008) Depressive symptoms and smoking cessation after hospitalization for cardiovascular disease. *Arch Intern Med* 168:186–191
- Van Melle JP, De Jonge P, Spijkerman TA et al (2004) Prognostic association of depression following myocardial infarction with mortality and cardiovascular events: a meta-analysis. *Psychosom Med* 66:814–822
- Van Reedt Dortland AK, Giltay EJ, Van Veen T et al (2010) Metabolic syndrome abnormalities are associated with severity of anxiety and depression and with tricyclic antidepressant use. *Acta Psychiatr Scand* 122:30–39
- Von Kanel R, Bellingrath S, Kudielka BM (2009) Association of vital exhaustion and depressive symptoms with changes in fibrin D-dimer to acute psychosocial stress. *J Psychosom Res* 67:93–101
- Vreeburg SA, Hoogendijk WJ, Van Pelt J et al (2009) Major depressive disorder and hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity: results from a large cohort study. *Arch Gen Psychiatry* 66:617–626
- Whooley MA (2006) Depression and cardiovascular disease: healing the broken-hearted. *JAMA* 295:2874–2881
- Whooley MA, De Jonge P, Vittinghoff E et al (2008) Depressive symptoms, health behaviors, and risk of cardiovascular events in patients with coronary heart disease. *JAMA* 300:2379–2388
- Wulsin LR, Singal BM (2003) Do depressive symptoms increase the risk for the onset of coronary disease? A systematic quantitative review. *Psychosom Med* 65:201–210
- Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S et al (2004) Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 364:937–952