

Aus der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. Peter Falkai

**Der Zusammenhang von kardiovaskulären Risikofaktoren einschließlich
der Framingham-Risikobewertung und des Nikotinkonsums mit
Polymorphismen des ACE-Gens bei depressiven Störungen**

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

an der medizinischen Fakultät der

Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Sibylle Kugler, geborene Schädle

aus München

2018

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: PD Dr. med. Cornelius Schüle

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. Peter Zwanzger

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Dr. med. Christoph Born

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 18.01.2018

Inhaltsverzeichnis

1. EINLEITUNG	4
1.1. Epidemiologie, Diagnostik und Ätiopathogenese depressiver Störungen.....	4
1.2. Komorbidität von depressiven Störungen und körperlichen Erkrankungen.....	6
1.3. Zusammenhang zwischen dem Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) und kardiovaskulären Erkrankungen und depressiven Störungen.....	8
1.4. Genetische Polymorphismen des Angiotensin-Converting-Enzym-Gens (ACE-Gens).....	12
1.5. Rauchen, Adipositas und Hypertonie als kardiovaskuläre Risikofaktoren hinsichtlich der Framingham-Risikobewertung.....	14
1.6. Fragestellungen und Hypothese	17
2. METHODIK.....	18
2.1. Patientenrekrutierung	18
2.2. Datenaufbereitung der abhängigen Variablen	21
2.3. Analyse der Kontrollvariablen Alter und Geschlecht.....	22
2.5. Statistische Analyse.....	24
3. ERGEBNISSE.....	24
3.1. Der Zusammenhang zwischen den verschiedenen Patientengruppen bzw. der Kontrollgruppe und kardiovaskulären Risikofaktoren.....	24
3.2. Der Zusammenhang zwischen ACE-Polymorphismen und kardiovaskulären Risikofaktoren..	28
3.3. Zusammenfassung der Ergebnisse	29
4. DISKUSSION	31
4.1. Die Ergebnisse hinsichtlich der Fragestellungen und Hypothesen	31
4.2. Diskussion der Ergebnisse.....	34
4.2.1 Häufigkeit des Merkmals Rauchen	34
4.2.2 Häufigkeit des Merkmals Hypertonie.....	36
4.2.3 Häufigkeit des Merkmals Adipositas	37
4.2.4 Häufigkeit von ACE-Polymorphismen	39
5. ZUSAMMENFASSUNG.....	42
6. ANHANG.....	47
6.1. Abkürzungsverzeichnis	47
6.2. Literaturverzeichnis.....	50
7. DANKSAGUNG UND WIDMUNG	61

1. EINLEITUNG

1.1. Epidemiologie, Diagnostik und Ätiopathogenese depressiver Störungen

Depressive Störungen gehören unter den psychischen Störungen zu den häufigsten Erkrankungen. Die unipolare Depression liegt laut WHO-Statistik an der Spitze aller Erkrankungen, die im Verlauf zu einer psychosozialen Behinderung führen, v.a. in Bezug auf den Zeitraum, der mit Behinderung verbrachten Lebensjahre (Mathers et al., 2002). Die Lebenszeitprävalenz der Depression wird in der deutschen Bevölkerung mit 10 bis 20% angegeben, d.h. „etwa jeder Fünfte erkrankt im Laufe seines Lebens an einer Depression“ (Bondy, 2004). Frauen erkranken dabei etwa doppelt so häufig an einer depressiven Störung als Männer (Sullivan et al., 2000).

Die Diagnose einer Depression wird klinisch mit Hilfe des erhobenen psychopathologischen Befundes sowie der gezielten Anamnese deskriptiv gestellt. Hierbei werden leichte, mittelschwere und schwere depressive Störungen und im Verlauf einzelne oder rezidivierende Krankheitsphasen unterschieden. Die Phasen können lediglich unipolar oder im Rahmen einer bipolaren affektiven Störung auftreten. Hauptkriterien der International Classification of Disorders 10th Edition (ICD-10) bzw. des Diagnostic and Statistical Manual (DSM IV und DSM V) für eine depressive Störung sind niedergedrückte Stimmung, Minderung des Freudeempfindens, Interessens- und Antriebsminderung. Sind mindestens zwei dieser Hauptkriterien an den meisten Tagen von zwei Wochen vorhanden, liegt eine Depression vor. Andere Symptome sind Konzentrations- und Aufmerksamkeitsstörungen sowie Schlafstörungen, Minderung von Appetit und Libido, Ängste, Schuldgefühle bis hin zu wahnhaftem Erleben (für Depressionen typisch sind synthyme Wahnhalte wie etwa Verarmungs-, Versündigungs- oder nihilistischer Wahn). Bei schweren Depressionen sind Gedanken an den Tod häufig, denen Suizidpläne oder –handlungen folgen können. Schwere Depressionen können auch mit Mutismus, Stupor oder einer Katatonie einhergehen.

Die Diagnose einer depressiven Störung kann operationalisiert mit dem Strukturierten Klinischen Interview für Achse I nach DSM IV bzw. DSM V (SKID-I) gestellt werden (Wittchen et al., 1997). Für die Beurteilung des Verlaufs während der Behandlung gibt es Skalen, die zum einen vom Untersucher als Fremdbeurteilung erhoben werden und zum anderen den Patienten als Selbstbeurteilung befragen. Zur Beurteilung des Schweregrades der Depression wurden in der vorliegenden Studie zur Fremdbeurteilung die Hamilton–

Depressions-Skala (HAM-D; Hamilton, 1967) und die Montgomery-Asberg-Depressions-Skala (MADRS; Montgomery et al., 1979) benutzt. Zur Selbstbeurteilung wurde das Beck-Depressions-Inventar eingesetzt (BDI; Beck et al., 1961). Selbstbeurteilungsskalen für die Primärpersönlichkeit sind beispielsweise das hier eingesetzte Minnesota multiphasic personality Inventory-2 (MMPI-2; Hathaway et al., 2000) und das Temperament and Character Inventory (TCI; Cloninger, 1994).

Ätiologisch sind depressive Störungen multifaktoriell bedingt. Einerseits kann zur Erklärung der Entwicklung einer Depression das Vulnerabilitäts-Stress-Modell herangezogen werden. Es spielen dabei psychologische und soziale Faktoren, wie insbesondere sogenannte „stressfull life events“, d.h. kritische Lebensereignisse, und die psychische Verfassung eines Menschen, bei der Entstehung einer manifesten depressiven Episode eine wichtige Rolle (Kendler et al., 1995). Das aus verhaltenstherapeutischem Ansatz stammende Vulnerabilitäts-Stress-Modell wurde ursprünglich für den Bereich der Schizophrenie entwickelt (Nuechterlein et al., 1984), ist aber heute ein allgemein anerkanntes Erklärungsmodell für viele psychischen Erkrankungen – so auch für depressive Störungen (Schoevers et al., 2000). Dabei geht man davon aus, dass die Erkrankung nur dann ausbricht, wenn zwei auslösende Faktoren in ausreichend starker Ausprägung zusammenkommen und die Manifestationsgrenze bzw. Belastbarkeit überschritten wird. Es ist die anlagebedingte von der lebensgeschichtlich erworbenen Vulnerabilität, die individuell sehr unterschiedlich ist, zu unterscheiden. Erstens kommt Faktoren wie dem sozialen Umfeld und den Bewältigungsstrategien eine bedeutende Rolle zu. Zweitens sind Stressfaktoren zu berücksichtigen, wie belastende Lebenssituationen und Umweltfaktoren, welche die Erkrankung dann auslösen können (Kendler et al., 1995).

Andererseits besteht eine genetische Disposition, mit der Kinder eines an einer unipolaren Depression leidenden Elternteils im Vergleich zur allgemeinen Bevölkerung ein höheres Risiko haben, ebenfalls an einer depressiven Störung zu erkranken. Dies konnte auch noch für die dritte Generation, die Enkelkinder, gezeigt werden (Weissman et al., 2005). In verschiedenen Adoptions- und Zwillingsstudien konnte der hohe Stellenwert des genetischen Einflusses auf das Erkrankungsrisiko gezeigt werden (Sullivan et al., 2000). Die genetische Vulnerabilität lässt sich nicht auf ein einziges oder mehrere spezifische Genloci zurückführen, vielmehr gibt es mehrere nicht vollständig geklärte Hypothesen über das Zusammenwirken verschiedener Kandidatengene. Denkbar ist beispielsweise, dass ein Schwellenwert erreicht werden muss, eine bestimmte Anzahl von Genen erforderlich ist, um eine Depression mit auszulösen.

Eine andere Überlegung ist, dass die genetische Heterogenität, also eine bestimmte Kombination verschiedener prädisponierender Gene bei unterschiedlichen Individuen zur Ausprägung eines depressiven Syndroms führt. Durch die Komplexität der kombiniert vorliegenden Mechanismen gibt es keine direkte Beziehung zwischen Genotyp und Phänotyp. Vielmehr kann ein bestimmter Genotyp, je nach Wechselwirkungen mit anderen Genen, also unterschiedlichen Persönlichkeitsstrukturen oder Umweltfaktoren verschiedene Phänotypen hervorbringen. Umgekehrt können auch unterschiedliche Genotypen zum gleichen Phänotyp führen (Zill et al., 2003).

Neben genetisch bedingten pathophysiologischen Faktoren wie dem Nervenzellwachstumsfaktor (brain-derived neurotrophic factor, BDNF; (Duman et al., 1997) oder messbaren morphologischen Veränderungen, wie z.B. der Reduktion hippokampaler Volumina (Frodl et al., 2002), gehört auch eine Überfunktion des Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Systems zu den Befunden, die beim Vorliegen einer depressiven Erkrankung, messbar sind. (Holsboer, 2000). Die biologische Komponente führt im Zusammenspiel zur Hypothese des sogenannten Katecholaminmangels (Burke et al., 1995). Dabei wird pathophysiologisch ein Defizit der Neurotransmitter Serotonin und Noradrenalin im zentralen Nervensystem bei der Reizübertragung im synaptischen Spalt angenommen. Diese Hypothese wird insbesondere durch die molekularbiologische Wirkungsweise der verschiedenen antidepressiv wirksamen Pharmaka gestützt. Alle Antidepressiva erhöhen auf unterschiedliche Weise die Konzentration dieser Neurotransmitter im synaptischen Spalt, indem sie entweder die Wiederaufnahme an der präsynaptischen Membran hemmen oder den Abbau im synaptischen Spalt verhindern (Stahl, 1998).

Zusammenfassend kann man sagen, dass die Depression eine komplexe Erkrankung darstellt, deren Ätiopathogenese weder nur auf biologische, z.B. endokrine oder genetische, noch psychosoziale Bedingungen allein zurückzuführen ist. Es handelt sich um ein Zusammenspiel multipler Ursachen (Baghai et al., 2009).

1.2. Komorbidität von depressiven Störungen und körperlichen Erkrankungen

Depressive Störungen gehen häufig mit zahlreichen körperlichen Symptomen einher. Es wird das sogenannte körperliche Syndrom innerhalb der Symptomatik einer Depression unterschieden. Hierzu gehören deutliche Minderung von Appetit und Libido, Gewichtsverlust, Morgentief etc. Häufig werden deshalb vor der Diagnosestellung einer Depression Fachärzte

unterschiedlichster Disziplinen aufgesucht. Es können Symptome wie Nervosität, innere Unruhe, Reizbarkeit, Schlaflosigkeit, verminderte Leistungsfähigkeit und besonders häufig Kreislaufbeschwerden (z.B. Arrhythmien, Schwindel oder Herzschmerzen) auftreten (Bondy, 2004). Umgekehrt sind auch viele, besonders chronische körperliche Erkrankungen mit depressiven Störungen assoziiert, da diese eine Umstellung der Lebensgewohnheiten erfordern und dauerhafte Belastungsfaktoren darstellen.

Es hat sich gezeigt, dass zwischen seelischen Störungen und Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems eine besondere Beziehung besteht. In vielen Studien konnte gezeigt werden, dass bei keiner anderen körperlichen Erkrankung der Einfluss psychischer Faktoren wie Angst und depressive Verstimmung auf Entstehung, Verlauf und Mortalität so hoch ist, wie bei der koronaren Herzerkrankung und beim Herzinfarkt (Ford et al., 1998; Lichtman et al., 2008; Roose et al., 1998; Rugulies, 2002). Es ist anerkannt, dass der Depression eine ähnliche Bedeutung als unabhängiger Risikofaktor für Herz-Kreislauf-Erkrankungen zukommt wie den klassischen Risikofaktoren (Rauchen, Adipositas, Hypercholesterinämie, arterielle Hypertonie und Diabetes mellitus). So haben Patienten, die an einer depressiven Störung leiden, zu dem negativen Einfluss, den die Depression auf die Verhaltensweisen (z.B. ungesunde Ernährung, häufigerer Alkohol- und Nikotinkonsum, Bewegungsmangel) ausübt, zusätzlich ein erhöhtes Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen (Bondy, 2004; Carney et al., 2002; Eich et al., 2007).

„Zwischen diesen beiden Erkrankungen besteht eine unheilvolle Allianz: Koronare Herzerkrankungen steigern das Risiko für Depressionen; Depressionen verschlechtern umgekehrt die Prognose bei koronaren Herzerkrankungen. Eine Schlüsselrolle kommt dabei wahrscheinlich dem Gen für das Angiotensin-Converting-Enzym (ACE-Gen) zu. ACE spielt nicht nur im Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) bei der Blutdruckregulation eine Rolle, sondern beeinflusst auch die Ausschüttung von Hormonen der Hypophyse wie Adrenocorticotropin (ACTH). ACTH gehört zu einem körpereigenen Stressregulationssystem, der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (Hypothalamic-pituitary-adrenocortical-axis; HPA-Achse). Eine Fehlregulation dieser biologischen Signalkaskade trägt auch wesentlich zur Entstehung und Aufrechterhaltung depressiver Störungen bei. Zusammengefasst ist das ACE-Gen nicht nur, wie seit langem bekannt, ein Kandidatengen für kardiovaskuläre Erkrankungen, sondern auch für depressive Störungen“ (Baghai et al., 2007).

Eine Brücke zwischen depressiven Störungen und Herzkreislaferkrankungen bildet das ACE-Gen also über die Aktivierung des RAAS und der HPA-Achse wie im weiteren genauer dargestellt.

1.3. Zusammenhang zwischen dem Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) und kardiovaskulären Erkrankungen und depressiven Störungen

Das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) hat eine bedeutende Funktion bei der Regulation des Blutdrucks sowie des Wasser- und Elektrolythaushaltes. Das hierbei gebildete Angiotensin II (AT II) wirkt stark vasokonstriktorisch und stimuliert zusätzlich die Freisetzung von Vasopressin (Antidiuretisches Hormon; ADH) aus der Neurohypophyse (dem Hypophysenhinterlappen; HHL). ADH wirkt ebenfalls vasopressorisch und zudem antidiuretisch. Außerdem führt es zu einer vermehrten Bildung von Aldosteron, das eine vermehrte Reabsorption von Natrium mit seinem Lösungswasser und gleichzeitig eine vermehrte Kaliumausscheidung bewirkt. ACE hat zudem eine inaktivierende Eigenschaft auf vasodilatierende Faktoren, wie z.B. das Bradykinin. Diese Faktoren führen in ihrem Zusammenspiel zu einer Erhöhung des Blutdrucks (Baghai et al., 2009).

Nach derzeitigem Wissensstand sind AT II bzw. das RAAS an der Entstehung kardiovaskulärer Erkrankungen auf unterschiedliche Weise beteiligt. Ein erhebliches Risiko für die Entwicklung kardiovaskulärer Erkrankungen, wie die Entstehung von Herzhypertrophie und Herzinsuffizienz, stellt die arterielle Hypertonie dar (Lewington et al., 2002; Lorell et al., 2000). Neben zahlreichen Pathomechanismen zur Entstehung der essentiellen Hypertonie, welche die häufigste Form der Hypertonie darstellt, ist maßgeblich eine sowohl zirkulatorische als auch lokale Aktivitätssteigerung des RAAS (Bader et al., 1992). Hierbei wird das RAAS ohne ausgleichende Hypotonie oder Volumenmangel aktiviert. Dies wird auch durch die Wirksamkeit einer erheblichen Blutdrucksenkung mittels einer Monotherapie mit ACE-Inhibitoren bei Patienten mit Hypertonie deutlich (Materson et al., 1994). Umgekehrt zeigt sich im Tierversuch mit Mäusen, denen das Gen für Angiotensinogen, ACE oder AT II fehlt, dass diese einen signifikant niedrigeren Blutdruck aufweisen als Tiere einer Kontrollgruppe, in der die Gene vorhanden waren (Bernstein et al., 2005).

Biologische Hauptmerkmale der hypertensiven Herzerkrankung sind Hypertrophie der Kardiomyozyten, perivaskuläre und interstitielle Fibrosierung sowie entzündliche Infiltrate. Bei arterieller Hypertonie hypertrophieren Kardiomyozyten zum einen durch die direkte

Stimulation biomechanischer Rezeptoren. Zum anderen durch entweder intrazellulär direkt aktivierte oder durch Sekretion von Hormonen, Zytokinen oder Wachstumsfaktoren vermittelte Signaltransduktionswege. Weitere pathologische Korrelate als Resultat der Stimulation der Signaltransduktion sind Veränderungen des Genexpressionsprofils und die vermehrte Synthese kontraktile Proteine (Heineke et al., 2006). In verschiedenen Studien konnte gezeigt werden, dass AT II auch direkt an der Regulation für die Expression von Wachstumsfaktoren, Zytokinen und Chemokinen beteiligt ist und somit für Vorgänge wie Wachstum, Apoptose, Fibrose und Inflammation mit verantwortlich ist. AT II ist, über Adhäsionsmoleküle, Chemokine und Zytokine vermittelt, ein potenter proinflammatorischer Wirkstoff, der die Antworten von Immun- und Entzündungszellen wie Chemotaxis, Proliferation und die Differenzierung von Monozyten zu Makrophagen moduliert. Weiter wird durch AT-II eine Adhäsion von Monozyten und neutrophilen Granulozyten am Endothel induziert (Ruiz-Ortega et al., 2001b).

Die Präsenz inflammatorischer Mediatoren im arteriellen Gefäßsystem wird wegen der daraus resultierenden endothelialen Dysfunktion in Zusammenhang mit Gefäßerkrankungen einschließlich Atherosklerose und arterieller Hypertonie gebracht (Ross, 1999). In vivo bewirken Infusionen von AT II Zellproliferation, Apoptose oder die gesteigerte Bildung von Extrazellulärsubstanz (Kim et al., 2000). Es moduliert die Synthese sowie den Abbau von Extrazellulärmatrix (Mezzano et al., 2001). AT II stellt somit einen Wachstumsfaktor, welcher Hyperplasie oder Hypertrophie bewirken kann, dar (Suzuki et al., 2003). Einerseits vermittelt AT II über die Expression des transformierenden Wachstumsfaktors β (transforming growth factor β ; TGF- β) die Produktion von Extrazellulärsubstanz (Mezzano et al., 2001). Andererseits stimuliert es den Wachstumsfaktor des Bindegewebes (connective tissue growth factor; CTGF), ein profibrinogen wirksames Zytokin, welches bei der TGF β vermittelten Fibrose ebenfalls von Bedeutung ist (Gupta et al., 2000). Es wurde berichtet, dass CTGF in atherosklerotischen Plaques beim Menschen überexprimiert wird (Oemar et al., 1997) und bei AT II vermittelter Hypertonie zum anderen die CTGF- Produktion in der Aorta erhöht ist (Ruiz-Ortega et al., 2001a). In Endothelzellen induziert AT II Apoptose. Dies könnte ebenfalls Einfluss auf die Anlagerung von Thrombozyten und Entzündungszellen haben und somit einen weiteren potentiellen Mechanismus für die Entstehung von Atherosklerose darstellen (Dimmeler et al., 1997).

Es konnte gezeigt werden, dass AT II unter pathophysiologischen Bedingungen einen Einfluss auf das Expressionsmuster von Zell-zu-Zell-Verbindungen (sogenannten „gap

junctions“), insbesondere in Bezug auf das Remodeling nach akutem Koronarsyndrom hat (Aartsen et al., 2002). So gehen bei kardialen Erkrankungen die Veränderungen der gap junctions mit der Entstehung von Arrhythmien einher, da keine reibungslose Kopplung von den Zell-zu-Zell-Verbindungen, die entscheidend für die Funktion vieler Gewebe ist, mehr gewährleistet ist (Dhein et al., 2001). Diese Befunde zeigen in ihrer Gesamtheit deutlich einen Zusammenhang zwischen dem aktivierten RAAS als wesentlichem Pathomechanismus bei der Entstehung der Hypertonie und anderen kardiovaskulären Erkrankungen basierend auf den unterschiedlichen Veränderungen der Gefäßwände.

Ein Zusammenhang zwischen dem RAAS und affektiven Störungen wird auch postuliert, da bei der Einnahme von ACE-Hemmern als antihypertensive Therapie bei einigen Patienten eine Veränderung der Stimmungslage beobachtet werden kann. Ein Beispiel hierfür ist eine zu beobachtende gehobene Stimmungslage bei depressiven Patienten nach Einnahme von Captopril (Zubenko et al., 1984; Baghai et al., 2009). Umgekehrt werden, wie bereits erwähnt, bei depressiven Patienten auch gehäuft kardiovaskuläre Erkrankungen gefunden (Nemeroff et al., 2000). Weitere Hinweise für einen in diesem Zusammenhang verantwortlichen Einfluss des RAAS bei depressiven Patienten liefert eine post-mortem-Untersuchung an affektiv erkrankten Patienten, bei der sich eine erhöhte ACE-Konzentration in Hirnregionen ohne spezifischen AT II- Rezeptor finden ließ (Arinami et al., 1996; Baghai et al., 2009).

Es konnte gezeigt werden, dass bei depressiven Patienten eine erhöhte Aktivität des RAAS, und ein damit einhergehender Hypercortisolismus, vorliegt (Maes et al., 1998). Die erhöhte Konzentration von Cortisol ist auf die Regulationswege zwischen dem RAAS und dem Hypophysen-Nebennierenrinden-System (HPA-Achse) zurückzuführen. So ist ACTH, das über das RAAS reguliert wird, ein gemeinsamer Stimulus für Cortisol und Aldosteron (Whitworth et al., 1985) und AT II hat eine stimulierende Wirkung sowohl auf Vasopressin als auch auf CRH (Ganong, 1993). Bei einer physiologischen Stressreaktion beispielsweise werden beide Systeme aktiviert. Verschiedene Studien zeigen einen Hinweis darauf, dass es auch einen direkten regulativen Zusammenhang zwischen den beiden Stressregulationssystemen selbst gibt. So wird die CRH-Produktion, einerseits direkt über AT-II und andererseits indirekt über Katecholamine vermittelt, stimuliert. (Ganong, 1993; Jezova et al., 1998). Außerdem wirkt es direkt stimulierend auf die ACTH-Sekretion und inhibierend auf die Sekretion von Cortisol selbst. ACTH seinerseits erhöht den Einfluss von Aldosteron akut; die Sekretion von Aldosteron wird demgegenüber chronisch inhibiert (Baghai et al., 2009).

Diese erhöhten Cortisolspiegel während einer akuten Depression werden nach Remission der Symptomatik nicht mehr gefunden, sie korrelieren also direkt mit der Depression (Steiger et al., 1989). Auch wurden bei Patienten mit einer akuten Depression erhöhte Spiegel von ACTH, Aldosteron und Glucokortikoiden in Blut und Gewebe festgestellt und zeigten in mehreren Studien einen Einfluss auf Störungen des Schlaf-Wach-Rhythmus. Schlafstörungen wiederum sind typische Symptome einer depressiven Störung (Carroll et al., 1976; Casper et al., 1988; Charloux et al., 1999; Roy, 1988). Üblicherweise korrelieren die nächtlichen Schwankungen der Plasma-Renin-Aktivität (PRA) exakt mit den non-REM und REM-Schlaf-Phasen. Steigt der Plasma-Renin-Spiegel überwiegt der non-REM-Schlaf, sinkt der Renin-Spiegel im Plasma kommt es zum REM-Schlaf. Bei Patienten mit akuter Depression kommt es aufgrund einer Verlagerung des Verhältnisses von growth-hormon-releasing-hormon (GHRH) zu CRH (GHRH/CRH-Ratio) zu einer signifikanten Abnahme der non-REM-Schlaf-Phasen korrelierend mit der Abnahme der kognitiven Leistungsfähigkeit (Antonijevic et al., 2000). Zum anderen werden REM-Schlafphasen durch wache Phasen ersetzt (Brandenberger et al., 1994).

Der pathophysiologische Hypercortisolismus steht außerdem in Zusammenhang mit der veränderten Funktion des Mineralocorticoidrezeptors (MR). Eine Dysregulation der Balance zwischen dem Mineralocorticoidrezeptor (MR) und dem Glucocorticoidrezeptor (GR) bringt Neurone in einen vulnerablen Status mit der Konsequenz einer Stressantwort und einem erhöhten Erkrankungsrisiko für Individuen, die genetisch für Depressionen disponiert sind. MR und GR kommen in hippokampalen Neuronen des limbischen Systems vor und beeinflussen Stressreaktionen. Die Aktivierung des Hippokampus über MR und GR steuert wiederum das Verhalten. Dieses System ist verantwortlich für Erregbarkeit und Informationsverarbeitung. Die Art und Weise der Regulation durch die HPA-Achse und damit die Regulation des MR/GR-Gleichgewichts ist genetisch festgelegt, kann aber durch frühe Lebenserfahrungen, eingeschlossen der Mutter-Kind-Interaktionen auch geformt werden (De Kloet et al., 1998). Patienten mit Depression zeigen eine hohe Aktivität im MR-System, gepaart mit einer verminderten Sensitivität für GR-Agonisten, was für eine Imbalance im MR/GR Verhältnis spricht. Dies könnte Bedeutung für die Veränderungen von Serotoninrezeptoren im Gehirn haben, die man bei Patienten mit depressiven Störungen gefunden hat (Young et al., 2003).

Des Weiteren hat Aldosteron eine steigernde Wirkung auf den Magnesiumhaushalt (Charlton et al., 1989). Magnesium ist bei depressiven Patienten erhöht und korreliert mit der Stärke der

Ausprägung der Erkrankung, so ist es v.a. bei mittelschwerer und schwerer Depression erhöht. Diese Hypermagnesiämie trägt bei depressiven Patienten zur Antriebsminderung bei (Widmer et al., 1995). Neuere Studien beschrieben aktuell eine physiologische Aldosteron-Konzentration, welche unangemessen niedrig übermittelt in Relation zu der erhöhten Plasma-Renin-Aktivität ist. Mögliche Veränderungen im RAAS- und HPA-System bei Depression zeigen sich in der signifikanten Erhöhung der Aldosteronsekretion nach Gabe von Dexamethason (ein Agonist an Glucocorticoidrezeptoren) im Gegensatz zu einer eher niedrigen Freisetzung von Aldosteron bei Patienten mit Depression (Holsboer et al., 1982). Dies könnte einen Hinweis auf eine stärkere Kopplung von Aldosteron und ACTH bei depressiven Patienten aufzeigen (Murck et al., 2003).

Zusammenfassend ist festzustellen, dass das RAAS eine Beteiligung bei affektiven Erkrankungen erkennen lässt. Hyperaldosteronismus könnte sogar ein sensitiver Marker für Depressionen sein (Murck et al., 2003). Es scheint ein Polymorphismus des Angiotensin-Converting-Enzym-Gens, der unten ausführlicher dargestellt ist, mit der Veränderung der HPA-Achse bei Patienten mit Depression in Zusammenhang zu stehen (Baghai et al., 2002).

1.4. Genetische Polymorphismen des Angiotensin-Converting-Enzym-Gens (ACE-Gens)

Es gibt verschiedene, zum Teil sehr widersprüchliche, Studien über den Zusammenhang von Polymorphismen des ACE-Gens und kardiovaskulären Erkrankungen sowie affektiven Störungen. Bestimmte Polymorphismen könnten auch als ein Bindungsglied zwischen beiden Erkrankungen, die wie bereits beschrieben, überzufällig häufig miteinander vergesellschaftet sind, fungieren.

Am häufigsten untersucht ist der Insertions/Deletions- (I/D-) Polymorphismus des ACE-Gens. Bei der Insertion handelt es sich um eine im Gen zusätzlich vorhandene, bei der Deletion um eine fehlende Sequenz der DNA. Neben dem I/D-Polymorphismus konnten auch einzelne sogenannte single-nucleotid-polymorphisms (SNP) analysiert werden, dabei ist jeweils nur eine einzelne Nukleinbase im Gen verändert. Das ACE-Gen ist mit der Menge an zirkulierendem Enzym assoziiert (Rigat et al., 1990) und ist so auch für die Variabilität der ACE-Titer verantwortlich (Tiret et al., 1992).

Verschiedene Polymorphismen des ACE-Gens (insbesondere die Träger des homozygoten Allels DD des I/D Polymorphismus) sind mit einem erhöhten Risiko für koronare

Herzerkrankungen und anderen kardiovaskulären Erkrankungen assoziiert (Cambien et al., 1992; Li et al., 2007; Raynolds et al., 1993; Schunkert et al., 1994). So zeigt beispielsweise eine Studie an Typ-I-Diabetikern sogar eine signifikante Progression der subklinischen Arteriosklerose bei Trägern des ACE-Polymorphismus (ACE-ID; (Kretowski et al., 2007). Es zeigte sich, dass der Deletions-Polymorphismus des ACE-Gens (DD-Genotyp), der mit einem höheren Level an zirkulierendem ACE verbunden ist, signifikant häufiger bei Patienten mit Myokardinfarkt vorkommt (Cambien et al., 1992).

Ebenso konnten Polymorphismen des ACE-Gens mit dem Auftreten affektiver Störungen assoziiert werden. Hierbei kommt vorwiegend Substanz P (SP), einem Neurotransmitter, der von ACE abgebaut wird, eine Bedeutung zu. Der I/D Polymorphismus des ACE-Gens zeigte eine signifikante Assoziation zu den Werten von Substanz P, die bei Genotyp DD erhöht waren. Das D-Allel kam außerdem bei Patienten mit affektiver Erkrankung signifikant häufiger vor. Die Plasmaspiegel von ACE sind ebenfalls bei Patienten mit depressiven Erkrankungen erhöht, was eigentlich einen niedrigeren SP-Wert vermuten ließe. Eine Erklärung hierfür wäre aber beispielsweise eine erhöhte negative Rückkopplung, d.h. es wird gegenregulatorisch mehr bzw. schneller SP gebildet (Arinami et al., 1996). Diese Ergebnisse zeigen sich auch umgekehrt in der Wirksamkeit von SP-Antagonisten als Antidepressiva, die ähnlich effektiv sind wie SSRI (Kramer et al., 1998; Kramer et al., 2004). Des Weiteren konnte bei depressiven Patienten gezeigt werden, dass die Dysregulation der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse durch den I/D Polymorphismus des ACE-Gens beeinflusst wird (Baghai et al., 2002). Ebenso konnte eine bestimmte Genvariante (SNP rs4291) in der Promotorregion des ACE-Gens als signifikante Einflussgröße für unipolar depressive Erkrankungen bestätigt werden. Das SNP rs4291 ist sowohl für die ACE-Aktivität, als auch für die Hyperaktivität der HPA-Achse verantwortlich. Von daher können diese Polymorphismen auch als gemeinsame genetische Komponente, durch die sich ergebenden pathophysiologischen Mechanismen, für das häufige gemeinsame Auftreten von kardiovaskulären Erkrankungen und unipolaren Depressionen gesehen werden (Baghai et al., 2006).

Eine Verbindung stellen hier Entzündungsmarker dar. Erhöhte CRP-Werte, die bei einer Depression auftreten und nach antidepressiver Therapie sogar deutlich rückläufig sind (O'Brien et al., 2006), korrelieren mit dem kardiovaskulären Risiko (Libby et al., 2002; Ridker et al., 2000). Diese Ergebnisse hinsichtlich des Zusammenhangs zwischen bestimmten

Polymorphismen des ACE-Gens, insbesondere des I/D-Polymorphismus, und kardiovaskulären Erkrankungen (Katsuya et al., 1995) oder depressiven Störungen (Furlong et al., 2000; Pauls et al., 2000) konnten in diesen Studien nicht repliziert werden. Sowohl depressive Störungen als auch kardiovaskuläre Erkrankungen beruhen auf einer multifaktoriellen Genese, die sich aus genetischen Komponenten und Umwelteinflüssen unterschiedlicher Art zusammensetzen. Die genetische Seite hierbei ist polygen, das bedeutet es sind mehrere prädisponierende Gene, die über das ganze Genom verteilt und zusammenwirkend an der Entstehung einer manifesten Erkrankung beteiligt sind. So konnten für koronararterielle Erkrankungen und Myokardinfarkte mehrere zusammenspielende Genloci im ACE-Gen bzw. unterschiedliche Polymorphismen signifikant zugeordnet werden. Bei der Betrachtung eines einzelnen Aspektes solch komplexer Erkrankungen können die Ergebnisse von daher sehr unterschiedlich ausfallen (Araujo et al., 2005; Tsai et al., 2007; Zill et al., 2003).

1.5. Rauchen, Adipositas und Hypertonie als kardiovaskuläre Risikofaktoren hinsichtlich der Framingham-Risikobewertung

Die Erkenntnis, dass das Rauchen ein wesentlicher Risikofaktor für das Entstehen kardiovaskulärer Erkrankungen darstellt, stützt sich u.a. auf die Framingham-Risikobewertung. Diese stellt das Ergebnis der in den USA über mehrere Generationen im Rahmen der Framingham-Studie gesammelten Daten dar, um verschiedenste kardiovaskuläre Risikofaktoren zu detektieren. Es sollte eine Erklärung bezüglich der Ursachen für die hohe Prävalenz und Mortalität von Herz-Kreislauf-Erkrankungen in den USA gefunden werden. Hierbei handelt es sich um eine Longitudinalstudie der Bevölkerung einer Stadt (Framingham), wobei hier v.a. bestimmte Lebensweisen (z.B. Rauchen) und deren Folgen näher betrachtet wurden. Viele Studien stützen sich bis heute auf die Framingham-Risikobewertung. Neben dem Nikotinabusus zählen zu den wichtigsten kardiovaskulären Risikofaktoren Hypertonie, Diabetes mellitus, Hyperlipidämie, Adipositas und Bewegungsmangel, die heute unter dem metabolischen Syndrom zusammengefasst werden (Dawber et al., 1951; Dawber et al., 1957). Rauchen ist eine wesentliche und von anderen Risikofaktoren unabhängige Ursache bei der Entstehung koronarer Herzerkrankungen (KHK).

So hat ein Raucher gegenüber einem Nicht-Raucher ein bis zu 4-fach höheres Risiko an einer KHK zu erkranken (Seltzer, 1989). Der Konsum von Nikotin hat einen erheblichen Einfluss

auf atherosklerotische Erkrankungen; es fanden sich bei Rauchern z.B. höhere Fibrinogen-Werte als bei Nichtrauchern (Kannel et al., 1987). Die Abstinenz ehemaliger Raucher wirkt sich positiv aus. Es wird das Risiko kardiovaskulärer Erkrankungen vermindert und so haben Ex-Raucher längerfristig gesehen eine signifikant bessere Prognose als Raucher (Hubert et al., 1982).

Ein Grund für die Assoziation von Depressionen und kardiovaskulären Erkrankungen kann das veränderte Verhalten bei depressiven Erkrankungen sein, dass das Rauchverhalten als eines der wichtigsten kardiovaskulären Risikofaktoren begünstigt. Es wurde auch eine genetische Disposition für Nikotinabusus gefunden. Zwei genetische Varianten des ACE-Gens konnten mit Rauchverhalten in Zusammenhang gebracht werden. So konnte eine signifikante Assoziation zu Insertions-/Deletions-Polymorphismen gezeigt werden. Hierbei wurde gefunden, dass Träger des homozygoten D-Allels zum einen ein höheres Risiko hatten, Raucher zu sein und im Vergleich zu homo- oder heterozygoten I-Allel-Trägern mehr als doppelt so viel rauchten. Für den SNP rs 4291 zeichnete sich ein gleichartiger Trend ab, der jedoch kein Signifikanzniveau erreichte (Baghai et al., 2008; Chatkin, 2006).

In der Framingham-Studie wurde ebenso die Hypertonie als wesentlicher kardiovaskulärer Risikofaktor sowohl für Herzerkrankungen als auch für arterio-thrombotische Hirninfarkte gefunden. Ausgehend von diesen Ergebnissen wurden Blutdruckgrenzen festgelegt. Eine Hypertonie besteht nach der Framingham-Studie bei Blutdruckwerten von über 140/90 mmHg (Kannel et al., 2008). Hypertonie an sich stellt bereits einen erheblichen Risikofaktor dar, sie tritt aber häufig mit anderen Risikofaktoren gemeinsam auf. So führt v.a. Adipositas zu erhöhten Blutdruckwerten und begünstigt darüber hinaus die Entwicklung einer Insulinresistenz, die zu Diabetes mellitus führen kann (Kannel, 2000).

Hypertonie ist häufig mit Depressionen assoziiert. Somit haben depressive Patienten sowohl ein erhöhtes Risiko für Hypertonie (Hughes et al., 2000) wie auch umgekehrt Patienten mit Hypertonus häufiger depressive Erkrankungen haben (Rabkin et al., 1983). Als Ursachen lassen sich pathophysiologisch die sympathische Übererregung finden, gesteuert über die Hormone Adrenalin und Noradrenalin, die bei Patienten sowohl mit Depressionen als auch mit Hypertonie erhöht gefunden wurden (Jones-Webb et al., 1996; Townsend et al., 1998). So kann einerseits die Depression aufgrund der autonomen Übererregung des Sympathikus eine Folge der Hypertonie sein (Rahn et al., 1999) und andererseits führt die physiologische

Stressreaktion einer Depression zu erhöhten Blutdruckwerten (Maes et al., 1993). Die Veränderung des circadianen Rhythmus, die bei depressiven Erkrankungen vorkommt (z.B. aufgrund von Schlafstörungen), beeinflusst über verschiedene Hormonsysteme (z.B. Cortisol) den Blutdruck (Lederbogen et al., 2003). Für die Beziehung zwischen Hypertension und Depression wird ebenfalls eine genetische Komponente vermutet, was bereits näher ausgeführt wurde (Grewen et al., 2004; Scalco et al., 2005).

Adipositas, bestimmt mit Hilfe des Body Mass Index ($BMI=kg/m^2$), erhöht das Risiko für eine koronare Herzerkrankung (KHE). Es wurde ein direkter Zusammenhang zwischen erhöhtem Körpergewicht und anderen kardiovaskulären Risikofaktoren wie der Hyperlipoproteinämie, der Hypertonie und dem Diabetes mellitus gefunden. Der BMI wurde signifikant linear assoziiert mit dem Blutdruck, den Blutzuckerwerten und der Plasmakonzentration von Cholesterin sowie dessen Verhältnis von HDL zu LDL und VLDL gefunden. Dieser Zusammenhang zeigt, dass dem BMI als Marker der Adipositas erhebliche Bedeutung bei der Entwicklung einer koronaren Herzerkrankung zukommt (Lamon-Fava et al., 1996). Eine Assoziation zwischen BMI und Depression ist schon lange bekannt, allerdings zeigten sich sehr unterschiedliche Ergebnisse. Man konnte bei Patienten mit depressiver Erkrankung sowohl Untergewicht als auch Übergewicht bzw. Fettleibigkeit feststellen. Nach neueren Ergebnissen ist davon auszugehen, dass der grafische Zusammenhang zwischen BMI und Depression sich u-förmig und nicht linear darstellt. Das bedeutet bei Patienten mit schwereren depressiven Verstimmungen zeigt sich entweder ein BMI im Bereich des Untergewichts oder ein BMI im Bereich des Übergewichts bzw. der Adipositas.

Dies ist anhand der Symptomatik einer Depression, in der es sowohl zu einer Hyperphagie mit Zunahme als auch zu Hypophagie mit Abnahme des Körpergewichts kommen kann, nachvollziehbar. Auch kann innere Unruhe zu einer Hyperaktivität oder Antriebslosigkeit und Interessensverlust zu einem Bewegungsmangel führen. Alles dies sind Symptome einer Depression und somit müssen sowohl das Unter- als auch das Übergewicht in die Überlegung mit einbezogen werden (de Wit et al., 2009). Umgekehrt wurde gefunden, dass Patienten mit Adipositas ein erhöhtes Risiko für die Entstehung einer depressiven Erkrankung zeigen (Johnston et al., 2004; Simon et al., 2006).

1.6. Fragestellungen und Hypothese

In der vorliegenden Auswertung wird untersucht, ob sich in der Studienkohorte ein Zusammenhang zwischen kardiovaskulären Risikofaktoren, einschließlich der Framingham-Risikobewertung und den Polymorphismen des ACE-Gens bei Patienten mit akuter depressiver Störung finden lässt. Hinsichtlich der Framingham-Risikobewertung wurden die Risikofaktoren Rauchen, Blutdruck und Körpergewicht (nach dem Body Mass Index; BMI) berücksichtigt. Für die Untersuchung wurde das Design einer Fallkontrollstudie gewählt. Die untersuchte Kohorte gliederte sich in drei Gruppen: Erstens eine Gruppe akut depressiv erkrankter Patienten (DK-Gruppe), zweitens eine nach Alter und Geschlecht gematchte Gruppe von Kontrollprobanden (NK-Gruppe) und drittens wurde eine Gruppe kardiovaskulär erkrankter Patienten (KK-Gruppe) rekrutiert. Einzelne Fragestellungen und Hypothesen waren wie folgt:

Fragestellung 1: Sind bei Patienten mit depressiver Erkrankung, ebenso wie bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen, gehäuft kardiovaskuläre Risikofaktoren zu finden?

Hypothese 1: Bei Patienten mit einer depressiven Erkrankung und bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen sind vermehrt kardiovaskuläre Risikofaktoren (Rauchen, Hypertonie und Adipositas) zu finden.

Fragestellung 2: Sind bei Vorliegen eines bestimmten ACE-Polymorphismus vermehrt kardiovaskuläre Risikofaktoren wie Rauchen, Hypertonie und Adipositas zu finden?

Hypothese 2: Bestimmte ACE-Polymorphismen sind mit einem häufigeren Auftreten von kardiovaskulären Risikofaktoren wie Rauchen, Hypertonie oder Adipositas assoziiert.

Fragestellung 3: Lässt sich in der Interaktion eines bestimmten Polymorphismus des ACE-Gens und der unterschiedlichen Patientengruppen ein Zusammenhang zu kardiovaskulären Risikofaktoren wie Rauchen, Hypertonie und Adipositas finden?

Hypothese 3: Es besteht in der Interaktion eines bestimmten ACE-Polymorphismus und der unterschiedlichen Patientengruppen ein Zusammenhang zu kardiovaskulären Risikofaktoren wie Rauchen, Hypertonie und Adipositas.

Fragestellung 4: Besteht über einen ACE-Polymorphismus eine Erklärung für das gemeinsame Auftreten von depressiven und kardiovaskulären Erkrankungen?

Hypothese 4: Es besteht über einen ACE- Polymorphismus eine direkte Verbindung zum gemeinsamen Auftreten von Depressionen und kardiovaskulären Erkrankungen

2. METHODIK

2.1. Patientenrekrutierung

Es wurden insgesamt 310 Patienten und Probanden in die Studie eingeschlossen. Die erste Gruppe umfasste 100 nicht verwandte Patienten, die wegen einer akuten depressiven Episode in die Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Ludwig-Maximilians-Universität (LMU) München aufgenommen wurden. In die zweite Gruppe wurden 106 nicht verwandte Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen ohne psychische Störungen in der Anamnese eingeschlossen. Die dritte Gruppe umfasste insgesamt 104 gesunde Kontrollprobanden, die weder je eine depressive Episode noch eine kardiovaskuläre Erkrankungen aufwiesen.

Die erste Gruppe der 100 weiblichen und männlichen Patienten wurde im Rahmen einer depressiven Episode studienunabhängig in der Klinik stationär behandelt. Sie wurden nach Einschluss in die Studie zur Beurteilung des Verlaufs wöchentlich psychometrisch untersucht. Hierzu wurden HAM-D17 (Hamilton, 1967) und MADRS (Montgomery, 1979) als Instrumente zur Beurteilung durch den Untersucher und das BDI zur Selbstbeurteilung verwendet. Einschlusskriterien waren eine mittelschwere bis schwere depressive Episode entsprechend einem Gesamtscore der HAM-D von ≥ 18 Punkten. Die Diagnose wurde anhand des Strukturierten klinischen Interviews nach DSM IV für Achse I (SKID I; Wittchen et al., 1997) gestellt. Das Mindestalter betrug 18 Jahre. Es wurden Patienten mit depressiver Episode im Rahmen einer affektiven Störung (ICD-10: F3) oder einer neurotischen, Belastungs- oder somatoformen (ICD-10: F4) eingeschlossen. Weitere Voraussetzungen für den Studieneinschluss waren, dass die Patienten sich freiwillig in Behandlung begeben und sie nach ausführlicher mündlicher und schriftlicher Aufklärung ihr informiertes Einverständnis zur Teilnahme an Studie und Zusatzuntersuchungen schriftlich gegeben hatten. Darüber hinaus erhielten die Patienten studienunabhängig verschiedene

pharmakologische und nicht-pharmakologische antidepressive Therapien einschließlich der üblichen begleitenden psycho- und soziotherapeutischen Begleitmaßnahmen.

Vor dem Einschluss in die Studie fanden ein Routinelaborscreening sowie eine internistische und neurologische körperliche Untersuchung statt, um schwere somatische Erkrankungen auszuschließen. Ausgeschlossen wurden Patienten mit schweren internistischen Erkrankungen oder einer antihypertensiven Therapie, z.B. mit ACE-Hemmern oder Angiotensin-1-Blockern ebenso wie einer Hormonersatztherapie, da solche Therapien die Entzündungsbiomarker beeinflussen. Ebenso führten andere psychiatrische Diagnosen oder Einwilligungsunfähigkeit zum Ausschluss. Aufgrund der Durchführung eines kombinierter Dexamethason – Cortisol releasing hormon – Tests (DEX-CRH-Tests), zur Darstellung einer Dysregulation des HPA-Systems, führten zusätzlich ein Substanzmissbrauch z.B. von Alkohol, Medikamenten oder Drogen innerhalb der letzten 6 Monate zum Studienausschluss. Es wurden ebenfalls Patienten mit Entzugssymptomatik ausgeschlossen. Um eine Beeinflussung des Tests zu vermeiden, waren weitere Ausschlusskriterien eine Vorbehandlung mit Carbamazepin (z.B. Tegretal®) oder Depotneuroleptika.

Der DEX-CRH-Test wird eingesetzt, um die Veränderungen des HPA-Systems bei Patienten mit psychiatrischen Erkrankungen einschätzen zu können. Psychiatrische Patienten mit depressiven, manischen oder schizophrenen Episoden zeigten im Vergleich zu gesunden Probanden signifikant erhöhte Cortisol- und ACTH-Plasmaspiegel nach diesem Suppressions- Provokations-Test mit Dexamethason und CRH. Dieses Phänomen stützt die These, dass psychiatrische Patienten während der akuten Krankheitsphase eine veränderte Glucocorticoid-Rückkopplungsregulation haben. Dieser Test könnte deshalb auch als Verlaufparameter bei psychiatrischen Erkrankungen Anwendung finden.

Die Patienten bzw. Probanden innerhalb der Studie nahmen am Vorabend um 23:00 Uhr Dexamethason 1,5mg oral ein. Der Test wurde am folgenden Tag zwischen 14 Uhr bis maximal 18 Uhr durchgeführt. Zur Bestimmung von ACTH und Cortisol wurden Speichelproben mittels Salivetten benutzt. Hierzu legten sich die Patienten ab 14 Uhr in ein Untersuchungsbett. Es wurde ein peripherer intravenöser Zugang gelegt über den während der ganzen Untersuchung Kochsalzlösung gegeben wurde. Nach einer Ruhephase und basalen Bestimmung von Cortisol und ACTH bekamen sie um 15 Uhr 100µg humanes CRH als Bolus intravenös injiziert. Dies wurde für die Patienten verblindet über den intravenösen Zugang durch einen Infusionsschlauch aus dem Nebenzimmer gegeben. Daraufhin wurden alle 15 Minuten Proben zur Bestimmung des Cortisol- und ACTH-Plasmaspiegels entnommen.

Die Proben können allerdings um den Ablauf zu vereinfachen auf fünf Blutentnahmen (15:00 Uhr, 15:30 Uhr, 15:45 Uhr, 16:00 Uhr und 16:15 Uhr) reduziert werden, ohne dass die Sensitivität des Tests darunter leidet.

Die Sensitivität des DEX/CRH-Tests wird durch die Einteilung der Probanden in unterschiedliche Altersklassen (Alter <35 Jahre, Alter zwischen 35 und 50 Jahre, Alter zwischen 50 und 70 Jahre und Alter >70 Jahre) von 80% auf bis zu 90% gesteigert (Heuser et al., 1994).

Die zweite Gruppe umfasste 106 weibliche und männliche Patienten der Medizinischen Klinik und Poliklinik im Klinikum der LMU (Innenstadt). Sie wurden einmalig untersucht. Einschlusskriterien waren die Diagnose einer koronaren Herzerkrankung und ein Mindestalter von 18 Jahren sowie eine Aufklärung und ihr informiertes Einverständnis mit der Durchführung der Zusatzuntersuchungen, sowie eine studienunabhängig freiwillige stationäre oder ambulante Behandlung. Zum Studienausschluss kam es bei fehlender Einwilligungsfähigkeit, anderen klinisch relevanten internistischen Erkrankungen, einem Abusus von Alkohol, Drogen oder Medikamenten innerhalb der letzten 6 Monate oder einem Alkohol- und/oder Medikamentenentzug.

Die dritte Gruppe der Kontrollprobanden bestand aus 104 Probanden kaukasischer Ethnizität, die ebenfalls an der LMU rekrutiert wurden. Die Probanden wurden nach Alter und Geschlecht gematcht. Sie wurden ebenfalls einmalig untersucht. Sie wurden mittels des SKID I nach DSM-IV für psychiatrische Erkrankungen sowie nach familiärer Vorbelastung für psychiatrische Erkrankungen (SADS, Family History Form) untersucht. Probanden mit psychiatrischen Erkrankungen oder Verwandten ersten Grades, die unter psychiatrischen Störungen litten, wurden von der Studie ausgeschlossen.

Um zusätzlich psychische Auffälligkeiten zu erfassen, wurden in allen Gruppen das Minnesota Multiphasic Inventory-2 (MMPI-2; Hathaway et al., 2000), das Five Factor Inventory (FFI; Mc Crae und Costa, 1987) und das Temperament and Character Inventory (TCI; Cloninger, 1994) verwendet.

Die Ethikkommission der medizinischen Fakultät der LMU prüfte den Studienplan und befand die Untersuchung für ethisch und rechtlich unbedenklich. Alle Patienten wurden erst eingeschlossen, wenn sie Ihr schriftliches informiertes Einverständnis nach mündlicher und schriftlicher Aufklärung gegeben hatten.

2.2. Datenaufbereitung der abhängigen Variablen

Nach Analyse der fehlenden Werte wurde entschieden diese nicht zu ersetzen. Das Ersetzen durch Mittelwerte zeigte sich als nicht valide, da dies eine Verkleinerung der Gruppendifferenzen zur Folge gehabt hätte. Ersetzen durch Regression war nicht möglich, da die möglichen Variablen für Prädiktoren selbst zu viele fehlende Werte hatten. Daher wurden Probanden mit fehlenden Werten in den abhängigen Variablen nicht in die Analyse mit einbezogen, dies führte bei den berechneten ANOVAS zu einem Stichprobenverlust von insgesamt 12% (das heißt von n=299 reduzierte sich die Anzahl der Patienten und Probanden auf n=262). Es wurde auch eine Extremwertanalyse durchgeführt, deren Ergebnis zu keinem Fallausschluss führte. Alle Teilnehmer bei denen auch nur eine Variable (z.B. die Blutdruckwerte) fehlten, wurden ausgeschlossen, um später eine multivariate Varianzanalyse durchführen zu können. Das bedeutete die herangezogenen Probanden- bzw. Patientengruppen waren bei den unterschiedlichen abhängigen Variablen jeweils identisch.

Für die Berechnungen wurden als unabhängige Variable zum einen die Probandengruppen der depressiv erkrankten Patienten (DK), der Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen (KK) und die Kontrollgruppe (NK) und zum anderen die ACE-Polymorphismen (Deletion/Deletion(Del/Del), Deletion/Insertion (Del/Ins) und Insertion/Insertion (Ins/Ins)) herangezogen. Als abhängige Maße galten der Framinghamindex Rauchen (FRA 6), der Framinghamindex Blutdruck (FRA 4) und der Body-Mass-Index ($BMI=kg/m^2$).

Bei FRA 6 handelte es sich um aktuelle Raucher versus aktuelle Nichtraucher, dabei erhielten Nichtraucher die Zahl 0 und Raucher die Zahl 2.

Bei FRA 4 galt: ein Blutdruck ab 140/90 mmHg wurde als Hypertonie bezeichnet, darunter liegende Werte galten als normoton. Ein Blutdruck von $<120/80$ mmHg lag unter dem Normwert und erhielt bei FRA 4 die Zahl -3; ein Blutdruck von $\geq 120/80$ mmHg, aber $<140/90$ mmHg war ein normotoner Blutdruck und erhielt die Ziffer 0. Bei einem Blutdruck $\geq 140/90$ mmHg, aber $<160/100$ mmHg spricht man von Hypertonie (Bluthochdruck) und Patienten mit diesen Werten erhielten bei dieser Berechnung die Zahl 2; war der hypertone Blutdruck $>160/100$ mmHg erhielt er die Zahl 3.

Der BMI berechnet sich aus der Formel: Körpergewicht in kg/Körpergröße in m^2 . Ein BMI von 18,5 bis $25kg/m^2$ ist das Normalgewicht bei erwachsenen Personen, bei einem BMI unter $18,5kg/m^2$ spricht man von Untergewicht, dabei wird zwischen leichtem (BMI: 17-

18,5kg/m²), mässigem (BMI: 16-17kg/m²) und schwerem Untergewicht (BMI<16kg/m²) unterschieden. Von Übergewicht (sogenannter Präadipositas) spricht man bei einem BMI zwischen 25-30kg/m². Adipositas beginnt bei einem BMI >30kg/m², dabei unterscheidet man Grad I (BMI: 30-35kg/m²), Grad II (BMI: 35-40kg/m²) und Grad III (BMI >40kg/m²).

2.3. Analyse der Kontrollvariablen Alter und Geschlecht

Die Variable Geschlecht verteilte sich nicht signifikant unterschiedlich über die verschiedenen Genotypen (siehe Tabelle 1). Die Variable Alter verteilte sich ebenfalls nicht signifikant unterschiedlich über die verschiedenen Genotypen (siehe Tabelle 1).

Tabelle 1

Demographische Charakterisierung nach Geschlecht und Alter der Patientenstichprobe in Bezug auf die verschiedenen Genotypen des ACE-I/D-Polymorphismus

	ACE Genotypen			χ^2 , ANOVA	
	I/I	I/D	D/D	χ^2 , F	P
N	56	140	66		
Geschlecht (männlich/weiblich)	28/28	81/59	36/30	1,02	N.S.
Alter (Mittelwert±SD)	59,9±14,7	56,7±15,5	54,5±14,7	1,90	N.S.
Spannweite	21-80	21-83	19-81		

Abkürzungen: I=Insertion, D=Deletion, SD=Standard Deviation = Standardabweichung; χ^2 (Pearson) für Geschlecht, F(ANOVA) für Alter, darunter versteht man die Analyse der Unterschiede innerhalb und zwischen verschiedenen Gruppen. Das bedeutet in diesem Fall der Varianzanalyse, dass kein signifikanter Unterschied im Alter zwischen den verschiedenen Gruppen der ACE- Genotypen besteht.

Die Variable Geschlecht verteilte sich signifikant unterschiedlich über die verschiedenen Patientengruppen (siehe Tabelle 2). In der Analyse der drei Patientengruppen zeigte sich, dass relativ auf die Untergruppengröße mit 66% die meisten Frauen bei den an Depression erkrankten Personen zu finden war. In der Kontrollgruppe fand sich eine annähernd ausgeglichene Geschlechterverteilung (Frauen 54%). In der Gruppe der Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen waren deutlich mehr männliche Patienten zu finden (Frauen 20%).

Die Variable Alter verteilte sich ebenfalls signifikant unterschiedlich über die verschiedenen Patientengruppen (siehe Tabelle 2). In der Analyse der drei Patientengruppen zeigte sich, dass die Patienten mit depressiver Erkrankung durchschnittlich jünger waren (Mittelwert ± Standardabweichung; 46,1±15,4 Jahre). In der Kontrollgruppe war die Verteilung des Alters annähernd ausgeglichen (Mittelwert ± Standardabweichung; 54,4±14,5 Jahre). Ein älteres

Patientengut fand sich in der Gruppe der kardiovaskulär erkrankten Personen (Mittelwert \pm Standardabweichung; 67,1 \pm 7,5 Jahre).

Tabelle 2

Demographische Charakterisierung nach Geschlecht und Alter der Stichprobe in Bezug auf die verschiedenen Patientengruppen

	Patientengruppen			χ^2 , ANOVA	
	DK	KK	NK	χ^2 , F	P
N	68	95	99		
Geschlecht (männlich/weiblich)	23/45	76/19	46/53	39,27	< 0,001
Alter (Mittelwert \pm SD)	46,1 \pm 15,4	67,1 \pm 7,5	54,4 \pm 14,5	57,00	< 0,001
Spannweite	21-76	49-83	19-80		

Zusammenfassend waren die Variablen Alter und Geschlecht über die Patientengruppen signifikant unterschiedlich verteilt. Daher wurden diese bei den folgenden Analysen als Kontrollvariablen benutzt.

2.4. Genotypisierung der I/D-Polymorphismen des ACE-Gens

Den Patienten wurde eine Blutprobe abgenommen, die an das Labor der psychiatrischen Klinik München weitergegeben wurde. Hier wurden DNA-Analysen nicht von mir selbst, sondern von erfahrenen Mitarbeitern durchgeführt. Es wurde mittels eines Qiagen-Kits genomische DNA aus 5ml Vollblut standardisiert isoliert. Die Genotypisierung wurde mit einer PCR- basierten Methode mit Primern durchgeführt, die von Rigat et al. beschrieben wurden (Rigat et al., 1990). Die Standard-PCR wurde in 25 μ l PCR- Pufferlösung (1,5 mM MgCl) durchgeführt. Diese enthielt 50 ng genomische DNA, 200 μ M dNTP, 50 μ M 7-deaza-GTP, 1,25 Einheiten Ampli- Taq Gold DNA- Polymerase (Perkin Elmer), 5% DMSO und 0,4 μ M der Primer für beide Transkriptionsrichtungen. Dieser Untersuchungsaufbau wurde gewählt, um eine Fehlbestimmung heterozygoter Proben zu vermeiden (Shanmugam et al., 1993). Nach einem initialen Schritt der Denaturierung bei 95°C für 10 Minuten wurde eine Standard- PCR durchgeführt. Daran schlossen sich 35 Zyklen der Denaturierung bei 95°C für 40 Sekunden, bei 58°C für 30 Sekunden und eine Extensionsperiode bei 72°C für 1 Minute an. Ein zusätzlicher letzter Schritt wurde bei 72°C für 7 Minuten durchgeführt. Die PCR-Produkte wurden auf 1,5%igem Agarose-Gel getrennt und durch eine Ethidiumbromidfärbung unter UV- Licht sichtbar gemacht. Die Insertion (das I-Allel) bestand aus einem Produkt mit 478 Basenpaaren (bp), die Deletion (das D-Allel) aus 191 bp. Sämtliche Arbeiten im Labor

wurden unter einfachblinden Bedingungen durchgeführt. Alle Labormitarbeiter kannten die Herkunft der DNA-Proben nicht und waren nicht über Diagnosen informiert (Baghai et al., 2006).

2.5. Statistische Analyse

Für Aufbereitung und Berechnung der Daten wurde SPSS Version 13.0 (SPSS Inc. Released 2004. SPSS for Windows, Version 13.0 Chicago, SPSS Inc.) verwendet. Als deskriptive Kennwerte wurden Mittelwerte bzw. Prozentwerte und Standardabweichungen bzw. Spannweiten berechnet. Bei der Analyse von Kontrollvariablen verwendeten wir Chi-Quadrat Tests und univariate Varianzanalysen. Für die Testung der Hypothesen wurden inferenzstatistische Analysen der Gesamtgruppenvergleiche (Haupteffekte und Interaktionen) per univariater Varianz- und Kovarianzanalysen durchgeführt (explorativ auch multivariate Varianzanalysen, Ergebnisse hier nicht berichtet). Für die Post-Hoc Gruppenvergleiche wurden Mittelwertvergleiche per student's t-Test mit Alphakorrektur nach Bonferroni verwendet.

3. ERGEBNISSE

3.1. Der Zusammenhang zwischen den verschiedenen Patientengruppen bzw. der Kontrollgruppe und kardiovaskulären Risikofaktoren

Die Hauptanalyse wurde in drei univariaten Varianzanalysen (3 x 3 Design) mit den Faktoren Patientengruppe (depressive Patienten, DK; Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen, KK; Kontrollgruppe Gesunder, NK) und ACE Polymorphismen (Ins/Ins, Ins/Del, Del/Del) durchgeführt, mit den drei abhängigen Maßen Rauchen (FRA 6), Blutdruck (FRA 4) und BMI.

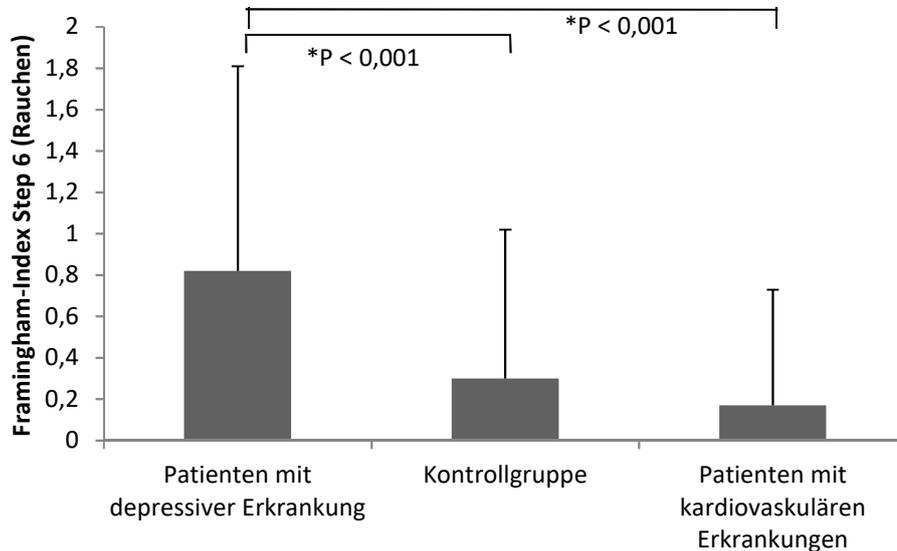
Zuerst wurde der Effekt der verschiedenen Patientengruppen auf die unterschiedlichen kardiovaskulären Risikofaktoren beschrieben.

Der Haupteffekt Patientengruppe wurde für die abhängige Variable Framingham Index Rauchen hoch signifikant ($F(2/253)=11,83$; $P<0,001$). Das bedeutet in jeder Gruppe zeigte sich die Variable Rauchen.

In der näheren Betrachtung der einzelnen Patientengruppen fand sich mit 41% die höchste Anzahl an Rauchern bei den Patienten der DK-Gruppe (Mittelwert \pm Standardabweichung Framingham Index Rauchen, $0,82 \pm 0,99$; d.h. 41% Raucher). Der zweithöchste Wert war bei der NK-Gruppe (Mittelwert \pm Standardabweichung Framingham Index Rauchen, $0,30 \pm 0,72$; d.h. 15% Raucher). Der niedrigste Wert zeigte sich bei der KK-Gruppe (Mittelwert \pm Standardabweichung Framingham Index Rauchen, $0,17 \pm 0,56$; d.h. 8% Raucher). In den Post-Hoc-Tests zeigte sich, dass sich die DK-Gruppe signifikant von der NK-Gruppe (Mittelwertunterschied \pm Standardfehler Framingham Index Rauchen; $0,52 \pm 0,12$; $P < 0,001$), und den Patienten der KK-Gruppe unterschied ($0,66 \pm 0,12$; $P < 0,001$; siehe Abbildung 1). Bei diesen Berechnungen bezieht sich der Framingham Index Rauchen auf die aktuellen Raucher, also diejenigen die zum Zeitpunkt der Datenerhebung bzw. Studieneinschlusses rauchten.

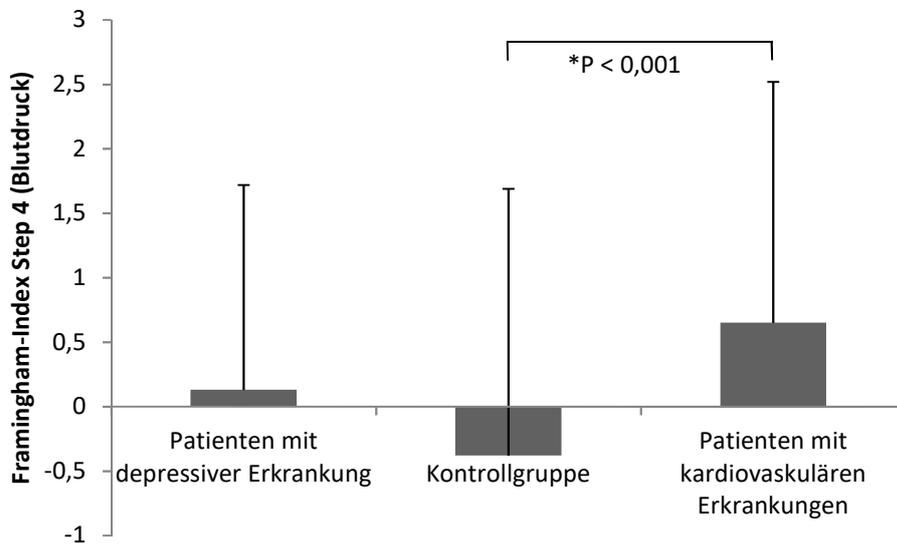
Im Vergleich hierzu wurden die Berechnungen mit der abhängigen Variablen Rauchen noch einmal für die aktuellen und früheren Raucher zusammen vorgenommen. Auch hier fanden sich in jeder Gruppe Raucher. Der Haupteffekt Patientengruppe wurde für die abhängige Variable „Raucher absolut“ signifikant ($F(2/290) = 11,732$; $P < 0,001$). Die höchste Anzahl der Raucher zeigte sich in der KK-Gruppe (Mittelwert \pm Standardabweichung; $0,82 \pm 0,99$). Annähernd gleich hoch war die Anzahl der Raucher in der DK-Gruppe (Mittelwert \pm Standardabweichung; $0,37 \pm 0,49$) und der NK-Gruppe (Mittelwert \pm Standardabweichung; $0,36 \pm 0,48$). In den Post-Hoc-Tests zeigte sich, dass sich die KK-Gruppe signifikant von der NK-Gruppe (Mittelwertunterschied \pm Standardfehler; $0,29 \pm 0,07$; $P < 0,001$), und der DK-Gruppe (Mittelwertunterschied \pm Standardfehler; $0,27 \pm 0,07$; $P < 0,001$) unterschied. Diesem Ergebnis sollte allerdings im Weiteren keine bedeutendere Aufmerksamkeit zukommen, da es später lediglich dem Vergleich dient. Es wird daher nicht näher dargestellt.

Abbildung 1 Zusammenhang des FRA 6 Rauchen mit der Gruppe depressiver Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe und der Gruppe kardiovaskulär erkrankter Patienten



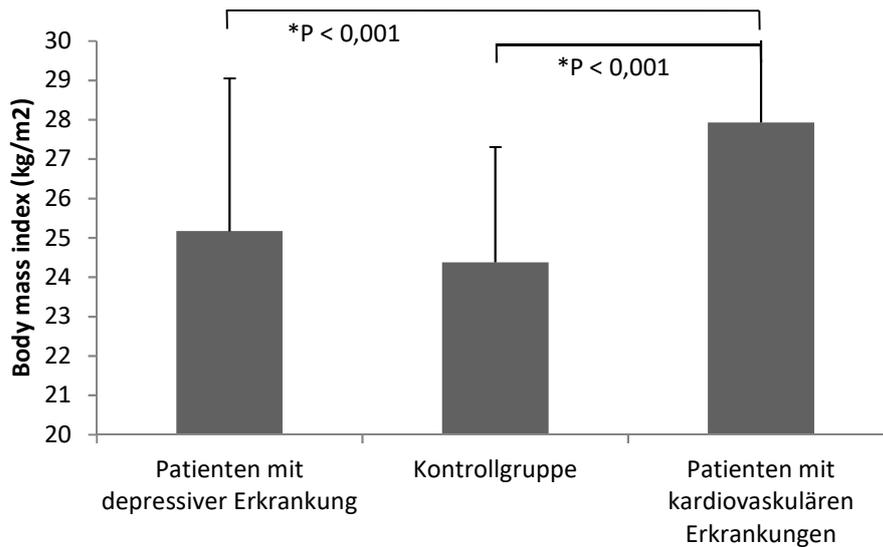
Der Haupteffekt Patientengruppe wurde für die abhängige Variable Framingham Index Blutdruck signifikant ($F(2/253)=7,617$; $p=0,01$). In der Analyse der drei Gruppen zeigte sich, dass die höchsten Blutdruckwerte in der KK-Gruppe zu finden waren (Mittelwert \pm Standardabweichung; $0,65 \pm 1,87$). Bei der DK-Gruppe gab es ebenfalls mehrere Personen mit hypertonen Blutdruckwerten (Mittelwert \pm Standardabweichung; $0,13 \pm 1,59$). Die meisten normotonen Blutdruckwerte fanden sich in der NK-Gruppe (Mittelwert \pm Standardabweichung; $-0,38 \pm 2,07$). In den Post-Hoc Tests zeigte sich, dass sich die KK-Gruppe signifikant von der NK-Gruppe (Mittelwertunterschied \pm Standardfehler; $-1,04 \pm 0,27$; $P < 0,001$) unterschied. Die anderen Gruppen unterschieden sich nicht signifikant. Die Blutdruckwerte wurden einmalig im Rahmen der Studie erhoben (siehe Abbildung 2).

Abbildung 2 Zusammenhang des Bluthochdruck (FRA4) und der Gruppe der Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen im Vergleich zur Kontrollgruppe.



Der Haupteffekt Patientengruppe wurde für die abhängige Variable Body Mass Index (BMI) hoch signifikant ($F(2/253)=24,031$; $P<0,001$). In der genaueren Differenzierung der drei Gruppen zeigten sich die höchsten BMI-Werte in der KK-Gruppe (Mittelwert \pm Standardabweichung; $27,93\pm 4,36$). Der Mittelwert des BMI liegt hier mit fast 28kg/m^2 bei Übergewicht. Die zweithöchsten BMI-Werte erreichte die DK-Gruppe (Mittelwert \pm Standardabweichung; $25,17\pm 3,88$). Die niedrigsten Werte und damit die meisten Normalgewichtigen fanden sich in der NK-Gruppe (Mittelwert \pm Standardabweichung; $24,38\pm 2,93$). In den Post-Hoc-Tests unterschied sich die KK-Gruppe hoch signifikant sowohl von der DK-Gruppe (Mittelwertunterschied \pm Standardfehler; $-2,76\pm 0,59$; $P<0,001$) als auch der NK-Gruppe (Mittelwertunterschied \pm Standardfehler; $3,55\pm 0,54$; $P<0,001$).

Abbildung 3 Zusammenhang des Body Mass Index (BMI= kg/m²) und der Gruppe der kardiovaskulär Erkrankten im Vergleich zur Kontrollgruppe bzw. der Patientengruppe mit depressiver Erkrankung



3.2. Der Zusammenhang zwischen ACE-Polymorphismen und kardiovaskulären Risikofaktoren

Anschließend wird der Effekt der Deletions- bzw. Insertionspolymorphismen auf die unterschiedlichen kardiovaskulären Risikofaktoren beschrieben.

Der Haupteffekt ACE-Polymorphismen wurde für die abhängige Variable Rauchen nicht signifikant ($F(2/253)=0,736$; $P= 0,480$). In der Analyse der drei ACE-Polymorphismen zeigte sich, dass die Gruppe der Del/Del (Mittelwert \pm Standardabweichung; $0,48\pm 0,86$) die höchste Anzahl von Rauchern aufwies. Am zweithäufigsten rauchten die Probanden mit dem ACE-Polymorphismus Ins/Ins (Mittelwert \pm Standardabweichung; $0,39\pm 0,8$). Die wenigsten Raucher waren beim Ins/Del Polymorphismus (Mittelwert \pm Standardabweichung; $0,34\pm 0,76$) zu verzeichnen.

Der Haupteffekt ACE-Polymorphismen wurde für die abhängige Variable Bluthochdruck ebenfalls nicht signifikant ($F(2/253)=1,107$; $P=0,332$). In der einzelnen Betrachtung der drei

ACE-Polymorphismen fanden sich in der Gruppe mit Ins/Ins (Mittelwert \pm Standardabweichung; $0,45 \pm 1,87$) die höchsten Blutdruckwerte. Als nächstes folgten die Blutdruckwerte der Probanden mit Del/Del (; $0,21 \pm 1,72$). Die niedrigsten Blutdruckwerte fanden sich beim Polymorphismus Ins/Del (Mittelwert \pm Standardabweichung; $-0,04 \pm 2,035$).

Der Haupteffekt ACE-Polymorphismen wurde genauso auch für die abhängige Variable BMI nicht signifikant ($F(2/253)=0,783$; $P=0,458$). In der Differenzierung der ACE-Polymorphismen konnte man in der Gruppe der Ins/Ins die höchsten BMI-Werte (Mittelwert \pm Standardabweichung; $26,41 \pm 4,26$) erkennen. Fast ebenso hohe Werte zeigten sich beim Del/Del-Polymorphismus (Mittelwert \pm Standardabweichung; $26,13 \pm 4,71$). Die niedrigsten Werte fanden sich bei den Probanden mit Ins/Del-Polymorphismus (Mittelwert \pm Standardabweichung; $25,53 \pm 3,61$).

Ebenfalls fanden sich bei allen abhängigen Variablen keine signifikanten Interaktionseffekte zwischen den unabhängigen Variablen Patientengruppe und ACE-Polymorphismen und werden daher hier auch nicht detailliert berichtet. Die Ergebnisse der multivariaten Analyse (3 Patientengruppen x 3 ACE Polymorphismen) über alle drei abhängigen Variablen hinweg, zeigten analog, dass der Haupteffekt Patientengruppe Signifikanzniveau erreichte. Der Haupteffekt Polymorphismus und ebenso die Interaktionseffekte erreichten kein Signifikanzniveau.

Die gleiche Hauptanalyse (3 Patientengruppe x 3 ACE Polymorphismen) wurde auch als Kovarianzanalyse mit dem Kovariat Alter und Geschlecht durchgeführt. Alle signifikanten Haupteffekte blieben hier bestehen. Die nicht signifikanten Haupteffekte und Interaktionseffekte zeigten weiterhin kein Signifikanzniveau. Das bedeutet, die Kontrollvariablen waren zwar signifikant unterschiedlich über die Patientengruppen verteilt, hatten aber keinen Einfluss auf die Signifikanz der berechneten Ergebnisse.

3.3. Zusammenfassung der Ergebnisse

Die Analysen zeigten eine Signifikanz der unterschiedlichen Probandengruppen bezüglich der kardiovaskulären Risikofaktoren Rauchen, Hypertonie und Adipositas.

Raucher gab es in allen Probandengruppen. Das Rauchverhalten unterschied sich deutlich innerhalb der verschiedenen Gruppen. Der höchste prozentuale Anteil an Rauchern fand sich mit 41% Rauchern in der DK-Gruppe. Diese Gruppe unterscheidet sich hinsichtlich des

Anteils der rauchenden Personen hoch signifikant von den Probanden der NK-Gruppe und der KK-Gruppe ($p < 0,001$). In der NK-Gruppe rauchten 15% der Probanden und nur 8% in der KK-Gruppe waren noch Raucher. Das Rauchverhalten bezog sich hierbei auf die aktuelle Situation während der Datenerhebung, also die Raucher zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses (Raucher aktuell). Schaut man sich im Vergleich dazu an, wer überhaupt jemals geraucht hat, also Raucher und Ex-Raucher (Raucher absolut), ist der höchste Prozentsatz in der KK-Gruppe zu finden (Mittelwert \pm Standardabweichung; $0,82 \pm 0,99$). Der zweithöchste Anteil an Rauchern mit annähernd der gleichen Gesamtgröße fand sich in der DK-Gruppe (Mittelwert \pm Standardabweichung; $0,37 \pm 0,49$). Der geringste Anteil an Rauchern fand sich in der NK-Gruppe (Mittelwert \pm Standardabweichung; $0,36 \pm 0,48$). Die Gruppe der KK unterschied sich hier signifikant von den beiden anderen Gruppen ($p < 0,001$).

Hypertonie, definiert nach Framingham-Studie mit Blutdruckwerten $\geq 140/90$ mmHg, trat in allen Gruppen auf. Die höchsten Blutdruckwerte bzw. die meisten Patienten mit Bluthochdruck fanden sich in der KK-Gruppe (Mittelwert \pm Standardabweichung; $0,65 \pm 1,87$). Diese Gruppe unterschied sich signifikant von der NK-Gruppe, in der sich die meisten Probanden mit normotonen Werten fanden ($p < 0,001$). Das Ergebnis nimmt in der NK-Gruppe sogar einen negativen Wert an, da mehrere Probanden der NK-Gruppe niedrigere Blutdruckwerte hatten als der generelle Normwert von $120/80$ mmHg und so mit -3 bewertet wurde. Die anderen Gruppen unterschieden sich nicht signifikant voneinander, allerdings zeigte die DK-Gruppe im Vergleich zur NK-Gruppe durchschnittlich höhere Blutdruckwerte (Mittelwert \pm Standardabweichung $0,13 \pm 1,59$ versus $-0,38 \pm 2,07$). Bei der DK-Gruppe war das Merkmal Hypertonie also dennoch häufiger anzutreffen als in der NK-Gruppe. Diese Differenz erreichte jedoch kein Signifikanzniveau.

Der kardiovaskuläre Risikofaktor Adipositas gemessen anhand des BMI zeigte sich ebenfalls hoch signifikant in allen drei Probandengruppen. Es gab also in allen 3 Gruppen übergewichtige Probanden.

Die KK-Gruppe wies die meisten adipösen und übergewichtigen Probanden auf. Der errechnete Mittelwert des BMI von annähernd 28 kg/m^2 war hier ziemlich hoch. Diese Gruppe unterschied sich hochsignifikant sowohl von der NK-Gruppe als auch von der DK-Gruppe ($p < 0,001$). Die zweithöchsten BMI-Werte zeigten sich in der Gruppe der an Depression erkrankten Patienten. Der Mittelwert des BMI mit über 25 kg/m^2 war, wenn man die Standardabweichung von $3,88$ beachtet, durchaus höher als in der NK-Gruppe bei einem BMI

von um die 24kg/m^2 (Standardabweichung 2,93). Die Differenz erreichte jedoch kein Signifikanzniveau. Die meisten normalgewichtigen Probanden waren damit in der NK-Gruppe zu finden.

Die multivariate Varianzanalyse zeigte in ihrer Summe aller kardiovaskulären Risikofaktoren analog zu den Einzelergebnissen einen signifikanten Zusammenhang zu den verschiedenen Patientengruppen. Die Analysen zeigten für die drei ACE-Polymorphismen (Ins/Ins, Del/Del und Ins/Del) keine signifikanten Ergebnisse in Bezug auf die kardiovaskulären Risikofaktoren. Es fand sich also weder für das Rauchen, die Hypertonie noch für die Adipositas (BMI) ein signifikanter Zusammenhang zu einem bestimmten Polymorphismus, d.h. kein ACE-Polymorphismus zeigte eine signifikante Häufung eines bestimmten kardiovaskulären Risikofaktors. Weiter stellte sich auch bei der multivariaten Varianzanalyse, also bei der Addition der einzelnen Risikofaktoren keine signifikante Assoziation mit einem bestimmten Polymorphismus dar. Ebenso ließen sich auch keine Interaktionen zwischen einer Probandengruppe und einem Polymorphismus erkennen, die zu einem signifikanten Zusammenhang dieser Polymorphismen und den kardiovaskulären Risikofaktoren führen würden.

4.DISKUSSION

4.1. Die Ergebnisse hinsichtlich der Fragestellungen und Hypothesen

Seit längerem wird ein gemeinsames Auftreten von kardiovaskulären und depressiven Erkrankungen beobachtet. Einerseits zeigen sich bei depressiv erkrankten Patienten vermehrt Erkrankungen aus dem kardiovaskulären Formenkreis und andererseits kommt es bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen häufig zu einer Depression. Sowohl die Annahme, dass kardiovaskuläre Risikofaktoren gehäuft bei beiden Patientengruppen auftreten würden, als auch, dass es über bestimmte ACE-Polymorphismen eine genetische Ursache der Vergesellschaftung dieser beiden Erkrankungen geben könnte, waren die Grundlage zu der hier vorgelegten Studie.

Hypothetisch hatten wir zunächst angenommen, dass bei Patienten mit depressiven Störungen wie bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen vermehrt kardiovaskuläre Risikofaktoren vorkommen. Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen, dass in den untersuchten

Patientengruppen bei Depression und bei kardiovaskulärer Erkrankung gehäuft die Risikofaktoren Rauchen, Hypertonie und Adipositas vorkommen, so dass wir die erste Hypothese bestätigt sehen.

Gemäß der zweiten Hypothese nahmen wir an, dass bei Vorliegen eines bestimmten der untersuchten ACE-Polymorphismen häufiger kardiovaskuläre Risikofaktoren vorkommen. Diese Hypothese konnte in dieser Untersuchung nicht bestätigt werden. Bei keinem der hier untersuchten Polymorphismen des ACE-Gens konnte ein gehäuftes Auftreten von einem der kardiovaskulären Risikofaktoren wie Rauchen, Hypertonie oder Adipositas gefunden werden. Auch in der Summe der betrachteten Risikofaktoren zeigte sich in der multivariaten Analyse keine Assoziation zu einem der dargestellten Polymorphismen. Es ergab sich hier auch keinerlei Tendenz.

Auch unsere dritte Hypothese, dass es eine Interaktion zwischen einer der untersuchten Patientengruppen und den verschiedenen Polymorphismen des ACE-Gens, also ein gehäuftes Vorkommen eines Polymorphismus in einer bestimmten Patientengruppe gäbe, fand sich nicht bestätigt. Es gab also auch in keiner der von uns untersuchten Patientengruppen einen signifikanten Bezug zu einem bestimmten Polymorphismus oder zu einem der drei betrachteten kardiovaskulären Risikofaktoren.

Die vierte Hypothese besagte, dass über einen ACE-Polymorphismus eine direkte Verbindung zum gemeinsamen Auftreten von depressiven Störungen und kardiovaskulären Erkrankungen bestehe. Diese Analysen bestätigen jedoch nicht unsere Hypothese, dass bestimmte ACE-Polymorphismen mit einem häufigeren Auftreten von kardiovaskulären Risikofaktoren wie Rauchen, Hypertonie oder Adipositas assoziiert sind. Somit konnten wir nicht zeigen, dass die hier betrachteten ACE-Polymorphismen eine genetische Komponente für die häufig beobachtete Vergesellschaftung von kardiovaskulären und depressiven Erkrankungen darstellen.

Insgesamt kann gefolgert werden, dass sich keine signifikante Assoziation der hier dargestellten ACE-Polymorphismen mit den drei beschriebenen kardiovaskulären Risikofaktoren im betrachteten Patientenkollektiv mit depressiver Erkrankung fand.

Bei detaillierter Betrachtung der Ergebnisse, ist zu erkennen, dass sich, wie angenommen, die kardiovaskulären Risikofaktoren Hypertonie und Adipositas am häufigsten und am höchsten in der KK-Gruppe fanden. Der Risikofaktor Rauchen war, absolut (d.h. bei Studieneinschluss

und anamnestisch) betrachtet, hier ebenfalls am häufigsten anzutreffen, auch wenn für Rauchen aktuell hier das niedrigste Vorkommen zu konstatieren war, so dass gefolgert werden kann, dass die meisten Probanden der KK-Gruppe das Rauchen nach Manifestation ihrer Erkrankung aufgaben. In diesem Sinne bestätigt dies noch einmal die Hypothese, dass Rauchen, Hypertonie und Adipositas kardiovaskuläre Risikofaktoren darstellen und von daher in der Gruppe der Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen überdurchschnittlich häufig anzutreffen sind.

Die weitere Annahme, dass diese kardiovaskulären Risikofaktoren bei Patienten mit depressiver Erkrankung ebenfalls gehäuft auftreten, wurde ebenfalls bestätigt. Dieser Zusammenhang erreichte hinsichtlich der Gruppenunterschiede für das Rauchen Signifikanzniveau. Für die Risikofaktoren Hypertonie und Adipositas zeigte sich kein Signifikanzniveau. Sie können aber dennoch im Vergleich erklärend heran gezogen werden, v.a. im Vergleich zur Kontrollgruppe. Insbesondere für den BMI bzw. dem Merkmal Adipositas, dessen Verteilung bei Patienten mit depressiven Störungen eine u-förmige Ausprägung annimmt, da sowohl Untergewicht als auch Übergewicht, Hypophagie und Hyperphagie bei Depressionen zu finden sind.

Insgesamt kann abschließend festgestellt werden, dass die Daten zu den drei untersuchten kardiovaskulären Risikofaktoren (Rauchen, Hypertonie und Adipositas) einen Zusammenhang sowohl zu kardiovaskulären Erkrankungen als auch zu Depressionen zeigten und somit durchaus als Ursachen des gehäuften gemeinsamen Auftretens dieser beiden Erkrankungen angesehen werden könnten. Dies bestätigt auch die multivariate Varianzanalyse der vorliegenden Untersuchung, die in ihrer Summe aller kardiovaskulären Risikofaktoren analog zu den Einzelergebnissen einen signifikanten Zusammenhang zu den verschiedenen Patientengruppen ergab.

Es konnte in dieser Studie allerdings kein Zusammenhang für einen hier untersuchten ACE-Polymorphismus gefunden werden.

Bei der Berechnung der Differenzen hinsichtlich des Vorkommens von unterschiedlichen ACE-Polymorphismen ergab sich kein Zusammenhang zu einem bestimmten kardiovaskulären Risikofaktor. Also weder Rauchen, Hypertonie, noch Adipositas traten signifikant gehäuft bei einem ACE-Polymorphismus auf. Man kann also folgern, dass die hier untersuchten ACE-Polymorphismen keinen Zusammenhang zwischen kardiovaskulären und depressiven Erkrankungen als Erklärung für das häufige gemeinsame Auftreten zeigten.

4.2. Diskussion der Ergebnisse

Die Ergebnisse zeigten einen signifikanten Zusammenhang zwischen den unterschiedlichen Patientengruppen bezüglich der verschiedenen kardiovaskulären Risikofaktoren. So gibt es bezüglich jeden Risikofaktors alleine betrachtet eine Gruppe, in der sich dieser besonders ausgeprägt zeigt und sich im Verhältnis teilweise auch deutlich von den anderen Gruppen absetzt.

4.2.1 Häufigkeit des Merkmals Rauchen

Besonders viele Raucher fanden sich in der Gruppe der Patienten mit depressiver Erkrankung (DK-Gruppe), die sich hinsichtlich dieses Merkmals signifikant von den beiden anderen Gruppen der kardiovaskulär Erkrankten (KK-Gruppe) und der Gesunden (NK-Gruppe) unterschied. Im Folgenden ist dabei besonders auf die Unterscheidung von „Raucher aktuell“, also zum Zeitpunkt des Einschlusses in die Studie, und „Raucher absolut“, sprich zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses und anamnestisch einzugehen, um die Gruppen zu charakterisieren.

Im Vergleich der DK- und KK-Gruppe zeigte sich, dass sich das Rauchverhalten zum Studienzeitpunkt, nach Manifestation der jeweiligen Erkrankung deutlich voneinander unterschied. So fand sich bei der Gruppe der KK-Probanden der höchste Anteil bei Betrachtung der „Raucher absolut“. Dies kann dafür als Bestätigung gewertet werden, dass Rauchen ein erhebliches Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen darstellt (Price et al., 1999). Bei der Manifestation z.B. einer Herzerkrankung reagieren die meisten Patienten hier mit der Aufgabe des gesundheitsschädlichen Risikofaktors Rauchen und so fanden sich dann zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses, betrachtet man die „Raucher aktuell“, die niedrigsten Werte in dieser Gruppe.

Anders verhielt sich dies allerdings bei der Gruppe der DK-Probanden. Hier war die Raucheranzahl annähernd gleich hoch in den Subgruppen „Raucher aktuell“ und „Raucher absolut“. Es ist sogar eher so, dass der Anteil der „Raucher aktuell“ ein wenig über dem der „Raucher absolut“ lag, was bedeuten kann, dass es Patienten gab, die normalerweise Nichtraucher sind, aber in der Depression rauchen oder mit dem Rauchen begonnen haben. Folglich führt hier offensichtlich die Erkrankung im Gegensatz zur Gruppe der KK nicht zur Aufgabe des Rauchens, sondern kann das Rauchverhalten unter Umständen sogar negativ beeinflussen oder steigern (Acarturk et al., 2011; Fucito et al., 2009; Carpenter, 2001).

Da Nikotinkonsum einer der wichtigsten kardiovaskulären Risikofaktoren ist, war eigentlich eine höhere Prävalenz in der KK-Gruppe zu erwarten, als dies hier das Ergebnis zeigte. Die Probanden der KK-Gruppe waren jedoch nach Diagnosestellung bereits in Behandlung und die meisten hatten den Nikotinkonsum zum Studienzeitpunkt beendet, so dass sich hier ein signifikanter Unterschied zu den beiden anderen Gruppen allein für das Vorkommen von Rauchen in der Vergangenheit ergab. Trotzdem zeigte sich, die Prävalenz von Rauchen zum Studienzeitpunkt und in der Vergangenheit zusammen genommen (also von Rauchern absolut und nicht nur aktuell), das höchste Vorkommen von Rauchern in der KK-Gruppe. Der zweithöchste Anteil an „Rauchen absolut“ fand sich in der Gruppe der DK-Probanden und der geringste Anteil zeigte sich in der NK-Gruppe.

Es ist vorstellbar, dass die Belastung, an einer Depression erkrankt zu sein, zur Kompensation durch Rauchen führen kann. Durch die niedergedrückte Stimmungslage, die häufig von Ängsten und innerer Unruhe begleitet ist, neigen Patienten dazu, dies unter anderem durch Rauchen zu kompensieren (Anda et al., 1990; Mykletun et al., 2008; Weiss et al., 2005). In diesem Zusammenhang konnte in Studien gezeigt werden, dass Nikotin einerseits über bestimmte Nikotinrezeptoren im Gehirn Ängste vermindern und so antidepressiv wirken kann (Piciotto et al., 2002). Nikotin hat andererseits durch die Stimulation der Ausschüttung von Adrenalin, Dopamin und Serotonin eine anregende Wirkung, erhöht somit die psychomotorische Leistungsfähigkeit und führt zu einer Steigerung der Aufmerksamkeits- und Gedächtnisleistung (Rossi et al., 2005; Tziomalos et al., 2004). Es wirkt also gegen typische Symptome einer Depression und könnte auf diesem Wege zu einem besseren Wohlbefinden beitragen. Außerdem führt die Ausschüttung der verschiedenen Hormone zu einer Steigerung des Stoffwechsels, so dass Medikamente schneller metabolisiert werden können. So bedarf es zwar für eine ausreichende Wirkung der Medikation unter Umständen einer höheren Dosis, aber durch den rascheren Metabolismus werden auch unerwünschte Nebenwirkungen der Medikamente gemildert (Zevin et al., 1999; Kroon, 2007).

Da Nikotin in diesem Sinne sowohl eine anregende als auch eine entspannende bzw. beruhigende Wirkung auf das zentrale Nervensystem hat (Ashton et al., 1973), ist nachvollziehbar, dass Patienten mit einer depressiven Störung deutlich häufiger rauchen, um letztlich durch die genannten Effekte des Nikotins einige Beschwerden der Depression und unerwünschten Wirkungen der Medikamente mildern zu können. So könnte auch in dieser Untersuchung die signifikant höhere Prävalenz von Rauchern (Raucher aktuell) in der Gruppe der DK-Probanden eine Erklärung finden.

Die Patienten mit depressiver Erkrankung konsumierten Nikotin gehäuft bei aktuell akutem Krankheitsbild. So besteht möglicherweise ein direkter Zusammenhang zwischen der depressiven Erkrankung und dem Rauchverhalten. Vergleicht man die Gruppe der DK- und NK-Probanden miteinander ist der Anteil an Rauchern, sowohl bei der Betrachtung der aktuellen als auch der absoluten Raucher, in der Gruppe der depressiv erkrankten Patienten (DK-Gruppe) deutlich höher als bei den Gesunden (NK-Gruppe). Eine Depression könnte also das Risiko für das Auftreten des Merkmals Rauchen erhöhen.

4.2.2 Häufigkeit des Merkmals Hypertonie

Das Merkmal Hypertonie fand sich in allen Gruppen, jedoch in unterschiedlicher Häufigkeit. Dabei lassen die Ergebnisse wiederum erkennen, dass der kardiovaskuläre Risikofaktor Hypertonie ebenfalls einen signifikanten Zusammenhang zu den verschiedenen Probandengruppen hat.

Im Vergleich der Gruppen fanden sich die höchsten Blutdruckwerte nach Mittelwert und die meisten Probanden mit einer Hypertonie in der KK-Gruppe. Dies steht im Einklang mit den Ergebnissen der Framingham-Herz-Studie (Kannel et al., 2008) und zeigt, dass Hypertonie ein erheblicher Risikofaktor für Herz-Kreislauf-Erkrankungen ist. Dies konnte bereits in einigen weiteren Folgestudien gezeigt werden (z.B. Rosendorff et al., 2007; Sowers et al., 2001). Der Vergleich der KK-Gruppe mit der DK- und NK-Gruppe nach Mittelwert erreichte nur gegenüber der NK-Gruppe Signifikanzniveau. Die in der DK-Gruppe ermittelten Blutdruckwerte lagen nach Mittelwert zwischen der KK- und der NK-Gruppe. Da der Blutdruck mehrerer Probanden der NK-Gruppe unter dem durchschnittlichen Normwert von 120/80 mmHg lag, stellte sich der Farmingham-Index sogar negativ dar und wurde hier mit -3 bewertet.

Entsprechend ergab sich auch keine signifikante Differenz zwischen der Gruppe der DK-Probanden und der NK-Gruppe. Allerdings fanden sich in der DK-Gruppe die nach Mittelwert zweithöchsten Blutdruckwerten, wie bereits erwähnt. So zeigte sich, dass in der Gruppe der DK-Probanden mehr Probanden mit Hypertonie als in der NK-Gruppe zu finden waren.

Die Gruppe der KK-Probanden hatte ja auch nicht signifikant höhere Werte, als die Gruppe der DK-Probanden im Gegensatz zu den NK-Probanden. Auch wenn dieses Ergebnis kein Signifikanzniveau erreicht, kann es dennoch die These stützen, dass ein Zusammenhang zwischen der depressiven Erkrankung und der Hypertonie besteht und Patienten mit einer

Depression dadurch insgesamt ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen haben (Everson et al., 2000).

Vergegenwärtigt man sich zusätzlich, dass bei den in diese Studie eingeschlossenen Patienten mit einer manifesten Herz-Kreislaufkrankung (KK-Gruppe) bereits eine abgeschlossene Diagnostik hinsichtlich der körperlichen Erkrankung stattgefunden hatte und die meisten von ihnen demnach auch entsprechend therapiert wurden, ist die signifikante Differenz gegenüber der NK-Gruppe noch aussagekräftiger, weil viele Patienten der KK-Gruppe trotz einer antihypertensiven Therapie im Vergleich zu den Gesunden erhöhte Blutdruckwerte aufwiesen. Einerseits kann dies auf eine mindere Compliance hindeuten, andererseits könnten auch schwierig zu behandelnde Formen der Hypertonie vorliegen, etwa aufgrund schwieriger Lebensumstände, die eine zufriedenstellende Blutdruckeinstellung erschweren oder starke Schwankungen hervorrufen.

Aufgrund der durchaus sehr unterschiedlichen Symptomatik einer Depression, also möglicherweise mit Hypertonie, aber auch mit Hypotonie einhergehend, mag der Unterschied zwischen DK- und KK-Gruppe nicht ganz so ausgeprägt sein. Bei der Gruppe der KK-Probanden bedingt ja unter anderem (häufig mit mehreren Risikofaktoren zusammen) der Bluthochdruck die kardiovaskuläre Erkrankung und ist hier von daher häufiger anzutreffen. Aber eine Symptomatik mit Antriebsminderung, Interessensverlust und daraus resultierendem Bewegungsdefizit, ist nur eine Ausprägungsform der vielgestaltigen Depression, die folglich einen Hypertonus begünstigen kann. Dieses Ergebnis kann durchaus als eine Tendenz der höheren Gefährdung eines depressiv Erkrankten bezüglich des kardiovaskulären Risikofaktors Hypertonie gedeutet werden, sowie dies auch andere Studien zuvor schon zeigen konnten (Hughes et al., 2000; Maes et al., 1993; Rahn et al., 1999).

4.2.3 Häufigkeit des Merkmals Adipositas

Der dritte der in dieser Arbeit untersuchten kardiovaskulären Risikofaktoren war die Adipositas bzw. der BMI. In allen drei Subgruppen des untersuchten Patientenkollektivs fanden sich übergewichtige Probanden und die Gruppen unterschieden sich hierbei signifikant voneinander.

Die meisten übergewichtigen und fettleibigen Patienten waren in der KK-Gruppe zu finden und die Gruppe unterschied sich signifikant sowohl von der DK-Gruppe als auch von der NK-Gruppe. Dieses Ergebnis ergänzt, wie auch die Ergebnisse zur Hypertonie, die seit langem immer wieder bestätigte Annahme der Framingham-Herz-Studie, dass Adipositas ebenfalls

ein erheblicher kardiovaskulärer Risikofaktor für Herz-Kreislaufkrankungen ist (Mathew et al., 2008; Micic et al., 2009). Der zweithöchste Mittelwert des BMI fand sich mit $>25\text{kg/m}^2$ in der DK-Gruppe, unterschied sich aber nicht signifikant von der Kontrollgruppe. Der BMI ist mit diesem Wert von über 25kg/m^2 bereits als übergewichtig definiert. Die NK-Gruppe dagegen liegt mit nach Mittelwert 24kg/m^2 im Bereich des Normalgewichts. Es zeigt sich also ein deutlicher Unterschied zwischen beiden letztgenannten Gruppen, wenn er auch nicht so ausgeprägt ist, dass er Signifikanzniveau erreicht.

Auch dieses Ergebnis ist unter Berücksichtigung der unterschiedlichen Ausprägung einer Depression plausibel erklärbar. In der Depression zeigen sich sowohl typische als auch atypische Symptome des Essverhaltens. Einerseits kommt die als typisch bezeichnete Symptomatik vor, dass depressiv erkrankte Patienten einen Appetitmangel mit verminderter Nahrungszufuhr und unkontrollierter Gewichtsreduktion zeigen. Andererseits kommt auch die als atypisch bezeichnete Symptomatik vor, wenn depressive Patienten zu einer vermehrten Nahrungsaufnahme mit Gewichtszunahme tendieren. Dies erbrachte bereits in vorherigen Studien immer wieder sehr unterschiedliche und teilweise entgegengesetzte Ergebnisse (Carter et al., 1994; Polivy et al., 1976). Hieraus ergibt sich, wie es bereits in der Einleitung beschrieben ist, ein u-förmigen Kurvenverlauf bei der Darstellung der Verteilung des BMI bei depressiv Erkrankten, was bedeutet, dass sich bei diesem Krankheitsbild, v.a. in der schwerwiegenderen Ausprägung, beide Formen des Essverhaltens finden (de Wit et al., 2009).

Auch ist in Betracht zu ziehen, dass die Ausgangssituation des Gewichts völlig unterschiedlich sein kann. So kann ein Patient der Gewicht verliert und zuvor eher übergewichtig war oder ein Patient der vor der Erkrankung eher untergewichtig war und krankheitsbedingt zunimmt, im Verlauf einen BMI im Normbereich aufweisen und wird so bei der Messung nicht als Merkmalsträger berücksichtigt. Auf der anderen Seite tragen wiederum andere Symptome einer Depression, unabhängig vom Essverhalten, auch auf unterschiedliche Weise zu einer Zu- oder auch Abnahme des Körpergewichts bei.

Dies gründet wiederum in den bereits angesprochenen vielgestaltigen Symptomenkomplexen der depressiven Erkrankung. So kann es etwa einerseits bei ausgeprägter Antriebsminderung mit Bewegungsmangel zu einer Gewichtszunahme und andererseits bei einer Symptomatik mit verstärkter innerer Unruhe, die mit einem vermehrten Bewegungsdrang einhergeht, zu einer Gewichtsreduktion kommen.

Aufgrund dieser Überlegungen erscheint der Unterschied hinsichtlich des BMI bei der DK-Gruppe versus NK-Gruppe als doch bemerkenswert. Insgesamt zeigte sich hier, bei dem prozentualen Anteil der Patienten die normalgewichtig waren und im Rahmen der depressiven Erkrankung stark an Gewicht zunahmen, durchaus ein Zusammenhang zwischen depressiven Erkrankungen und dem kardiovaskulären Risikofaktor Adipositas, als eine von mehreren Schnittstellen der Assoziation von kardiovaskulären und depressiven Erkrankungen. Auch konnte in Studien gezeigt werden, dass umgekehrt auch ein erhöhtes Risiko für depressive Erkrankungen bei übergewichtigen Personen besteht. Somit gibt es durchaus auch hier einen Zusammenhang zwischen Adipositas und Depression (Johnston et al., 2004; Zhong et al., 2010).

Allerdings darf hierbei nicht außer Acht gelassen werden, dass auch die medikamentöse Behandlung einer Depression mit Antidepressiva und ggf. auch Neuroleptika ebenfalls zu einer Gewichtszunahme führen kann, die v.a. in einer Appetitsteigerung gründet (Ferguson, 2001; Deshmukh et al., 2003). Folglich könnte auch die medikamentöse Behandlung ursächlich zu der Korrelation von Gewichtszunahme, sprich Adipositas und Depression beitragen.

4.2.4 Häufigkeit von ACE-Polymorphismen

Weiter wurde im Rahmen dieser Arbeit untersucht, ob es einen bestimmten Polymorphismus (Ins/Ins, Del/Del oder Ins/Del) des ACE-Gens gibt, der einen Zusammenhang zwischen depressiven Erkrankungen und erhöhten kardiovaskulären Risikofaktoren erkennen lässt.

Es gibt hierzu bereits unterschiedlichste Studien. So konnte gezeigt werden, dass eine depressive Erkrankung, v.a. eine Major Depression das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen steigert (Musselman et al., 1998). Hierbei scheint, neben dem Schweregrad der depressiven Erkrankung (Penninx et al., 2001), auch die Aktivierung zentraler Stresssysteme eine wesentliche Rolle zu spielen (Lederbogen et al., 1999). Wie bereits erörtert, konnte auch in der vorliegenden Studie eine Häufung von kardiovaskulären Risikofaktoren wie Rauchen, Hypertonie und Adipositas in der DK-Gruppe gefunden werden. In manchen bisherigen Veröffentlichungen werden ätiologische Zusammenhänge, in Form einer genetischen Komponente, zwischen depressiven und kardiovaskulären Erkrankungen angenommen, die aber bisher kaum belegt werden konnten (Bondy et al., 2002).

Eine mögliche Erklärung, die schon längere Zeit diskutiert wird, stellt das aktivierte Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) als Schnittstelle zwischen depressiven und

kardiovaskulären Erkrankungen dar. Das aktivierte RAAS und damit Angiotensin II (ATII) hat über mehrere Wege einen Zusammenhang zu kardiovaskulären Erkrankungen. So ist das aktivierte RAAS unter anderem maßgeblich für den kardiovaskulären Risikofaktor Hypertonie verantwortlich und somit an der Entstehung von Herzhypertrophie und Herzinsuffizienz beteiligt (Lewington et al., 2002; Lorell et al., 2000). Es gilt mittlerweile ebenfalls als bestätigt, dass bei depressiven Patienten eine erhöhte Aktivität des RAAS und unter anderem ein damit einhergehender Hypercortisolismus, der auf die Regulationswege zwischen dem RAAS und der HPA-Achse zurückzuführen ist, vorliegt (Maes et al., 1998; Whitworth et al., 1985). Die Verbindung von RAAS zur Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (HPA-Achse) besteht im Angiotensin-converting-enzyme (ACE) und zwar mit dem ACE-Gen als Kandidatengen für kardiovaskuläre und depressive Erkrankungen (Baghai et al., 2007).

So ist eine der Fragestellungen dieser Arbeit gewesen, ob die hier untersuchten Polymorphismen des ACE-Gens in einer bestimmten Patientengruppe gehäuft mit kardiovaskulären Risikofaktoren, hier die Indices der Framingham-Studie (Rauchen, Hypertonie und Adipositas bzw. BMI) betrachtet, auftreten und assoziiert sein könnten, so dass man sie folglich als ein genetisches Bindeglied zwischen den Erkrankungen (Depression und kardiovaskuläre Erkrankungen) benennen könnte. Allerdings trat, wie zunächst vermutet in der vorgelegten Studie, im Zusammenhang mit den kardiovaskulären Risikofaktoren Rauchen, Hypertonie und Adipositas keine Häufung eines bestimmten ACE-Polymorphismus auf. Auch in der Interaktion eines ACE-Polymorphismus mit einer Patienten-/Probandengruppe fand sich hier kein Hinweis auf einen Zusammenhang.

Dieses Ergebnis erschien zunächst überraschend, da sich durchaus signifikante Unterschiede in Bezug auf die kardiovaskulären Risikofaktoren zwischen sowohl depressiven als auch kardiovaskulär erkrankten Patienten und der Kontrollgruppe gesunder Probanden zeigten. Ebenso zeichneten sich viele Gemeinsamkeiten der depressiven und der kardiovaskulären Erkrankungen ab, insbesondere hinsichtlich der Überaktivität der HPA-Achse. Das ACE-Gen, das mit kardiovaskulären Risikofaktoren assoziiert ist, ist aufgrund der Annahme, dass das ACE-Gen das HPA-System beeinflusst, das geeignete Kandidatengen für die Untersuchung von Assoziation mit affektiven Erkrankungen. Andere Studien konnten so auch einen signifikanten Zusammenhang zwischen den Einzelnukleotidpolymorphismen (singlenucleotidepolymorphism, SNP) des ACE-Gens und dem Vorhandensein einer depressiven Störung finden. So konnte das T-Allel des SNP rs4291 mit Depressionen, einer

erhöhten ACE-Serumaktivität und einer HPA-Hyperaktivität assoziiert werden. Varianten des ACE-Gens werden somit als Suszeptibilitätsfaktor für depressive Erkrankungen gesehen und fungieren deshalb möglicherweise als pathophysiologische Bindeglieder zwischen unipolaren Depressionen und kardiovaskulären Erkrankungen. (Baghai et al., 2009). Diese Ergebnisse deuten also weitestgehend auf unsere Hypothese hin.

Weshalb hier kein signifikanter Zusammenhang zwischen kardiovaskulären Risikofaktoren und depressiven Erkrankungen mittels eines ACE-Polymorphismus gefunden werden konnte, kann einerseits an den betrachteten Risikofaktoren und andererseits an den untersuchten Polymorphismen liegen. Außerdem könnte die Anzahl von etwa 100 Patienten bzw. Probanden je Gruppe für einen solch komplexen und vielschichtigen Zusammenhang zu gering gewesen sein. Es scheint am wahrscheinlichsten, dass die hier betrachteten Insertions- und Deletions-Polymorphismen des ACE-Gens hinsichtlich der untersuchten kardiovaskulären Risikofaktoren nicht geeignet sind, einen signifikanten Zusammenhang darzustellen, da sich auch keine Tendenz in irgendeine Richtung abzeichnete.

Dagegen konnte wiederum deutlich, über die dargestellten kardiovaskulären Risikofaktoren, ein signifikanter Zusammenhang zwischen kardiovaskulären und depressiven Erkrankungen in den unterschiedlichen Patientengruppen im Vergleich zur Kontrollgruppe gesunder Probanden dargestellt werden. Hierbei zeigte sich auch, dass ein Zusammenhang dieser Erkrankungen über das HPA-System und somit über das ACE-Gen wahrscheinlich ist, auch wenn der Nachweis hierfür in dieser Arbeit nicht gelang.

Das Ergebnis kann dennoch als aufklärend betrachtet werden, wenn auch nicht in Form der hypothetisch erwarteten Richtung. Die hier bestimmten Polymorphismen des ACE-Gens können nicht in Zusammenhang mit den drei untersuchten kardiovaskulären Risikofaktoren gebracht werden und somit als genetische Komponente der häufigen Vergesellschaftung der kardiovaskulären und depressiven Erkrankungen, ausgeschlossen werden.

Betrachtet man die Patientengruppen in ihrer unterschiedlichen Ausprägung in Bezug auf das Vorkommen kardiovaskulärer Risikofaktoren, so kann man aber feststellen, dass sowohl bei den Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen, als auch bei den depressiven Patienten ein signifikant häufigeres Auftreten von kardiovaskulären Risikofaktoren wie Rauchen, Hypertonie und Adipositas im Vergleich zur Kontrollgruppe, zu verzeichnen ist.

Man kann also zusammenfassend sagen, es zeigt sich zwar keine genetische Komponente in den hier betrachteten ACE-Polymorphismen als Ursache des häufigen gemeinsamen Auftretens kardiovaskulärer und depressiver Erkrankungen, aber die drei untersuchten kardiovaskulären Risikofaktoren können durchaus als signifikant messbares Verbindungsglied angesehen werden.

5. ZUSAMMENFASSUNG

Nach aktuellen Berichten gehören kardiovaskuläre Erkrankungen weltweit mit 52% zu den häufigsten aller Todesursachen. Die unipolare Depression steht gleichzeitig laut einer WHO-Statistik an erster Stelle, wenn man die Anzahl, der mit einer Behinderung gelebten Lebensjahre, betrachtet. (Mathers et al., 2002).

Die häufige Vergesellschaftung von depressiven und kardiovaskulären Erkrankungen wurde bereits in vielen verschiedenen Ansätzen erforscht. Depressive Störungen erhöhen das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen, bei koronarer Herzerkrankung (KHE) steigt umgekehrt die Mortalität durch eine depressive Störung (Ford et al., 1998; Lichtman et al., 2008; Roose et al., 1998; Rugulies, 2002; Bondy, 2004; Carney et al., 2002; Eich et al., 2007).

Bei Patienten mit einer depressiven Erkrankung zeigt sich eine Dysregulation des HPA-Systems bzw. des RAAS mit den messbaren biologischen Befundveränderungen einer erhöhten ACTH-Sekretion und somit unter anderem messbar typischerweise erhöhten Cortisol-Spiegeln. Diese Dysregulation des RAAS zeigt sich ebenso bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen (bzw. kann im Zusammenhang mit der Ursache einer Hypertonie und ihren Folgen als kardiovaskulärer Risikofaktor stehen) als auch bei Patienten mit depressiver Störung (Baghai et al., 2009; Baghai et al., 2007).

Das ACE-Gen scheint, hierbei eine bedeutende Rolle zu haben. Verschiedene Vorarbeiten zeigten, dass ACE-(I/D)- und Single-Nucleotid-Polymorphismen (SNP), die auch bei der Blutdruckregulation eine Bedeutung haben, bei Patienten mit einer depressiven Erkrankung vermehrt vorliegen und die Überaktivität der HPA-Achse beeinflussen.

Diese Polymorphismen sind mit dem Erkrankungsrisiko und der Behandelbarkeit einer Depression assoziiert. Die überschießende Aktivierung der HPA-Achse wirkt sich wiederum negativ auf eine koronare Herzerkrankung aus. Die bei Depressionen zu beobachtende Überaktivität zentraler Stresssysteme, die vor allem die chronische Aktivierung des Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Systems nach sich zieht, könnte den ausschlaggebenden Beitrag zur Erhöhung des kardiovaskulären Risikos darstellen (Cambien et al., 1992; Raynolds et al., 1993; Schunkert et al., 1994; Arinami et al., 1996; Baghai et al., 2002; Baghai et al., 2006).

Die Komorbidität depressiver und kardiovaskulärer Erkrankungen beeinflusst die Mortalität betroffener Patienten vermutlich durch eine veränderte Lebensführung und biologische Krankheitsfaktoren (Bondy, 2004; Carney et al., 2002; Eich et al., 2007; Baghai et al., 2007). Von einer bedeutenden klinischen Relevanz der hierzu bereits gewonnenen Erkenntnisse ist aufgrund der Häufigkeit depressiver und kardiovaskulärer Erkrankungen auszugehen, obwohl der ätiologische Zusammenhang beider Krankheitsentitäten bislang noch weitgehend ungeklärt ist. Möglicherweise bestehende ätiologische Zusammenhänge bei gemeinsamem Auftreten einer Major Depression und einer kardiovaskulären Erkrankung sind noch völlig unbekannt. Neuere Publikationen weisen auf einen möglichen gemeinsamen genetischen Einfluss für beide Erkrankungen hin, aber können diesen noch nicht sicher belegen.

Im Rahmen dieses Forschungsvorhabens wurde der Zusammenhang zwischen Risikofaktoren für Depressionen und kardiovaskuläre Erkrankungen auf molekularbiologischer und genetischer Ebene mittels internistischer und psychopathologischer Untersuchungen erforscht, um eine Patientensubgruppe zu identifizieren, die ein erhöhtes Risiko hinsichtlich kardiovaskulärer und depressiver Erkrankungen hat. Das Forschungsvorhaben sollte durch einen interdisziplinären Ansatz zur Aufklärung der Zusammenhänge zwischen kardiovaskulären und depressiven Erkrankungen beitragen und so helfen, die Mortalität dieser Erkrankungen durch frühzeitige Interventionen zu minimieren.

Die vorliegende Arbeit beschäftigte sich mit der Frage, ob ein Zusammenhang zwischen kardiovaskulären Risikofaktoren, einschließlich der Framingham-Risikobewertung in Bezug auf das Rauchen, die Hypertonie und die Adipositas (BMI), und bestimmten Polymorphismen des ACE-Gens bei depressiven Patienten besteht. Teilt man diese zentrale Frage in kleinere Teilabschnitte lauteten die daraus gefolgerten Hypothesen: Bei Patienten mit depressiver Erkrankung sind, ebenso wie bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen, vermehrt kardiovaskuläre Risikofaktoren wie Rauchen, Hypertonie oder Adipositas zu finden.

Des Weiteren treten bei bestimmten Polymorphismen des ACE-Gens gehäuft kardiovaskuläre Risikofaktoren auf. Ebenso finden sich in der Interaktion eines bestimmten ACE-Polymorphismus mit einer der Patientengruppen, gehäuft kardiovaskuläre Risikofaktoren. Diese könnten eine Erklärung für das häufige gemeinsame Auftreten von kardiovaskulären und depressiven Erkrankungen darstellen.

In die Studie wurden 100 Patienten mit der Diagnose einer depressiven Erkrankung (DK-Gruppe), 106 Patienten mit der Diagnose einer KHE (KK-Gruppe) und 104 gematchte gesunde Probanden zur Kontrolle (NK-Gruppe) einbezogen. Es wurden bei den Berechnungen alle Teilnehmer ausgeschlossen, bei denen eine Variable (z.B. Blutdruck) in der Datenerhebung fehlte. Dadurch ergab sich ein Stichprobenverlust von 12 %, das heißt von $n = 299$ reduzierte sich die Anzahl der Probanden auf $n = 262$. Die unabhängigen Variablen stellten bei den univariaten und der multivariaten Varianzanalysen die drei Probandengruppen (DK, KK und NK) bzw. die ACE-Polymorphismen (Ins/Ins, Del/Del und Ins/Del) dar. Die abhängigen Variablen stellten der Framinghamindex Rauchen (aktuelle Raucher = 2, aktuelle Nichtraucher = 0), der Framinghamindex Blutdruck (Hypertonie bei Werten größer/gleich 140/90mmHg) und der BMI (kg/m^2) dar. Die Variablen Alter und Geschlecht verteilten sich unterschiedlich über die Patientengruppen und wurden deshalb als Kontrollvariablen benutzt. Die Genotypisierung, für die den Probanden eine Blutprobe entnommen wurde, erfolgte mittels Fluoreszenz-Resonanz-Energie-Transfer-Methode (FRET) für die SNP-Polymorphismen.

Die durchgeführten Analysen zeigten einen signifikanten Unterschied zwischen den verschiedenen Probandengruppen im Zusammenhang mit kardiovaskulären Risikofaktoren. So unterschied sich das Rauchverhalten deutlich innerhalb der Gruppen. Die höchste aktuelle Raucheranzahl fand sich in der Gruppe der depressiven Patienten und erreichte ein hohes Signifikanzniveau gegenüber den Gruppen der KK und NK. Verglichen mit der absoluten Raucherzahl zeigten sich hier die meisten Raucher in der Gruppe der KK, die nächst höhere Anzahl bei der Gruppe der DK und die niedrigste in der Kontrollgruppe (NK).

Die KK unterschieden sich signifikant von den beiden anderen Gruppen. Hypertonie, definiert mit einem Blutdruckwert $\geq 140/90$ mmHg (Framingham-Studie), zeigte sich ebenfalls, wie das Rauchen und auch die später beschriebene Adipositas, in allen Gruppen. Die höchsten Blutdruckwerte bzw. die meisten Patienten mit Bluthochdruck fanden sich in der Gruppe der KK. Diese Gruppe wies einen signifikanten Unterschied zur Kontrollgruppe auf, in der sich die meisten Personen mit normotonen Werten fanden. Die anderen Gruppen unterschieden

sich nicht signifikant voneinander. Die Gruppe der KK wies ebenfalls die meisten adipösen Personen auf und erreichte die höchsten BMI-Werte mit einem Mittelwert von 28kg/m^2 . Diese Gruppe unterschied sich hoch signifikant sowohl von der Kontrollgruppe (NK) als auch von der Patientengruppe mit Depressionen (DK).

Die ACE-Polymorphismen wiesen hier allerdings keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Ergebnisse in Bezug auf die kardiovaskulären Risikofaktoren auf. Die multivariate Varianzanalyse zeigte analog einen signifikanten Zusammenhang der Summe aller kardiovaskulären Risikofaktoren zu den verschiedenen Patientengruppen, aber keinen zu den verschiedenen Polymorphismen. Es ließen sich keine Interaktionen zwischen einer Patientengruppe und einem Polymorphismus im Zusammenhang mit einem kardiovaskulären Risikofaktor feststellen.

Die Interpretation der Ergebnisse führt zu der Bestätigung der Zusammenhänge zwischen allen hier betrachteten kardiovaskulären Risikofaktoren (Raucher absolut, Hypertonie und Adipositas) und Patienten mit einer Herzerkrankung, wie dies, beginnend mit der Framingham-Herz-Studie, bereits mehrfach dargestellt wurde.

Außerdem zeigen sich aber hier auch signifikante Zusammenhänge zwischen kardiovaskulären Risikofaktoren und der Gruppe der depressiv erkrankten Patienten (DK). So ist die Zahl der aktuellen Raucher am höchsten in dieser Gruppe, ebenso zeigen sich hier auch im Vergleich zur Kontrollgruppe (NK) höhere Werte des Blutdrucks und auch des BMI. Gerade beim BMI ist dieses Ergebnis höher zu werten, da der Verlauf bei einer Depression hier u-förmig und nicht linear ist.

Das bedeutet, es gibt abhängig von der Symptomatik, die bei einer Depression von Patient zu Patient sehr unterschiedlich sein kann, hier verschiedene Ausprägungen. Einerseits gibt es die zu beobachtende Gewichtszunahme bei vermehrter Nahrungsaufnahme, z.B. auch verbunden mit einem Bewegungsmangel bei Interessensverlust und Antriebsminderung. Andererseits steht dem die Gewichtsabnahme bei Appetitlosigkeit mit verminderter Kalorienzufuhr und evtl. vermehrtem Bewegungsdrang bei innerer Unruhe entgegen. Man kann also sagen, dass ebenfalls ein Zusammenhang zwischen der Patientengruppe der DK und der verschiedenen hier dargestellten kardiovaskulären Risikofaktoren durchaus deklariert werden kann.

Ein Bezug zwischen ACE-Polymorphismen und diesen betrachteten Risikofaktoren konnte hier allerdings weder in der univariaten, noch der multivariaten Varianzanalyse, noch in einer Interaktion zu einer Patientengruppe hergestellt werden. Die eingangs formulierte Hypothese,

über die betrachteten ACE-Polymorphismen ein genetisches Bindeglied für das häufige gemeinsame Auftreten zwischen depressiven und kardiovaskulären Erkrankungen, bezüglich der drei kardiovaskulären Risikofaktoren Rauchen, Hypertonie und Adipositas, finden zu können, konnte hier also nicht bestätigt werden. Es fand sich also kein Zusammenhang zwischen den betrachteten Risikofaktoren und den untersuchten ACE-Polymorphismus bei depressiven Patienten.

Es zeigt sich hier also ein Zusammenhang zwischen kardiovaskulären und depressiven Erkrankungen über die signifikant erhöhte Häufigkeit der betrachteten kardiovaskulären Risikofaktoren bei beiden Krankheitsbildern im Gegensatz zur Kontrollgruppe. Ein direkter Bezug zu einem hier bestimmten ACE- Polymorphismus konnte aber nicht hergestellt werden.

6. ANHANG

6.1. Abkürzungsverzeichnis

ACE = Angiotensin- Converting- Enzym

ACTH = AdrenocorticotropesHormon

ANOVA = Varianzanalyse

AT = Angiotensin

BDNF = Brain Derived Neutrophic Factor (vom Gehirn abgeleiteter neuronaler Faktor)

BMI = Body Mass Index (Index des Körpermaßes)

CRH = Corticotropin- Releasing- Hormon

CRP = C-Reaktives Protein

CTGF = Connective Tissue Growth Factor (Bindegewebswachstumsfaktor)

Del = Deletion

DEX = Dexamethason

DK = depressiv erkrankte Patienten

DSM IV = Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders (Diagnostisches und soziales Manual psychischer Erkrankungen)

F = Prüfgröße der Varianzanalyse

FFI = Five Factor Inventory (Fünf Faktoren Bestand)

FRA = Farminghamindex

GHRH = Growth Hormon Releasing Hormon (Wachstumshormon-Releasing-Hormon)

GR = Glucocorticoidrezeptors

HAMD = Hamilton-Depressionskala

HDL = High Densitiy Lipoproteins (Lipoprotein hoher Dichte)

HHL = Hypophysenhinterlappen

HPA = hypothalamus-pituitary-adrenal-axis (Hypothalamus- Hypophysen-
Nebennierenrinden- Achse)

ICD-10 = International Classification of Diseases and related health problems (Internationale
Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme)

Ins = Insertion

KHE = Koronare Herzerkrankung

KHK = Koronare Herzkrankheit

KK = Gruppe kardiovaskulär erkrankte Patienten

LDL = Low Density Lipoproteins (Lipoprotein niedriger Dichte)

LMU = Ludwig Maximilians-Universität

MMPI-2 = Minnesota Multiphasic Inventory-2

MR = Mineralocorticoidrezeptors

n = Anzahl

NK = Kontrollgruppe

P = Signifikanzniveau

PRA = Plasma-Renin-Aktivität

RAAS = Renin-Angiotensin-Aldosteron-System

REM = Rapid Eye Movement (schnelle Augenbewegung)

SADS = Family History Form (Familienanamnese)

SCID = Structured Clinical Interview (strukturiertes klinisches Interview)

SNP = Single Nucleotid-Polymorphisms (Einzelnukleotid- Polymorphismus)

SP = Substance P (Substanz P)

SSRI = Selective Serotonin Reuptake Inhibitor (selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer)

TCI = Temperament and Character Inventory (Temperament- und Charakterbestand)

TGF β = Transforming Growth Factor β (Transformierender Wachstumsfaktor β)

VLDL = Very Low Density Lipoproteins (Lipoproteine sehr niedriger Dichte)

WHO = World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)

Basen:

A = Adenin

C = Cytosin

G = Guanin

T = Thymin

Einheiten:

kg = Kilogramm

m = Meter

mmHg = Millimeter Wassersäule

6.2. Literaturverzeichnis

- Aartsen, W.M., Schuijt, M.P., Danser, A.H., Daemen, M.J., Smits, J.F., 2002. The role of locally expressed angiotensin converting enzyme in cardiac remodeling after myocardial infarction in mice. *Cardiovasc. Res.* 56(2), 205-213.
- Acarturk, C.Z., Nierkens, V., Agyemang, C., Stronks, K., 2011. Depressive symptoms and smoking among young Turkish and Moroccan ethnic minority groups in The Netherlands: a cross-sectional study. *Subst. Abuse Treat. Prev. Policy.* 6, 5-6.
- Anda, R.F., Williamson, D.F., Escobedo, L.G., Mast, E.E., Giovino, G.A., Remington, P.L., 1990. Depression and the dynamics of smoking. A national perspective. *JAMA.* 264(12), 1541-1545.
- Antonijevic, I.A., Murck, H., Frieboes, R.M., Barthelmes, J., Steiger, A., 2000. Sexually dimorphic effects of GHRH on sleep-endocrine activity in patients with depression and normal controls - part I: the sleep eeg. *Sleep Res. Online.* 3(1), 5-13.
- Araujo, M.A., Goulart, L.R., Cordeiro, E.R., Gatti, R.R., Menezes, B.S., Lourenco, C., Silva, H.D., 2005. Genotypic interactions of renin-angiotensin system genes in myocardial infarction. *Int. J. Cardiol.* 103(1), 27-32.
- Arinami, T., Li, L., Mitsushio, H., Itokawa, M., Hamaguchi, H., Toru, M., 1996. An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin converting enzyme gene is associated with both brain substance P contents and affective disorders. *Biol. Psychiatry.* 40(11), 1122-1127.
- Ashton, H., Millman, J.E., Telford, R., Thompson, J.W., 1973. Stimulant and depressant effects of cigarette smoking on brain activity in man. *Br J Psychiatry,* Aug; 48(4):715-717
- Bader, M., Zhao, Y., Sander, M., Lee, M.A., Bachmann, J., Bohm, M., Djavidani, B., Peters, J., Mullins, J.J., Ganten, D., 1992. Role of tissue renin in the pathophysiology of hypertension in TGR(mREN2)27 rats. *Hypertension.* 19(6 Pt 2), 681-686.
- Baghai, T.C., Binder, E.B., Schule, C., Salyakina, D., Eser, D., Lucae, S., Zwanzger, P., Habberger, C., Zill, P., Ising, M., Deiml, T., Uhr, M., Illig, T., Wichmann, H.E., Modell, S., Nothdurfter, C., Holsboer, F., Muller-Myhsok, B., Moller, H.J., Rupprecht, R., Bondy, B., 2006. Polymorphisms in the angiotensin-converting enzyme gene are associated with unipolar depression, ACE activity and hypercortisolism. *Mol. Psychiatry.* 11(11), 1003-1015.
- Baghai, T.C., Schule, C., Zwanzger, P., Minov, C., Zill, P., Ella, R., Eser, D., Oezer, S., Bondy, B., Rupprecht, R., 2002. Hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis dysregulation in patients with major depression is influenced by the insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme gene. *Neurosci. Lett.* 328(3), 299-303.

- Baghai,T.C., Varallo-Bedarida,G., Born,C., Hafner,S., Schule,C., Eser,D., von,S.C., Rupprecht,R., Bondy,B., 2008. A polymorphism in the angiotensin-converting enzyme gene is associated with smoking behavior. *J. Clin. Psychiatry.* 69(12), 1983-1985.
- Baghai,T.C., Binder,E., Schule,C., Lucae,S., Eser,D., Müller-Myhsok,B., M+Äller,H.J., Holsboer,F., Rupprecht,R., Bondy,B., 2007. Assoziation zwischen Herzerkrankungen und Depressionen. *Biologie in unserer Zeit* 37(5), 284-286.
- Baghai, T.C., Born, C., Häfner, S., Eser, D., Schüle, C., Länger, A., Leicht, G., Damm J., Rupprecht, R., and Bondy, B. (2009): Polymorphismen des Angiotensin-Converting-Enzym-Gens beeinflussen depressive Störungen und kardiovaskuläre Erkrankungen. *Journal für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie* 10 (4), 24-33
- Beck, A.,T., Ward, C.,H., Mendelson, M., Mock, J., Erbaugh, J., 1961. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry*, 4: 561-571
- Bernstein,K.E., Xiao,H.D., Adams,J.W., Frenzel,K., Li,P., Shen,X.Z., Cole,J.M., Fuchs,S., 2005. Establishing the role of angiotensin-converting enzyme in renal function and blood pressure control through the analysis of genetically modified mice. *J. Am. Soc. Nephrol.* 16(3), 583-591.
- Bondy,B., Baghai,T.C., Zill,P., Bottlender,R., Jaeger,M., Minov,C., Schule,C., Zwanzger,P., Rupprecht,R., Engel,R.R., 2002. Combined action of the ACE D- and the G-protein beta3 T-allele in major depression: a possible link to cardiovascular disease? *Mol. Psychiatry.* 7(10), 1120-1126.
- Bondy,B., 2004. Klinik und Neurobiologie: Das Krankheitsbild der Depression. *Pharmazie in unserer Zeit* 33(4), 276-281.
- Bondy, B., 2008. Wenn die Depression das Herz bricht- seelische Störungen und Herz- Kreislauf-Erkrankungen. Verlag C.H. Beck, München.
- Bondy, B., 2004. Das Krankheitsbild Depression: Klinik und Neurobiologie. *Pharmazie in unserer Zeit* Volume 33,Issue 4 S.276-281. *Klinik und Neurobiologie: Das Krankheitsbild der Depression.*
- Brandenberger,G., Charifi,C., Muzet,A., Saini,J., Simon,C., Follenius,M., 1994. Renin as a biological marker of the NREM-REM sleep cycle: effect of REM sleep suppression. *J. Sleep Res.* 3(1), 30-35.
- Burke, M.J., Preskorn, S.H., 1995. *Psychopharmacology: The fourth generation of progress.* Bloom, F.E., Kupfer, D.J. , pp.1053-1065 (Raven Press, New York)
- Cambien,F., Poirier,O., Lecerf,L., Evans,A., Cambou,J.P., Arveiler,D., Luc,G., Bard,J.M., Bara,L., Ricard,S., , 1992. Deletion polymorphism in the gene for angiotensin-converting enzyme is a potent risk factor for myocardial infarction. *Nature.* 359(6396), 641-644.

- Carney,R.M., Freedland,K.E., Miller,G.E., Jaffe,A.S., 2002. Depression as a risk factor for cardiac mortality and morbidity: a review of potential mechanisms. *J. Psychosom. Res.* 53(4), 897-902.
- Carpenter, S., 2001. Smoking and depression perpetuate one another, study indicates. *Monitor on Psychology* 32, No. 6.
- Carroll,B.J., Curtis,G.C., Mendels,J., 1976. Cerebrospinal fluid and plasma free cortisol concentrations in depression. *Psychol. Med.* 6(2), 235-244.
- Carter,F.A., Bulik,C.M., Joyce,P.R., 1994. Direction of weight change in depression. *J. Affect. Disord.* 30(1), 57-60.
- Casper,R.C., Kocsis,J., Dysken,M., Stokes,P., Croughan,J., Maas,J., 1988. Cortisol measures in primary major depressive disorder with hypersomnia or appetite increase. *J. Affect. Disord.* 15(2), 131-140.
- Charloux,A., Gronfier,C., Lonsdorfer-Wolf,E., Piquard,F., Brandenberger,G., 1999. Aldosterone release during the sleep-wake cycle in humans. *Am. J. Physiol.* 276(1 Pt 1), E43-E49.
- Charlton,J.A., Armstrong,D.G., 1989. The effect of an intravenous infusion of aldosterone upon magnesium metabolism in the sheep. *Q. J. Exp. Physiol.* 74(3), 329-337.
- Chatkin,J.M., 2006. The influence of genetics on nicotine dependence and the role of pharmacogenetics in treating the smoking habit. *J. Bras. Pneumol.* 32(6), 573-579.
- Cloninger, R.C., 1994. *The temperament and character inventory (TCI): A guide to its development and use.* St. Louis. MO: Center for Psychobiology of Personality, Washington University. ISBN: 0-9642 917-1-1.
- Dawber,T.R., Meadors,G.F., Moore,F.E., Jr., 1951. Epidemiological approaches to heart disease: the Framingham Study. *Am. J. Public Health Nations. Health.* 41(3), 279-281.
- Dawber,T.R., Moore,F.E., Mann,G.V., 1957. Coronary heart disease in the Framingham study. *Am. J. Public Health Nations. Health.* 47(4 Pt 2), 4-24.
- De Kloet,E.R., Vreugdenhil,E., Oitzl,M.S., Joels,M., 1998. Brain corticosteroid receptor balance in health and disease. *Endocr. Rev.* 19(3), 269-301.
- De Wit,L.M., van,S.A., van,H.M., Penninx,B.W., Cuijpers,P., 2009. Depression and body mass index, a u-shaped association. *BMC. Public Health.* 9, 14-19.
- Deshmukh, R., Franco, K., 2003. Managing weight gain as a side effect of antidepressant therapy. *Cleve Clin J Med.*; 70(7):614, 616, 618

- Dhein,S., Hammerath,S.B., 2001. Aspects of the intercellular communication in aged hearts: effects of the gap junction uncoupler palmitoleic acid. *Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol.* 364(5), 397-408.
- Dimmeler,S., Rippmann,V., Weiland,U., Haendeler,J., Zeiher,A.M., 1997. Angiotensin II induces apoptosis of human endothelial cells. Protective effect of nitric oxide. *Circ. Res.* 81(6), 970-976.
- Duman,R.S., Heninger,G.R., Nestler,E.J., 1997. A molecular and cellular theory of depression. *Arch. Gen. Psychiatry.* 54(7), 597-606.
- Eich,D., Neuhaus,C., Gamma,A., Angst,J., Rossler,W., Ajdacic-Gross,V., Opravil,M., 2007. Is depression a risk factor for heart complaints? Longitudinal aspects in the Zurich study. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 257(7), 396-401.
- Everson,S.A., Kaplan,G.A., Goldberg,D.E., Salonen,J.T., 2000. Hypertension incidence is predicted by high levels of hopelessness in Finnish men. *Hypertension.* 35(2), 561-567.
- Ferguson, J.M., 2001. SSRI Antidepressant Medications: Adverse Effects and Tolerability. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*; 3(1): 22–27
- Ford, D.E., Erlinger T.P., 2004. Depression and C-Reactive Protein in US Adults. Data From the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Intern Med.* 164(9): 1010-1014
- Ford,D.E., Mead,L.A., Chang,P.P., Cooper-Patrick,L., Wang,N.Y., Klag,M.J., 1998. Depression is a risk factor for coronary artery disease in men: the precursors study. *Arch. Intern. Med.* 158(13), 1422-1426.
- Frodl,T., Meisenzahl,E.M., Zetsche,T., Born,C., Groll,C., Jager,M., Leinsinger,G., Bottlender,R., Hahn,K., Moller,H.J., 2002. Hippocampal changes in patients with a first episode of major depression. *Am. J. Psychiatry.* 159(7), 1112-1118.
- Fucito,L.M., Juliano,L.M., 2009. Depression moderates smoking behavior in response to a sad mood induction. *Psychol. Addict. Behav.* 23(3), 546-551.
- Furlong,R.A., Keramatipour,M., Ho,L.W., Rubinsztein,J.S., Michael,A., Walsh,C., Paykel,E.S., Rubinsztein,D.C., 2000. No association of an insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I converting enzyme gene with bipolar or unipolar affective disorders. *Am. J. Med. Genet.* 96(6), 733-735.
- Ganong,W.F., 1993. Blood, pituitary, and brain renin-angiotensin systems and regulation of secretion of anterior pituitary gland. *Front Neuroendocrinol.* 14(3), 233-249.

- Grewen,K.M., Girdler,S.S., Hinderliter,A., Light,K.C., 2004. Depressive symptoms are related to higher ambulatory blood pressure in people with a family history of hypertension. *Psychosom. Med.* 66(1), 9-16.
- Gupta,S., Clarkson,M.R., Duggan,J., Brady,H.R., 2000. Connective tissue growth factor: potential role in glomerulosclerosis and tubulointerstitial fibrosis. *Kidney Int.* 58(4), 1389-1399.
- Hamilton, M. Development of a rating scale for primary depressive illness. (1967) *Br J Soc Clin Psychol.* 6(4): 278-296
- Hathaway, S.R., McKinley, J.C., 2000. MMPI-2. Minnesota Multiphasic Personality Inventory 2. Deutsche Bearbeitung von Rolf R. Engel. Bern: Huber
- Heineke,J., Molkenstin,J.D., 2006. Regulation of cardiac hypertrophy by intracellular signalling pathways. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 7(8), 589-600.
- Heuser,I., Yassouridis,A., Holsboer,F., 1994. The combined dexamethasone/CRH test: a refined laboratory test for psychiatric disorders. *J. Psychiatr. Res.* 28(4), 341-356.
- Holsboer,F., 2000. The corticosteroid receptor hypothesis of depression. *Neuropsychopharmacology.* 23(5), 477-501.
- Holsboer,F., Dorr,H.G., Sippell,W.G., 1982. Blunted aldosterone response to dexamethasone in female patients with endogenous depression. *Psychoneuroendocrinology.* 7(2-3), 155-162.
- Hubert,H.B., Holford,T.R., Kannel,W.B., 1982. Clinical characteristics and cigarette smoking in relation to prognosis of angina pectoris in Framingham. *Am. J. Epidemiol.* 115(2), 231-242.
- Hughes,J.W., Stoney,C.M., 2000. Depressed mood is related to high-frequency heart rate variability during stressors. *Psychosom. Med.* 62(6), 796-803.
- Jezova,D., Ochedalski,T., Kiss,A., Aguilera,G., 1998. Brain angiotensin II modulates sympathoadrenal and hypothalamic pituitary adrenocortical activation during stress. *J. Neuroendocrinol.* 10(1), 67-72.
- Johnston,E., Johnson,S., McLeod,P., Johnston,M., 2004. The relation of body mass index to depressive symptoms. *Can. J. Public Health.* 95(3), 179-183.
- Jones-Webb,R., Jacobs,D.R., Jr., Flack,J.M., Liu,K., 1996. Relationships between depressive symptoms, anxiety, alcohol consumption, and blood pressure: results from the CARDIA Study. Coronary Artery Risk Development in Young Adults Study. *Alcohol Clin. Exp. Res.* 20(3), 420-427.

- Kannel,W.B., 2000. Fifty years of Framingham Study contributions to understanding hypertension. *J. Hum. Hypertens.* 14(2), 83-90.
- Kannel,W.B., Wolf,P.A., 2008. Framingham Study insights on the hazards of elevated blood pressure. *JAMA.* 300(21), 2545-2547.
- Kannel,W.B., D'Agostino,R.B., Belanger,A.J., 1987. Fibrinogen, cigarette smoking, and risk of cardiovascular disease: Insights from the Framingham Study. *American Heart Journal* 113(4), 1006-1010.
- Katsuya,T., Koike,G., Yee,T.W., Sharpe,N., Jackson,R., Norton,R., Horiuchi,M., Pratt,R.E., Dzau,V.J., MacMahon,S., 1995. Association of angiotensinogen gene T235 variant with increased risk of coronary heart disease. *Lancet.* 345(8965), 1600-1603.
- Kendler,K.S., Kessler,R.C., Walters,E.E., MacLean,C., Neale,M.C., Heath,A.C., Eaves,L.J., 1995. Stressful life events, genetic liability, and onset of an episode of major depression in women. *Am. J. Psychiatry.* 152(6), 833-842.
- Kim,S., Iwao,H., 2000. Molecular and cellular mechanisms of angiotensin II-mediated cardiovascular and renal diseases. *Pharmacol. Rev.* 52(1), 11-34.
- Kramer,M.S., Cutler,N., Feighner,J., Shrivastava,R., Carman,J., Sramek,J.J., Reines,S.A., Liu,G., Snavely,D., Wyatt-Knowles,E., Hale,J.J., Mills,S.G., MacCoss,M., Swain,C.J., Harrison,T., Hill,R.G., Hefti,F., Scolnick,E.M., Cascieri,M.A., Chicchi,G.G., Sadowski,S., Williams,A.R., Hewson,L., Smith,D., Carlson,E.J., Hargreaves,R.J., Rupniak,N.M., 1998. Distinct mechanism for antidepressant activity by blockade of central substance P receptors. *Science.* 281(5383), 1640-1645.
- Kramer,M.S., Winokur,A., Kelsey,J., Preskorn,S.H., Rothschild,A.J., Snavely,D., Ghosh,K., Ball,W.A., Reines,S.A., Munjack,D., Apter,J.T., Cunningham,L., Kling,M., Bari,M., Getson,A., Lee,Y., 2004. Demonstration of the efficacy and safety of a novel substance P (NK1) receptor antagonist in major depression. *Neuropsychopharmacology.* 29(2), 385-392.
- Kretowski,A., McFann,K., Hokanson,J.E., Maahs,D., Kinney,G., Snell-Bergeon,J.K., Wadwa,R.P., Eckel,R.H., Ogden,L., Garg,S., Li,J., Cheng,S., Erlich,H.A., Rewers,M., 2007. Polymorphisms of the renin-angiotensin system genes predict progression of subclinical coronary atherosclerosis. *Diabetes.* 56(3), 863-871.
- Kroon, L.A., 2007: Drug Interactions with Smoking. *Am J Health Syst Pharm.*; 64(18):1917-1921.
- Lamon-Fava,S., Wilson,P.W.F., Schaefer,E.J., 1996. Impact of Body Mass Index on Coronary Heart Disease Risk Factors in Men and Women: The Framingham Offspring Study. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 16(12), 1509-1515.

- Lamon-Fava, S., Wilson, P.W.F., Schaefer, E.J., 2007. Impact of Body Mass Index on Coronary Heart Disease Risk Factors in Men and Women The Framingham Offspring Study, Anthropometric indices and their relationship with diabetes, hypertension and dyslipidemia in Australian Aboriginal people and Torres Strait Islanders. *European Journal of Preventive Cardiology* 14: 172-178.
- Lederbogen, F., Deuschle, M., Heuser, I., 1999. Depression--a cardiovascular risk factor. *Internist (Berl)*. 40(10), 1119-1121.
- Lederbogen, F., Gernoth, C., Hamann, B., Kniest, A., Heuser, I., Deuschle, M., 2003. Circadian blood pressure regulation in hospitalized depressed patients and non-depressed comparison subjects. *Blood Press Monit.* 8(2), 71-76.
- Lewington, S., Clarke, R., Qizilbash, N., Peto, R., Collins, R., 2002. 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*. 360(9349), 1903-1913.
- Libby, P., Ridker, P.M., Maseri, A., 2002. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation*. 105(9), 1135-1143.
- Lichtman, J.H., Bigger, J.T., Jr., Blumenthal, J.A., Frasure-Smith, N., Kaufmann, P.G., Lesperance, F., Mark, D.B., Sheps, D.S., Taylor, C.B., Froelicher, E.S., 2008. Depression and coronary heart disease: recommendations for screening, referral, and treatment: a science advisory from the American Heart Association Prevention Committee of the Council on Cardiovascular Nursing, Council on Clinical Cardiology, Council on Epidemiology and Prevention, and Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research: endorsed by the American Psychiatric Association. *Circulation*. 118(17), 1768-1775.
- Lorell, B.H., Carabello, B.A., 2000. Left ventricular hypertrophy: pathogenesis, detection, and prognosis. *Circulation*. 102(4), 470-479.
- Maes, M., Lin, A., Bonaccorso, S., van, H.F., Van, G.A., Delmeire, L., Biondi, M., Bosmans, E., Kenis, G., Scharpe, S., 1998. Increased 24-hour urinary cortisol excretion in patients with post-traumatic stress disorder and patients with major depression, but not in patients with fibromyalgia. *Acta Psychiatr. Scand.* 98(4), 328-335.
- Maes, M., Meltzer, H. Y., Suy, E., Minner, B., Calabrese, J., Cosyns, P., 1993. Sleep disorders and anxiety as symptom profiles of sympathoadrenal system hyperactivity in major depression. *J. Affect. Disord.* 27(3), 197-207.
- Materson, B.J., Preston, R.A., 1994. Angiotensin-converting enzyme inhibitors in hypertension. A dozen years of experience. *Arch. Intern. Med.* 154(5), 513-523.
- Mathers, C.D., Stein, C., Ma Fat, D., Rao, C., Inoue, M., Tomijima, N., Bernard, C., Lopez, A., Murray, C.J.L., 2002. Global Programme on Evidence for Health Policy Discussion Paper. World Health Organisation.

- Mathew,B., Francis,L., Kayalar,A., Cone,J., 2008. Obesity: effects on cardiovascular disease and its diagnosis. *J. Am. Board Fam. Med.* 21(6), 562-568.
- Mc Rae, R., Costa, P.T., 1987. Validation of the Five-Factor Model of Personality Across Instruments and Observers. *Journal of Personality and Social Psychology*, Vol.52, No. 1, 81-90.
- Mezzano,S.A., Ruiz-Ortega,M., Egido,J., 2001. Angiotensin II and renal fibrosis. *Hypertension.* 38(3 Pt 2), 635-638.
- Micic,D., Polovina,S., 2009. [Obesity and coronary heart disease: the mechanism of atherogenic impact]. *Med. Pregl.* 62 Suppl 3, 43-46.
- Montgomery, S.,A., Asberg, M., 1979. A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry.* 134: 382-389
- Murck,H., Held,K., Ziegenbein,M., Kunzel,H., Koch,K., Steiger,A., 2003. The renin-angiotensin-aldosterone system in patients with depression compared to controls--a sleep endocrine study. *BMC. Psychiatry.* 3, 15.
- Musselman,D.L., Evans,D.L., Nemeroff,C.B., 1998. The relationship of depression to cardiovascular disease: epidemiology, biology, and treatment. *Arch. Gen. Psychiatry.* 55(7), 580-592.
- Mykletun,A., Overland,S., Aar+©,L.E., Liab+©,H.M., Stewart,R., 2008. Smoking in relation to anxiety and depression: Evidence from a large population survey: The HUNT study. *European Psychiatry* 23(2), 77-84.
- Nemeroff,C.B., O'connor,C.M., 2000. Introduction. *Am. Heart J.* 140(4 Suppl), 55-56.
- Nuechterlein,K.H., Dawson,M.E., 1984. A heuristic vulnerability/stress model of schizophrenic episodes. *Schizophr. Bull.* 10(2), 300-312.
- O'Brien,S.M., Scott,L.V., Dinan,T.G., 2006. Antidepressant therapy and C-reactive protein levels. *Br. J. Psychiatry.* 188, 449-452.
- Oemar,B.S., Werner,A., Garnier,J.M., Do,D.D., Godoy,N., Nauck,M., Marz,W., Rupp,J., Pech,M., Luscher,T.F., 1997. Human connective tissue growth factor is expressed in advanced atherosclerotic lesions. *Circulation.* 95(4), 831-839.
- Pauls,J., Bandelow,B., Ruther,E., Kornhuber,J., 2000. Polymorphism of the gene of angiotensin converting enzyme: lack of association with mood disorder. *J. Neural Transm.* 107(11), 1361-1366.
- Penninx,B.W., Beekman,A.T., Honig,A., Deeg,D.J., Schoevers,R.A., van Eijk,J.T., van,T.W., 2001. Depression and cardiac mortality: results from a community-based longitudinal study. *Arch. Gen. Psychiatry.* 58(3), 221-227.

- Picciotto, M.R., Brunzell, D.H., Caldarone, B.J., 2002. Effect of nicotine and nicotinic receptors on anxiety and depression. *Neuroreport* 13(9):1097-1106.
- Polivy, J., Herman, C.P., 1976. Clinical depression and weight change: a complex relation. *J. Abnorm. Psychol.* 85(3), 338-340.
- Price, J.F., Mowbray, P.I., Lee, A.J., Rumley, A., Lowe, G.D., Fowkes, F.G., 1999. Relationship between smoking and cardiovascular risk factors in the development of peripheral arterial disease and coronary artery disease: Edinburgh Artery Study. *Eur. Heart J.* 20(5), 344-353.
- Rabkin, J.G., Charles, E., Kass, F., 1983. Hypertension and DSM-III depression in psychiatric outpatients. *Am. J. Psychiatry.* 140(8), 1072-1074.
- Rahn, K.H., Barenbrock, M., Hausberg, M., 1999. The sympathetic nervous system in the pathogenesis of hypertension. *J. Hypertens. Suppl.* 17(3), S11-S14.
- Raynolds, M.V., Bristow, M.R., Bush, E.W., Abraham, W.T., Lowes, B.D., Zisman, L.S., Taft, C.S., Perryman, M.B., 1993. Angiotensin-converting enzyme DD genotype in patients with ischaemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Lancet.* 342(8879), 1073-1075.
- Ridker, P.M., Hennekens, C.H., Buring, J.E., Rifai, N., 2000. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N. Engl. J. Med.* 342(12), 836-843.
- Rigat, B., Hubert, C., Alhenc-Gelas, F., Cambien, F., Corvol, P., Soubrier, F., 1990. An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels. *J. Clin. Invest.* 86(4), 1343-1346.
- Roose, S.P., Spatz, E., 1998. Depression and heart disease. *Depress. Anxiety.* 7(4), 158-165.
- Rosendorff, C., Black, H.R., Cannon, C.P., Gersh, B.J., Gore, J., Izzo, J.L., Jr., Kaplan, N.M., O'Connor, C.M., O'Gara, P.T., Oparil, S., 2007. 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.* 115(21), 2761-2788.
- Ross, R., 1999. Atherosclerosis--an inflammatory disease. *N. Engl. J. Med.* 340(2), 115-126.
- Rossi, S., Singer, S., Shearman, E., Sershen, H., Lajtha, A., 2005. The effects of cholinergic and dopaminergic antagonists on nicotine-induced cerebral neurotransmitter changes. *Neurochem Res.* 30(4): 541-58.
- Roy, A., 1988. Cortisol nonsuppression in depression: relationship to clinical variables. *J. Affect. Disord.* 14(3), 265-270.

- Rugulies,R., 2002. Depression as a predictor for coronary heart disease. a review and meta-analysis. *Am. J. Prev. Med.* 23(1), 51-61.
- Ruiz-Ortega,M., Lorenzo,O., Ruperez,M., Esteban,V., Suzuki,Y., Mezzano,S., Plaza,J.J., Egido,J., 2001a. Role of the renin-angiotensin system in vascular diseases: expanding the field. *Hypertension.* 38(6), 1382-1387.
- Ruiz-Ortega,M., Lorenzo,O., Suzuki,Y., Ruperez,M., Egido,J., 2001b. Proinflammatory actions of angiotensins. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 10(3), 321-329.
- Scalco,A.Z., Scalco,M.Z., Azul,J.B., Lotufo,N.F., 2005. Hypertension and depression. *Clinics. (Sao Paulo).* 60(3), 241-250.
- Schoevers,R.A., Beekman,A.T., Deeg,D.J., Geerlings,M.I., Jonker,C., van,T.W., 2000. Risk factors for depression in later life; results of a prospective community based study (AMSTEL). *J. Affect. Disord.* 59(2), 127-137.
- Schunkert,H., Hense,H.W., Holmer,S.R., Stender,M., Perz,S., Keil,U., Lorell,B.H., Riegger,G.A., 1994. Association between a deletion polymorphism of the angiotensin-converting-enzyme gene and left ventricular hypertrophy. *N. Engl. J. Med.* 330(23), 1634-1638.
- Seltzer,C.C., 1989. Framingham study data and "established wisdom" about cigarette smoking and coronary heart disease. *J. Clin. Epidemiol.* 42(8), 743-750.
- Shanmugam V, Sell KW, Saha BK. (1993): Mistyping ACE hetreozygotes. *PCR Methods Appl.* 3, 120-121
- Simon,G.E., Von,K.M., Saunders,K., Miglioretti,D.L., Crane,P.K., van,B.G., Kessler,R.C., 2006. Association between obesity and psychiatric disorders in the US adult population. *Arch. Gen. Psychiatry.* 63(7), 824-830.
- Sowers,J.R., Epstein,M., Frohlich,E.D., 2001. Diabetes, hypertension, and cardiovascular disease: an update. *Hypertension.* 37(4), 1053-1059.
- Stahl,S.M., 1998. Selecting an antidepressant by using mechanism of action to enhance efficacy and avoid side effects. *J. Clin. Psychiatry.* 59 Suppl 18, 23-29.
- Steiger,A., von,B.U., Herth,T., Holsboer,F., 1989. Sleep EEG and nocturnal secretion of cortisol and growth hormone in male patients with endogenous depression before treatment and after recovery. *J. Affect. Disord.* 16(2-3), 189-195.
- Sullivan,P.F., Neale,M.C., Kendler,K.S., 2000. Genetic epidemiology of major depression: review and meta-analysis. *Am. J. Psychiatry.* 157(10), 1552-1562.

- Suzuki,Y., Ruiz-Ortega,M., Lorenzo,O., Ruperez,M., Esteban,V., Egido,J., 2003. Inflammation and angiotensin II. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 35(6), 881-900.
- Tiret,L., Rigat,B., Visvikis,S., Breda,C., Corvol,P., Cambien,F., Soubrier,F., 1992. Evidence, from combined segregation and linkage analysis, that a variant of the angiotensin I-converting enzyme (ACE) gene controls plasma ACE levels. *Am. J. Hum. Genet.* 51(1), 197-205.
- Townsend,M.H., Bologna,N.B., Barbee,J.G., 1998. Heart rate and blood pressure in panic disorder, major depression, and comorbid panic disorder with major depression. *Psychiatry Res.* 79(2), 187-190.
- Tsai,C.T., Hwang,J.J., Ritchie,M.D., Moore,J.H., Chiang,F.T., Lai,L.P., Hsu,K.L., Tseng,C.D., Lin,J.L., Tseng,Y.Z., 2007. Renin-angiotensin system gene polymorphisms and coronary artery disease in a large angiographic cohort: detection of high order gene-gene interaction. *Atherosclerosis.* 195(1), 172-180.
- Tziomalos, K., Charsoulis, F., 2004. Endocrine Effects of Tobacco Smoking. *Clin Endocrinol (Oxf.)*. 61(6): 664-674
- Weiss,J.W., Mouttapa,M., Chou,C.P., Nezami,E., Anderson,J.C., Palmer,P.H., Cen,S., Gallaher,P., Ritt-Olson,A., Azen,S., Unger,J.B., 2005. Hostility, depressive symptoms, and smoking in early adolescence. *J. Adolesc.* 28(1), 49-62.
- Weissman,M.M., Wickramaratne,P., Nomura,Y., Warner,V., Verdeli,H., Pilowsky,D.J., Grillon,C., Bruder,G., 2005. Families at high and low risk for depression: a 3-generation study. *Arch. Gen. Psychiatry.* 62(1), 29-36.
- Whitworth,J.A., Butty,J., Saines,D., Scoggins,B., Thatcher,R., 1985. The effects of ACTH on the renin-aldosterone system in normotensive man. *Clin. Exp. Hypertens. A.* 7(10), 1361-1376.
- Widmer,J., Henrotte,J.G., Raffin,Y., Bovier,P., Hilleret,H., Gaillard,J.M., 1995. Relationship between erythrocyte magnesium, plasma electrolytes and cortisol, and intensity of symptoms in major depressed patients. *J. Affect. Disord.* 34(3), 201-209.
- Wittchen, H-U., Wunderlich, U., Gruschwitz, S., Zaudig, M., 1997. *Strukturiertes klinisches Interview für DSM-IV SKID. Achse I und II.* Göttingen: Hogrefe.
- Young,E.A., Lopez,J.F., Murphy-Weinberg,V., Watson,S.J., Akil,H., 2003. Mineralocorticoid receptor function in major depression. *Arch. Gen. Psychiatry.* 60(1), 24-28.
- Zhong,W., Cruickshanks,K.J., Schubert,C.R., Nieto,F.J., Huang,G.H., Klein,B.E., Klein,R., 2010. Obesity and depression symptoms in the Beaver Dam Offspring Study population. *Depress. Anxiety.* 27(9), 846-851.

- Zevin, S., Benowitz, N.L., 1999. Drug interactions with tobacco smoking. An update. *Clin Pharmacokinet.* 36(6):425-438
- Zill, P., Ackenheil, M., Rietschel, M., Maier, W., 2003. Molekulare Genetik affektiver Störungen. *psychoneuro* 29(01/02), 51-56.
- Zill, P., Ackenheil, M., Rietschel, M., Maier, W. (2003): Molekulare Genetik affektiver Störungen: Befunde und Strategien zur Identifikation der genetischen Ursachen. *Psychoneuro* 29(1), 51-56. DOI: 10.1055/s-2003-37619, Georg Thieme Verlag Stuttgart · New York.
- Zubenko, G.S., Nixon, R.A., 1984. Mood-elevating effect of captopril in depressed patients. *Am. J. Psychiatry.* 141(1), 110-111.

7. DANKSAGUNG UND WIDMUNG

Mein herzlichster Dank für die tatkräftige Unterstützung bei allen Fragen zu meiner Dissertation gilt Dr. med. Christoph Born, Prof. Dr. med. Thomas Baghai und meinem Doktorvater PD Dr. med. Cornelius Schüle.

Des Weiteren möchte ich Dr. phil. Martin Binsler für seine außerordentlich lehrreiche Unterweisung in Statistikangelegenheiten und im Rahmen dessen für das Opfer seiner kostbaren Zeit sehr danken.

Ebenso danke ich meinem Ehemann Marcus, der mich stets unterstützt und ermutigt hat.

Ich widme diese Arbeit meinen lieben Söhnen Elias Marc und Jonathan Hans.

Eidesstattliche Versicherung

Kugler, Sibylle

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt,

dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

Der Zusammenhang von kardiovaskulären Risikofaktoren einschließlich der Framingham-Risikobewertung und des Nikotinkonsums mit Polymorphismen des ACE-Gens bei depressiven Störungen

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.

München, 21.03.2017

Ort, Datum

Unterschrift Doktorandin/Doktorand