

# Journal für Kardiologie

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislaufkrankungen

## Psychopharmakotherapie bei kardialen Erkrankungen

Lange-Asschenfeldt C

*Journal für Kardiologie - Austrian*

*Journal of Cardiology 2010; 17*

*(7-8), 300-306*

Homepage:

**[www.kup.at/kardiologie](http://www.kup.at/kardiologie)**

Online-Datenbank  
mit Autoren-  
und Stichwortsuche



**ÖKG**  
Österreichische  
Kardiologische  
Gesellschaft

Offizielles  
Partnerjournal der ÖKG



EUROPEAN  
SOCIETY OF  
CARDIOLOGY®

Member of the ESC-Editor's Club



Offizielles Organ des  
Österreichischen Herzfonds



**ACVC**  
Association for  
Acute CardioVascular Care

In Kooperation  
mit der ACVC

Indexed in ESCI  
part of Web of Science

Indexed in EMBASE

Krause & Pachernegg GmbH • Verlag für Medizin und Wirtschaft • A-3003 Gablitz

P.b.b. 02Z031105M,

Verlagsort: 3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21

Preis: EUR 10,-

**Grazer Gefäß- & Gerinnungstage 2025**  
**Donnerstag, 26. Juni 2025**  
**14:30 – 15:00**

Vertiefendes Fachwissen



[www.amrn.link/aerzte](http://www.amrn.link/aerzte)

# AMARIN SYMPOSIUM

**Ein neuer Angriffspunkt im leitliniengerechten  
Risikofaktorenmanagement von pAVK- Patient:innen**

Dr. Reinhard B. Raggam, Graz

The logo consists of a stylized 'A' symbol followed by the word 'AMARIN' in a bold, sans-serif font.

© 2025 Amarin Pharmaceuticals Ireland Limited. Alle Rechte vorbehalten.  
AMARIN Name und Logo sind Marken von Amarin Pharmaceuticals Ireland Limited.

AT-VAZ-00220, 05/2025

# Psychopharmakotherapie bei kardialen Erkrankungen

C. Lange-Asschenfeldt

**Kurzfassung:** Viele psychiatrische Störungen sind mit kardiovaskulären Erkrankungen vergesellschaftet. Andererseits ist auch gezeigt worden, dass kardiale Krankheiten eine erhöhte Vulnerabilität gegen psychiatrische Komplikationen nach sich ziehen, welche ihrerseits kardiologisches Outcome bzw. Prognose verschlechtern können. Aus der Tatsache, dass Psychopharmaka an Rezeptoren und Ionenkanälen im zentralen Nervensystem angreifen, die sich auch in Herz und Gefäßsystem finden, ergibt sich ein Risiko für kardiovaskuläre Nebenwirkungen. In dieser Kurzübersicht werden klinisch relevante kardiovaskuläre Komplikationen von Psychopharmaka und ihre pharmakodynamischen Mechanismen wie z. B. anticholinerge und proarrhythmische

Effekte, orthostatische Regulationsstörungen, QT-Verlängerung, sympathomimetische Effekte und das metabolische Syndrom erläutert, und eine Risikoeinstufung der gängigsten Psychopharmaka wird vorgenommen. Es werden Therapieempfehlungen zu den wichtigsten psychiatrischen Erkrankungen im Hinblick auf kardiovaskuläre Komorbidität gegeben.

**Abstract: Psychopharmacotherapy in Cardiovascular Diseases.** Many psychiatric disorders are associated with cardiovascular diseases. On the other hand, cardiac conditions such as ischemic heart disease promote increased vulnerability to psychiatric complications which may in turn worsen the cardiologic

outcome or prognosis. Since psychiatric drugs act on receptors and ion channels in the central nervous system that are also present in heart and vasculature, there is a risk of cardiovascular side effects. In this short review, clinically relevant cardiovascular complications of psychotropics and their pharmacodynamic mechanisms such as anticholinergic and proarrhythmic effects, orthostatic dysregulation, QT prolongation, sympathomimetic effects, and the metabolic syndrome are discussed and a risk evaluation of the most common psychiatric drugs is provided. Treatment recommendations for major psychiatric diseases are provided related to cardiovascular comorbidity. **J Kardiol 2010; 17 (7–8): 300–6.**

## ■ Einleitung

Die Assoziation von Herz und Psyche hat von je her einen festen Platz in Kunst und Volksmund und wurde nicht zuletzt durch epidemiologische Untersuchungen seit dem frühen 20. Jahrhundert wiederholt und eindrucksvoll belegt [1]. Es ist z. B. bekannt, dass Menschen mit Herzerkrankungen ca. doppelt so häufig unter depressiven Symptomen leiden wie Herzgesunde [2]. Die um ca. 10 Jahre reduzierte Lebenserwartung schizophrener Patienten ist neben der erhöhten Suizidrate v. a. auf eine erhöhte kardiovaskuläre Mortalität zurückzuführen [3]. Herzerkrankungen kommen ebenso gehäuft bei Angststörungen und Suchterkrankungen, v. a. der Alkoholabhängigkeit [4], sowie bei verschiedenen anderen psychischen Störungen vor.

Psychopharmaka entfalten ihre Wirkung in den meisten Fällen auf zellulärer Ebene über Interaktionen mit (metabotropen oder ionotropen) Rezeptoren bzw. Ionenkanälen. Die gleichen Rezeptoren oder Ionenkanäle finden sich ubiquitär in verschiedensten Geweben außerhalb des Zentralnervensystems (ZNS), v. a. im peripheren Gefäßsystem sowie im Reizleitungs- und Muskelgewebe des Herzens. Es muss daher mit entsprechenden, potenziell akuten unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) von Psychopharmaka, z. B. in Form von Arrhythmien durch Depolarisations- oder Repolarisationsstörungen, orthostatischer Dysregulation oder hypertensiver Entgleisung gerechnet werden. Kardiovaskuläre UAW psychotroper Medikamente können sich auch chronisch manifestieren, z. B. durch Induktion eines metabolischen Syndroms. Schließlich können sich Komplikationen durch Wechselwirkungen von oftmals komplex metabolisierten Psychopharma-

ka mit einer bestehenden kardiologischen Medikation (z. B. Digoxin, Phenprocoumon) ergeben.

Im vorliegenden Beitrag sollen zunächst stoffgruppenübergreifend die wichtigsten (Rezeptor- bzw. Ionenkanal-vermittelten) Mechanismen skizziert werden, über welche Psychopharmaka akute kardiovaskuläre UAW bedingen können. Anschließend werden Konsequenzen für die psychiatrische Pharmakotherapie der wichtigsten psychiatrischen Störungen im Hinblick auf kardiale Komorbiditäten dargestellt. Einen orientierenden Überblick über die relevanten Psychopharmakagruppen und ihre Indikationen gibt Tabelle 1.

## ■ Kardiovaskuläre Risikoaspekte von Psychopharmaka

Kardiovaskuläre UAW können bei vielen Psychopharmaka auftreten und sind v. a. bei den älteren, nicht-selektiv wirksamen Substanzen wie z. B. den trizyklischen Antidepressiva, häufig. Die wichtigsten pharmakodynamischen Mechanismen für solche UAW seien im Folgenden genannt. Eine Übersicht über die kardiovaskuläre Risikoeinschätzung der wichtigsten Psychopharmaka basierend auf diesen Aspekten gibt Tabelle 2.

### Anticholinerge Effekte

Insbesondere Substanzen mit trizyklischer Grundstruktur blockieren mit z. T. hoher Affinität muskarinische ( $M_1$ -) Acetylcholinrezeptoren (AChR). Der physiologische (kardioprotektive) Parasympathikotonus wird dadurch reduziert. Die Folge ist ein relatives Überwiegen sympathischer Einflüsse z. B. mit Anstieg der Herzfrequenz und konsekutiv erhöhtem myokardialen Sauerstoffbedarf, was u. a. bei vorbestehender Koronar- oder Myokardinsuffizienz problematisch werden bzw. zu einer Dekompensation führen kann. Eine weitere Folge der anticholinergen Wirkung ist eine Abnahme der Herzratenvariabilität (HRV) als frequenzadaptivem Mechanismus. Die Auswirkungen anticholinergischer Psychopharmaka auf die HRV können dosisabhängig das Ausmaß einer autonomen Neuro-

Eingelangt am 13. Juli 2009; angenommen nach Revision am 19. Oktober 2009.  
Aus der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

**Korrespondenzadresse:** Priv.-Doz. Dr. med. Christian Lange-Asschenfeldt, Leiter der Oberarzt Gerontopsychiatrie, Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Heinrich-Heine-Universität, LVR-Klinikum Düsseldorf, D-40629 Düsseldorf, Bergische Landstraße 2; E-Mail: christian.lange-asschenfeldt@lvr.de

**Tabelle 1:** Die wichtigsten Psychopharmakagruppen und ihre Indikationen

Gruppe	Indikationen
Antidepressiva	Depressive Störungen (Einzelepisode oder rezidivierend) <ul style="list-style-type: none"> <li>– unipolar</li> <li>– bipolar</li> <li>– mit psychotischen Symptomen („wahnhaft“ Depression) (in Kombination mit Antipsychotika)</li> <li>– bei schizophrenen oder schizoaffektiven Störungen</li> <li>– Sonderformen: z.B. saisonale Depression, Dysthymie</li> </ul> Angststörungen <ul style="list-style-type: none"> <li>– Panikstörung mit/ohne Agoraphobie</li> <li>– generalisierte Angststörung</li> <li>– Phobien</li> </ul> Zwangsstörungen Sonstige: posttraumatische Belastungsstörung, Essstörungen, somatoforme Störungen, prämenstruell-dysphorisches Syndrom
Antipsychotika	Schizophrene Störungen Schizoaffektive Störungen Bipolare Störungen <ul style="list-style-type: none"> <li>– Akutbehandlung der Manie</li> <li>– Phasenprophylaxe</li> </ul> Depression mit psychotischen Symptomen (in Kombination mit Antidepressiva) Demenzerkrankungen mit psychotischen Störungen/Verhaltensauffälligkeiten Sonstige: Zwangs-/Angststörungen (bei Therapieresistenz), tiefgreifende Entwicklungsstörungen (Autismus, Rett-Syndrom etc.)
Phasenprophylaktika („mood stabilizer“)	Manische Episode Phasenprophylaxe bei bipolarer affektiver Störung
Antimanika	Phasenprophylaxe bei schizoaffektiven Störungen
Anxiolytika/Hypnotika	Sedierung/Schlafförderung bei allen psychiatrischen Störungen
Antidementiva	Alzheimer-Demenz Vaskuläre Demenz
Stimulanzien	Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörungen Narkolepsie Primäre Hypersomnie

pathie, wie etwa beim Diabetes mellitus, annehmen [6], sich bei entsprechender Vorschädigung potenzieren und dann klinisch relevant werden. Zu berücksichtigen sind hier Befunde von bereits vor Therapiebeginn signifikant reduzierter HRV bei bestimmten psychiatrischen Erkrankungen, wie z. B. Schizophrenie [7], Depression [8], Anorexia nervosa [9] und generell bei erhöhtem Angstniveau [10].

Ein medikamentös induzierter Herzfrequenzanstieg kann darüber hinaus bei Patienten mit bestimmten Angststörungen und depressiven Symptomen zu einer Fehlwahrnehmung als Angstsymptomatik und damit Verstärkung der Angst führen, in ähnlicher Weise wie gelegentlich z. B. Tachykardien nach körperlicher Belastung (wie Treppensteigen) von solchen

Patienten als Angst fehlattribuiert werden und sogar Panikattacken hervorrufen können.

Anticholinerge UAW treten v. a. bei trizyklischen Psychopharmaka auf (Antidepressiva: z. B. Amitriptylin, Imipramin, Clomipramin; Antipsychotika: z. B. Clozapin, Chlorpromazin, Thioridazin; „Mood stabilizer“: Carbamazepin).

### Hypotonie und orthostatische Regulationsstörung

Durch Blockade vaskulärer glattmuskulärer  $\alpha_1$ -Adrenozeptoren vermitteln viele psychotrope Medikamente aus verschiedenen Wirkstoffklassen in peripheren Widerstands- und Kapazitätsgefäßen eine Vasorelaxation, was ein vermindertes Volumenangebot mit Abfall v. a. des diastolischen Blutdrucks und kompensatorischer Reflextachykardie nach sich zieht. Insbesondere zu Therapiebeginn bzw. in der Aufdosierungsphase etablieren sich anhaltende hypotone Kreislaufverhältnisse mit Neigung zu orthostatischen Regulationsstörungen, die zu Synkopen führen können. Die hypotone Wirkung kann durch unspezifische Effekte auf periphere und zentrale Dopamin-, Serotonin- und Histaminrezeptoren verstärkt werden. Im Normalfall kommt es im Verlauf der ersten Therapiewochen zur Adaptation der Kreislaufregulation. Besondere Vorsicht gilt hier jedoch bei Patienten mit Herzinsuffizienz bzw. eingeschränkter linksventrikulärer Pumpfunktion mit einer Ejektionsfraktion  $< 50\%$ , weiterhin bei solchen mit vorbestehender antihypertensiver Medikation aufgrund der Möglichkeit synergistischer Effekte. Risikopatienten sollten initial mit maximal der halben Standarddosis behandelt und doppelt langsam aufdosiert werden.

Hypotone UAW sind besonders häufig bei trizyklischen Psychopharmaka mit  $\alpha_1$ -antagonistischer Wirkung (Antidepressiva: z. B. Amitriptylin, Imipramin, Clomipramin; Antipsychotika: z. B. Clozapin, Chlorpromazin, Thioridazin; „Mood stabilizer“: Carbamazepin), treten jedoch auch bei modernen bzw. nicht-trizyklischen Substanzen auf (Antidepressiva: z. B. Mirtazapin, Tranylcypromin, Reboxetin; Antipsychotika: Pimozid, Quetiapin, Risperidon).

### Reizleitungsstörungen

Verschiedene Psychopharmaka können über eine erhöhte Affinität zum Natriumkanal eine Hemmung des schnellen Natriumeinstroms und somit eine Verzögerung der Depolarisation der Herzmuskelzelle bzw. Zelle des Reizleitungssystems herbeiführen. Solche chinidinartigen, „membranstabilisierenden“ Effekte treten hauptsächlich unter der Behandlung mit trizyklischen Substanzen auf und entsprechen denen von Klasse-IA-Antiarrhythmika [11]. Nach den Erfahrungen der CAST-Studien, die in den späten 1980er-Jahren überraschend eine Steigerung der Mortalität durch ventrikuläre Arrhythmien bei mit solchen Antiarrhythmika behandelten Postmyokardinfarktpatienten gezeigt hatten, wurden ähnliche proarrhythmische Effekte bei entsprechender ischämischer Vorschädigung nach Myokardinfarkt auch für trizyklische Antidepressiva (TZA) und andere trizyklische Substanzen nachgewiesen. Weiterhin ist gezeigt worden, dass für depressive Patienten mit vorbestehenden Schenkelblockbildern unter

**Tabelle 2:** Kardiale Risikoeinstufung wichtiger Psychopharmaka nach Indikationsgruppen (mod. nach [5])

Indikationsgruppe	Risikoeinschätzung		
	Gering	Mäßig	Erhöht
Antidepressiva	Agomelatin <sup>+</sup> , Mirtazapin, SSRI SSRI (v. a. Citalopram, Paroxetin, Sertralin)	Duloxetine, Milnacipran, Moclobemid, Nortriptylin, Reboxetin, Trazodon, Venlafaxin	Tranylcypromin, TZA (außer Nortriptylin)
Antipsychotika	Amisulprid, Aripiprazol, Melperon, Pipamperon, Sulpirid	Butyrophenone (z. B. Haloperidol), Quetiapin, Olanzapin, Risperidon, Ziprasidon, Zotepin	Clozapin, Pimozid, Phenothiazine (v. a. Thioridazin), Sertindol
Phasenprophylaktika/Antimanika	Lamotrigin, Valproinsäure	Carbamazepin	Lithium
Anxiolytika/Hypnotika	Benzodiazepine, Melatonin <sup>+</sup> , Zaleplon, Zolpidem, Zopiclon		
Antidementiva	Memantin	Donepezil*, Galantamin*, Rivastigmin*	
Sonstige Psychopharmaka	Acamprosat, Bupropion, Buspiron, Naltrexon, Pregabalin	Atomoxetin, Buprenorphin, Clomethiazol, Modafinil, Natriumoxybat	Disulfiram, Methylphenidat, Levomethadon, Methadon

<sup>+</sup> vom Wirkmechanismus her kein Risiko zu erwarten, jedoch bisher kaum Daten; \* aufgrund des cholinomimetischen Effektes kontraindiziert bei Sick-Sinus-Syndrom, höhergradigen AV-Blockierungen und bradykarden Herzrhythmusstörungen sowie negativ chronotroper Begleitmedikation

Therapie mit TZA bereits bei therapeutischen Serumspiegeln ein erhöhtes Risiko für die Ausbildung symptomatischer AV-Blockierungen besteht [12]. Hieraus ergeben sich Kontraindikationen für Trizyklika (z. B. TZA, Clozapin, Carbamazepin) bei elektrokardiographisch manifesten Störungen der Erregungsleitung, d. h. bei Vorliegen von AV- oder Schenkelblockbildern, sowie bei Patienten mit schwerer koronarer Herzerkrankung.

### QTc-Verlängerung und Störungen der Repolarisation

Mit Aufkommen, Verbreitung und ständigen Neuentwicklungen atypischer Antipsychotika v. a. in den 1990er-Jahren wurde auch deren Assoziation mit QTc-Verlängerungen im EKG und dem plötzlichem Herztod bekannt. Als klinisches Korrelat hierfür zeigte sich die Induktion von Torsade-de-pointes-Tachykardien (TdP) als Sonderform maligner polymorpher ventrikulärer Arrhythmien. Die Assoziation von QTc-Zeit, TdP und plötzlichem Herztod ist am besten belegt für das Phenothiazinderivat Thioridazin und das Diphenylbutylpiperidinderivat Pimozid. QTc-Verlängerungen (> 440 ms, klinisch bedeutsam > 500 ms) sind jedoch in unterschiedlichem Ausmaß bei allen heute gängigen atypischen Antipsychotika, ebenso bei konventionellen Antipsychotika vom Phenothiazin- und Butyrophenontyp sowie vielen, v. a. trizyklischen, Antidepressiva bekannt. Klinische Studien konnten verifizieren, dass verschiedene Antipsychotika in unterschiedlichem Ausmaß QTc-Verlängerungen hervorrufen (Reihenfolge von größter QTc-Verlängerung zu geringster: Thioridazin > Ziprasidon > Quetiapin > Risperidon > Olanzapin > Haloperidol [13]). Allerdings ist eine direkte Korrelation von Ausmaß der QTc-Verlängerung mit erhöhtem Risiko für TdP bzw. plötzlichem Herztod bisher nicht belegt. Andererseits existieren verschiedene unabhängige Risikofaktoren für das Auftreten ventrikulärer Arrhythmien bei manifester QTc-Verlängerung (Tab. 3).

Untersuchungen zum kongenitalen Long-QT-Syndrom (LQTS) – das ebenfalls mit einem erhöhten Risiko des Auf-

**Tabelle 3:** Erhöhtes Risiko für ventrikuläre Arrhythmien bei QTc-Verlängerung

Epidemiologisch	– Alter – weibliches Geschlecht (längere QTc-Zeit)
Anamnestisch	– Bradykardie – koronare Herzerkrankung – Herzinsuffizienz – Leber-/Niereninsuffizienz; Slow-metabolizer-Status – Elektrolytverschiebungen mit Hypokaliämie und Hypomagnesiämie (cave: Essstörungen, Delir, Agitation) – (Familien-)Anamnese mit Arrhythmien/ unklaren Synkopen – (Familien-)Anamnese mit Long-QT-Syndrom
iatrogen	– anticholinerge Begleitmedikation, – andere QTc-verlängernde Substanzen als Begleitmedikation, – Komedikation mit Inhibitoren relevanter CYP-450-Enzymsysteme (z. B. 3A3/4, 2D6)

tretens von TdP und plötzlichem Herztod einhergeht – haben zu einem tieferen Einblick auch in die Pathophysiologie der pharmakogenen QTc-Verlängerung geführt. Eine häufige Form des LQTS beruht auf einer Mutation des „Human Ether-a-go-go Related Gene“ (HERG, 7q35–q36), das für die  $\alpha$ -Untereinheit eines Kaliumkanals kodiert, dem eine Schlüsselrolle in der Repolarisationsphase (v. a. Phasen 2 und 3) des ventrikulären Aktionspotenzials zukommt. Dieser Kaliumkanal vermittelt auswärtsgerichtete  $K^+$ -Ionenströme ( $I_{Kr}$ ), die im Anschluss an die Depolarisation auftreten und schließlich das Ruhemembranpotenzial wiederherstellen. Eine Störung der Kinetik von  $I_{Kr}$  führt zu einer Verlängerung der Aktionspotenzialdauer bzw. QTc-Zeit und damit zu einer erhöhten Vulnerabilität gegenüber kreisenden Erregungen; die Folge kann ein Auftreten von Arrhythmien vom Typ der TdP sein. Voraussetzung hierfür scheint jedoch eine gewisse kardiale Vorschädigung bzw. das Vorliegen weiterer arrhythmogener Faktoren zu sein (Tab. 3), die in ihrer Gesamtheit eine Reduktion einer angenommenen „Repolarisationsreserve“ bewirken [14].

Experimentelle Befunde legen HERG/ $I_{Kr}$ -blockierende Eigenschaften konventioneller wie auch neuer atypischer Antipsychotika nahe [15]. Solches ist auch für TZA gezeigt worden [16], wobei hier die Verhältnisse aufgrund von Interaktionen mit anderen, z. T. in Richtung der Depolarisation aktiven Ionenkanälen, komplexer sind [14].

Aus tierexperimentellen Daten ist bekannt, dass vagale Aktivität über Acetylcholinfreisetzung zu einer Verkürzung der Aktionspotenzialdauer und damit der QTc-Zeit führen kann, was letztlich einem protektiven Effekt entspricht. Dieser entfällt bei einem Übergewicht sympathischer Einflüsse, etwa in der Akutphase nach einem Myokardinfarkt, unter anticholinergem Medikation oder bei Herzinsuffizienz, was dann wiederum eine erhöhte Vulnerabilität bedingt.

## ■ Spezifische Psychopharmakotherapie bei kardialen Erkrankungen

### Depressive Störungen

Zusammenhänge zwischen depressiven Syndromen und kardialer Morbidität und Mortalität werden seit Langem systematisch untersucht [17]. Die Prävalenz von depressiven Syndromen bei kardial Erkrankten ist generell sowie speziell bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung (KHK) deutlich erhöht [18]. Es ist weiterhin gut belegt, dass eine manifeste depressive Erkrankung einen unabhängigen Risikofaktor für Mortalität in der Phase nach stattgehabtem Myokardinfarkt darstellt. So ist gezeigt worden, dass in einem Beobachtungszeitraum bis 6 Monate nach akutem Myokardinfarkt die Mortalität bei depressiven Patienten auf nicht weniger als das 3,5-Fache gegenüber einer psychiatrisch gesunden Kontrollgruppe ansteigen kann [19]. Daneben vermindert depressive Komorbidität signifikant langfristige Therapie- und Rehabilitationserfolge [20] und erhöht Behandlungskosten [21]. Daher erfolgte kürzlich eine Konsensusempfehlung der „American Heart Association“, in der die Notwendigkeit eines Depressionsscreenings sowie einer konsequenten Therapie von depressiven Symptomen bei Patienten mit KHK hervorgehoben wird [22]. Aufgrund ihrer vielfältigen kardiovaskulären Risiken (anticholinerge, antiadrenerge, leitungsverzögernde Effekte, s. o.) sind die „klassischen“ TZA bei kardialer Komorbidität, v. a. bei KHK und insbesondere nach akutem Myokardinfarkt sowie Herzinsuffizienz, kontraindiziert (Tab. 2).

In den vergangenen Jahren wurden mehrere randomisierte placebokontrollierte Studien zur Wirksamkeit und Sicherheit neuerer Antidepressiva bei depressiven Patienten mit KHK publiziert. Die SADHART-Studie (Sertraline Antidepressant Heart Attack Randomized Trial) untersuchte den selektiven Serotonin-Rückaufnahmehemmer (SSRI) Sertralin gegen Placebo bei 369 Patienten nach akutem Koronarsyndrom mit komorbider Depression [23]. In der MIND-IT-Studie (Myocardial Infarction and Depression Intervention Trial) [24] kam unter ähnlichen Bedingungen das Antidepressivum Mirtazapin zum Einsatz (n = 91). Bei CREATE (Canadian Cardiac Randomized Evaluation of Antidepressant and Psychotherapy Efficacy) wurde der SSRI Citalopram gegen Placebo bei 284 Patienten mit chronischer KHK untersucht [25]. In allen 3 Studien waren die untersuchten Antidepressiva in

unterschiedlichem Ausmaß wirksam und v. a. in der speziellen Anwendung bei dieser Zielgruppe sicher. Aufgrund methodischer Einschränkungen (z. T. zu kleine Stichproben bzw. zu kurze Beobachtungszeit) konnte die wichtige Frage nach dem Einfluss der Depressionsbehandlung auf die kardiale Prognose jedoch nicht beantwortet werden und bleibt damit noch zu klären.

Über eine ähnlich gute kardiale Verträglichkeit wie SSRI und Mirtazapin verfügen auch die neueren Antidepressiva Venlafaxin und Duloxetin. Beide Substanzen weisen einen dualen Wirkmechanismus durch Hemmung der neuronalen Wiederaufnahme beider Neurotransmitter Serotonin (5-HT) bzw. Noradrenalin (NA) mittels Blockade der entsprechenden Membrantransporter auf. Da insbesondere der NA-Transporter eine Schlüsselrolle bei der autonomen Sympathikusregulation spielt [26], kann es als UAW zu kardiovaskulärer sympathoadrenerger Überstimulation kommen. Vor allem Blutdruckerhöhungen können in Einzelfällen hier klinisch relevant werden und dann die Anwendung bei kardiovaskulären Erkrankungen einschränken. Dies gilt in wahrscheinlich noch höherem Maße auch für den selektiven NA-Rückaufnahmehemmer (NRI) Reboxetin [27] sowie für Hemmer des u. a. katecholaminabbauenden Enzyms Monoaminoxidase (MAO), Moclobemid und Tranylcypromin. Letztere Substanz kann als irreversibler und nicht-selektiver MAO-Hemmer sogar lebensbedrohliche hypertensive Krisen hervorrufen, v. a. assoziiert mit tyraminreicher Kost.

Zusammenfassend können heute die SSRI, v. a. Sertralin und Citalopram, als Antidepressiva der ersten Wahl bei kardiovaskulären Begleiterkrankungen, v. a. der chronischen wie auch instabilen KHK, gelten, während TZA sowie Tranylcypromin in solchen Fällen kontraindiziert sind (Tab. 2).

### Angst- und Zwangsstörungen

Ähnlich wie bei der Depression ist auch für Patienten mit Angststörungen eine erhöhte Prävalenz kardialer Begleiterkrankungen nachgewiesen worden. Angsterkrankungen, v. a. die generalisierte Angststörung, scheinen ebenfalls einen ungünstigen Einfluss auf die kardiale Prognose zu haben [28], jedoch ist diese Frage bisher nicht ganz so eindeutig zu beantworten wie im Falle der Depression [29]. Dies gilt in gleichem Maße auch für Zwangsstörungen. Auch fehlen bisher größere kontrollierte Studien zur Wirksamkeit und Sicherheit von Psychopharmaka bei Angst- oder Zwangsstörung und komorbiden kardiovaskulären Erkrankungen wie KHK oder Herzinsuffizienz. Da jedoch bei beiden genannten psychiatrischen Störungen Antidepressiva – und hier v. a. SSRI – Medikamente der 1. Wahl darstellen (s. o.), können ähnliche Empfehlungen wie bei der Depressionsbehandlung kardial Erkrankter gegeben werden. SSRI und die dualen Antidepressiva Duloxetin und Venlafaxin sollten bevorzugt verwendet werden. Der MAO-Hemmer Tranylcypromin und trizyklische Antidepressiva, wie die für Angst- bzw. Zwangsstörung häufig noch verwendeten Substanzen Imipramin bzw. Anafranil, sollten vermieden werden (Tab. 2). Das in Deutschland zur Behandlung der generalisierten Angststörung zugelassene Antikonvulsivum Pregabalin kann unter der Maßgabe regelmäßiger EKG-Kontrollen bei stabiler Herzerkrankung eingesetzt werden.

## Schizophrenie

Ein bereits ohne Therapie erhöhtes kardiovaskuläres Risiko bei Patienten mit Schizophrenie ist in einer umfangreichen Literatur vergleichbar gut belegt wie bei der Depression. Schizophrene weisen eine erhöhte Inzidenz von Glukose- und Fettstoffwechselstörungen sowie Adipositas auf [30]. Die Diagnose einer schizophrenen Psychose prädisponiert zu atherosklerotischen und kardialen Begleiterkrankungen sowie plötzlichem Herztod [31], was unabhängig von der erhöhten Suizidrate zu einer deutlichen Verkürzung der Lebenserwartung führt [3]. Es ist daher von höchster Relevanz, dass eine Langzeitbehandlung v. a. mit bestimmten atypischen Antipsychotika regelhaft zum Auftreten eines metabolischen Syndroms (abdominelle Adipositas, Fett- und Glukosestoffwechselstörungen, arterielle Hypertonie) führt [32]. Pharmakodynamisch liegt eine zentrale Appetitsteigerung durch Antagonismus an folgenden Rezeptoren zugrunde (geordnet nach Rezeptoraffinität):  $H_1$ -Histaminrezeptor >  $\alpha_1$ -Adrenozeptor > 5-HT<sub>2</sub>-Rezeptor > 5-HT<sub>6</sub>-Rezeptor [33]. Klinische Studien zeigen, dass unter Therapie mit Clozapin und Olanzapin die stärksten Gewichtszunahmen zu verzeichnen sind; Risperidon und Quetiapin nehmen eine Mittelstellung ein, während Amisulprid, Aripiprazol und Ziprasidon zu geringer bzw. keiner Gewichtszunahme führen und bei entsprechender besonderer Prädisposition zu bevorzugt sind [34] (Tab. 2). Infolge der Zunahme der viszeralen Fettmasse treten Fettstoffwechselstörungen und insbesondere Insulinresistenz bis zum Typ-II-Diabetes auf. Die Indikationsstellung für eine Langzeitbehandlung mit atypischen Antipsychotika bei Patienten mit Risikofaktoren für ein metabolisches Syndrom sollte daher sorgfältig erfolgen; es sollten engmaschiges therapeutisches Monitoring und ggf. frühzeitige Interventionen durchgeführt werden [32].

Klinische Bedeutung und pharmakologische Mechanismen von QTc-Verlängerung und ventrikulären Arrhythmien infolge einer antipsychotischen Therapie sind bereits ausführlich erörtert worden. Eine pharmakologisch induzierte QTc-Verlängerung geht insbesondere bei kardialer Vorschädigung bzw. Vorhandensein bestimmter anderer Konditionen (Tab. 3) mit einem erhöhten Arrhythmierisiko einher und zwingt dann zum Absetzen oder Umstellen der antipsychotischen Medikation. Bei entsprechender Disposition sollte primär mit Antipsychotika mit vergleichsweise geringer QTc-verlängernder Potenz behandelt werden (z. B. Olanzapin, Aripiprazol, Risperidon) und davon unabhängig ein regelmäßiges EKG-Monitoring erfolgen.

Schließlich gilt auch für Antipsychotika die grundsätzliche Empfehlung, bei kardialer Komorbidität auf trizyklische Substanzen (Phenothiazine etc.) zu verzichten (s. o.).

## Hirnorganische Störungen und Demenzerkrankungen

Zur antidementiven Basisbehandlung insbesondere der Alzheimer-Demenz sowie, unter bestimmten Voraussetzungen, auch anderer Demenzformen, wie der vaskulären Demenz, stehen derzeit die Acetylcholinesterasehemmer (AChE-Hemmer) Donepezil, Galantamin und Rivastigmin sowie der NMDA-Antagonist Memantin zur Verfügung. Die

AChE-Hemmer sind aufgrund ihrer parasymphomimetischen Wirkung kontraindiziert bei bradykarden Herzrhythmusstörungen und supraventrikulären Erregungsleitungsstörungen (Tab. 2). In solchen Fällen sollte mit dem kardial nicht bedenklichen Memantin behandelt werden. Bei depressiven bzw. agitiert-aggressiven Verhaltensweisen sowie psychotischem Erleben bei Demenzerkrankungen oder anderen himnorganischen Störungen sollte die antidepressive bzw. antipsychotische Behandlung bei kardialer Komorbidität unter den in den entsprechenden Abschnitten bereits ausgeführten Aspekten erfolgen. Es ist zu beachten, dass insbesondere für (konventionelle wie moderne) Antipsychotika als Klasseffekt ein erhöhtes kardiales und zerebrovaskuläres Mortalitätsrisiko bei Patienten mit kardialen Risikofaktoren gezeigt worden ist [35].

## Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörungen und Narkolepsie

Zur Therapie dieser Erkrankungen werden v. a. Substanzen mit zentraler sympathoadrenerger Wirkung (Psychostimulanzien) wie Methylphenidat und Modafinil eingesetzt. Diese Medikamente können jedoch auch periphere sympathomimetische Effekte mit entsprechenden UAW dosisabhängig auch schon beim Herzgesunden hervorrufen. Manifeste Herzerkrankungen oder instabiler bzw. schwer einstellbarer Hypertonus stellen daher in der Regel Kontraindikationen für die Behandlung mit Stimulanzien dar (Tab. 2).

## ■ Relevanz für die Praxis

Psychopharmaka können über unterschiedliche Mechanismen kardiotrop wirken. Ein Risiko lässt sich jedoch in den meisten Fällen erst bei entsprechender kardialer Vorschädigung ableiten, wenn also das entsprechende Pharmakon mit potenziellen kardiovaskulären Nebenwirkungen auf ein pathophysiologisches Substrat trifft. Dieses kann auch latent, d. h. bisher klinisch nicht apparent geworden sein (Nebenwirkung bei scheinbar herzgesunden Patienten). In der Praxis sollte daher nicht nur das Risikoprofil des Medikaments über dessen Einsatz entscheiden, sondern ebenso die individuelle Risikokonstellation des Patienten (Zustand nach akutem Koronarsyndrom, vorbestehende Herzrhythmusstörungen, Blockbilder, Anamnese mit Synkopen, Herzinsuffizienz, Art der kardiovaskulären Risikofaktoren, Komedikation, vorbestehende QTc-Verlängerung etc.). Allgemein sollten trizyklische Psychopharmaka bei kardialer Komorbidität vermieden werden. In der antidepressiven Behandlung sollten SSRI bevorzugt werden. Bei der Anwendung moderner, atypischer Antipsychotika ist auf mögliche QTc-Verlängerung bzw. die Induktion eines metabolischen Syndroms zu achten. Ein sorgfältiges kardiologisches Monitoring im Therapieverlauf ist anzuraten und erfordert die enge Zusammenarbeit von Psychiater und Kardiologen bzw. Internisten.

## Literatur:

1. Rudisch B, Nemeroff CB. Epidemiology of comorbid coronary artery disease and depression. *Biol Psychiatry* 2003; 54: 227–40.
2. Egede LE. Major depression in individuals with chronic medical disorders: prevalence, correlates and association with health resource utilization, lost productivity and functional disability. *Gen Hosp Psychiatry* 2007; 29: 409–16.
3. Curkendall SM, Mo J, Glasser DB, Rose SM, Jones JK. Cardiovascular disease in patients

- with schizophrenia in Saskatchewan, Canada. *J Clin Psychiatry* 2004; 65: 715–20.
4. Schuckit MA. Alcohol-use disorders. *Lancet* 2009; 373: 492–501.
  5. Lange-Asschenfeldt C. Psychopharmaka im Alter und bei internistischen Erkrankungen. In: Benkert O, Hippus H (Hrsg). *Kompendium der Psychiatrischen Pharmakotherapie*. 7. Aufl. Springer-Verlag, Heidelberg, 2009; 609–37.
  6. Rechlin T, Beck G, Weis M, Kaschka WP. Correlation between plasma clozapine concentration and heart rate variability in schizophrenic patients. *Psychopharmacology (Berl)* 1998; 135: 338–41.
  7. Jindal RD, Keshavan MS, Eklund K, Stevens A, Montrose DM, Yeragani VK. Beat-to-beat heart rate and QT interval variability in first episode neuroleptic-naive psychosis. *Schizophr Res* 2009; 113: 176–80.
  8. Agelink MW, Boz C, Ullrich H, Andrich J. Relationship between major depression and heart rate variability. Clinical consequences and implications for antidepressive treatment. *Psychiatry Res* 2002; 113: 139–49.
  9. Lachish M, Stein D, Kaplan Z, Matar M, Faigin M, Korsunski I et al. Irreversibility of cardiac autonomic dysfunction in female adolescents diagnosed with anorexia nervosa after short- and long-term weight gain. *World J Biol Psychiatry* 2009; 1–9.
  10. Miu AC, Heilman RM, Miclea M. Reduced heart rate variability and vagal tone in anxiety: trait versus state, and the effects of autogenic training. *Auton Neurosci* 2009; 145: 99–103.
  11. Roose SP, Glassman AH, Dalack GW. Depression, heart disease, and tricyclic antidepressants. *J Clin Psychiatry* 1989; 50 (Suppl): 12–6.
  12. Glassman AH, Roose SP, Bigger JT Jr. The safety of tricyclic antidepressants in cardiac patients. Risk-benefit reconsidered. *JAMA* 1993; 269: 2673–5.
  13. Witchel HJ, Hancox JC, Nutt DJ. Psychotropic drugs, cardiac arrhythmia, and sudden death. *J Clin Psychopharmacol* 2003; 23: 58–77.
  14. Witchel HJ, Hancox JC, Nutt DJ, Wilson S. Antipsychotics, HERG and sudden death. *Br J Psychiatry* 2003; 182: 171–2.
  15. Crumb W, Cavero I. QT interval prolongation by non-cardiovascular drugs: issues and solutions for novel drug development. *Pharm Sci Technol Today* 1999; 2: 270–80.
  16. Duncan RS, McPate MJ, Ridley JM, Gao Z, James AF, Leishman DJ, et al. Inhibition of the HERG potassium channel by the tricyclic antidepressant doxepin. *Biochem Pharmacol* 2007; 74: 425–37.
  17. Malzberg B. Mortality among patients with involution melancholia. *Am J Psychiatry* 1937; 93: 1231–8.
  18. Thombs BD, Bass EB, Ford DE, Stewart KJ, Tsilidis KK, Patel U, et al. Prevalence of depression in survivors of acute myocardial infarction. *J Gen Intern Med* 2006; 21: 30–8.
  19. Frasure-Smith N, Lesperance F, Talajic M. Depression following myocardial infarction. Impact on 6-month survival. *JAMA* 1993; 270: 1819–25.
  20. Glazer KM, Emery CF, Frid DJ, Banyasz RE. Psychological predictors of adherence and outcomes among patients in cardiac rehabilitation. *J Cardiopulm Rehabil* 2002; 22: 40–6.
  21. Frasure-Smith N, Lesperance F, Gravel G, Masson A, Juneau M, Talajic M, et al. Depression and health-care costs during the first year following myocardial infarction. *J Psychosom Res* 2000; 48: 471–8.
  22. Lichtman JH, Bigger JT Jr, Blumenthal JA, Frasure-Smith N, Kaufmann PG, Lesperance F, et al. 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* 2008; 118: 1768–75.
  23. Glassman AH, O'Connor CM, Califf RM, Swedberg K, Schwartz P, Bigger JT Jr, et al. Sertraline treatment of major depression in patients with acute MI or unstable angina. *JAMA* 2002; 288: 701–9.
  24. van Melle JP, de Jonge P, Honig A, Schene AH, Kuyper AM, Crijns HJ, et al. Effects of antidepressant treatment following myocardial infarction. *Br J Psychiatry* 2007; 190: 460–6.
  25. Lesperance F, Frasure-Smith N, Koszycki D, Laliberte MA, van Zyl LT, Baker B, et al. Effects of citalopram and interpersonal psychotherapy on depression in patients with coronary artery disease: the Canadian Cardiac Randomized Evaluation of Antidepressant and Psychotherapy Efficacy (CREATE) trial. *JAMA* 2007; 297: 367–79.
  26. Mayer AF, Schroeder C, Heusser K, Tank J, Diedrich A, Schmieder RE, et al. Influences of norepinephrine transporter function on the distribution of sympathetic activity in humans. *Hypertension* 2006; 48: 120–6.
  27. Kent JM. SNaRIs, NaSSAs, and NaRIs: new agents for the treatment of depression. *Lancet* 2000; 355: 911–8.
  28. Frasure-Smith N, Lesperance F. Depression and anxiety as predictors of 2-year cardiac events in patients with stable coronary artery disease. *Arch Gen Psychiatry* 2008; 65: 62–71.
  29. Parker GB, Owen CA, Brotchie HL, Hyett MP. The impact of differing anxiety disorders on outcome following an acute coronary syndrome: time to start worrying? *Depress Anxiety* 2009; [Epub ahead of print].
  30. Henderson DC. Schizophrenia and comorbid metabolic disorders. *J Clin Psychiatry* 2005; 66 (Suppl 6): 11–20.
  31. Davidson M. Risk of cardiovascular disease and sudden death in schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2002; 63 (Suppl) 9: 5–11.
  32. Cordes J, Sinha-Roder A, Kahl KG, Malevani J, Thuenker J, Lange-Asschenfeldt C, et al. [Therapeutic options for weight management in schizophrenic patients treated with atypical antipsychotics]. *Fortschr Neurol Psychiatr* 2008; 76: 703–14.
  33. Kroeze WK, Hufeisen SJ, Popadak BA, Renock SM, Steinberg S, Ermsberger P, et al. H1-histamine receptor affinity predicts short-term weight gain for typical and atypical antipsychotic drugs. *Neuropsychopharmacology* 2003; 28: 519–26.
  34. Drieling T, Biedermann NC, Scharer LO, Strobl N, Langosch JM. [Psychotropic drug-induced change of weight: a review]. *Fortschr Neurol Psychiatr* 2007; 75: 65–80.
  35. Setoguchi S, Wang PS, Alan BM, Canning CF, Kaci L, Schneeweiss S. Potential causes of higher mortality in elderly users of conventional and atypical antipsychotic medications. *J Am Geriatr Soc* 2008; 56: 1644–50.

# Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

## [Medizintechnik-Produkte](#)



Neues CRTD Implantat  
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno  
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:  
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3  
Labotect GmbH



InControl 1050  
Labotect GmbH

## e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

## [Bestellung e-Journal-Abo](#)

### Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)