

Aus der Klinik und Poliklinik für Thorax-, Herz- und
Thorakale Gefäßchirurgie
der Universität Würzburg

Direktor: Professor Dr. med. Rainer G. Leyh

**Depression und chronische Hyperglykämie bei ACB-Patienten.
Vorkommen und postoperative Komplikationen**

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der

Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von

Carolin Christine Leistner

aus Amberg

Würzburg, Februar 2018

Referent: **Univ.-Prof. Dr. med. Rainer G. Leyh**

Koreferent: **Univ.-Prof. Dr. med. Jürgen Deckert**

Dekan: **Univ.-Prof. Dr. med. Matthias Frosch**

Tag der mündlichen Prüfung: 07.08.2018

Die Promovendin ist Ärztin.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Grundlagen	3
1.1.1	Koronare Herzkrankheit	3
1.1.2	Therapie der koronaren Herzkrankheit.....	4
1.1.3	Depression.....	5
1.1.4	Messinstrumente zur Erfassung depressiver Symptome	7
1.1.4.1	Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)	7
1.1.4.2	Patient Health Questionnaire-2 (PHQ-2).....	8
1.2	Stand der Forschung	9
1.2.1	Major Depression und depressive Symptome bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit.....	9
1.2.2	Auswirkungen von Major Depression und depressiven Symptomen bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit.....	11
1.2.3	Mechanismen zur Moderation des Zusammenhangs zwischen Depression und koronarer Herzkrankheit.....	12
1.2.4	Metabolische Auswirkungen von Depression und depressiven Symptomen.....	15
1.3	Zielsetzung und Fragestellung	16
2	Material und Methoden	18
2.1	Studiendesign	18
2.2	Methodik	19
2.2.1	Depressionsscreening nach PHQ-2.....	19
2.2.2	Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)	20
2.2.3	Patientenmerkmale und Untersuchungsparameter	20
2.2.3.1	Allgemeines	20
2.2.3.2	Präoperative Patientenmerkmale	21
2.2.3.3	Perioperative Patientenmerkmale	23
2.2.3.4	Perioperative Komplikationen.....	23

2.3	Auswertung und statistische Analyse	25
2.3.1	Statistische Analyse	25
2.3.2	Boxplots	26
3	Ergebnisse	27
3.1	Patientenkollektiv	27
3.2	Präoperative Patientenmerkmale	28
3.3	Perioperative Patientenmerkmale	33
3.4	Postoperative Patientenmerkmale und Komplikationen	35
3.5	Ergebnisse der Depressionsskalen Patient Health Questionnaire-2 und Hospital Anxiety and Depression Scale HADS-Depressionsskala	39
3.6	HbA1c-Werte in den HADS-Depressionsskala Gruppen.....	41
3.7	HbA1c-Werte in den PHQ-2 Gruppen	42
3.8	Werte für C-reaktives Protein in den HADS-Depressions- skala Gruppen	44
3.9	Werte für C-reaktives Protein in den PHQ-2 Gruppen.....	45
3.10	Peri- und postoperative Komplikationen	46
4	Diskussion	55
4.1	Validität der Ergebnisse der Hospital Anxiety and Depression Scale und des Patient Health Questionnaire-2.....	56
4.2	Komplikationen und major adverse events bei depressiven Patienten mit koronarer Herzkrankheit	59
4.3	Entzündungsparameter bei depressiven Patienten mit koronarer Herzkrankheit	64
4.4	Chronische Hyperglykämie	66
4.5	Limitationen	70
4.6	Ausblick	72

5	Zusammenfassung.....	73
6	Literaturverzeichnis	75
7	Verzeichnis der Tabellen und Abbildungen	99
	7.1 Tabellenverzeichnis	99
	7.2 Abbildungsverzeichnis	99

Danksagung

Lebenslauf

Abkürzungsverzeichnis

ACB	aorto-koronarer Bypass
ACVB	aorto-koronarer Venenbypass
AKE	Aortenklappenersatz
AKI	akutes Nierenversagen (Acute Kidney Injury)
AP	Angina pectoris
ASD	Vorhofseptumdefekt
BDI	Beck Depressions-Inventar
BMI	Body-Mass-Index
CCS	Canadian Cardiovascular Society
CI	Konfidenzintervall (Confidence Interval)
COPD	chronisch obstruktive Lungenkrankheit
CRP	C-reaktives Protein
DALYs	durch Arbeitsunfähigkeit oder Behinderung beeinträchtigten Lebensjahre (disability-adjusted life-years)
DM	Diabetes mellitus
DMT1	Diabetes mellitus Typ I
DMT2	Diabetes mellitus Typ II
EACTS	European Association of Cardio-Thoracic Surgery
eGFR	geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated Glomerular Filtration Rate)
ESC	European Society of Cardiology
GE	Gefäßkrankung
HADS	Hospital Anxiety and Depression Scale
HADS-A	Hospital Anxiety and Depression Scale – Angstskala
HADS-D	Hospital Anxiety and Depression Scale – Depressionsskala
HLM	Herz-Lungen-Maschine
HPA-Achse	Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse
HR	Hazard Ratio
IABP	intraaortale Gegenpulsationspumpe
IADL	Skala zur Erfassung eingeschränkter Alltagsfähigkeiten (instrumental activities of daily living)
IDDM	insulinabhängiger Diabetes mellitus (Insulin Dependent Diabetes Mellitus)

IFCC	International Federation of Clinical Chemistry
IQR	Interquartilbereich (Interquartile Range)
ITS	Intensivstation
KHK	koronare Herzkrankheit
LV-EF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MDD	Major Depressive Disorder, Major Depression
MKE	Mitralklappenersatz
MKR	Mitralklappenrekonstruktion
NGSP	National Glycohemoglobin Standardization Program
NKF	National Kidney Foundation
NO	Stickstoffmonoxid
NYHA	New York Heart Association
OR	Odds Ratio
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PCI	perkutane Koronarintervention
PHQ-2	Patient Health Questionnaire-2
PHQ-2.1	Patient Health Questionnaire-2, Frage 1 – depressive Stimmungslage
PHQ-2.2	Patient Health Questionnaire-2, Frage 2 – Anhedonie
PHQ-9	Patient Health Questionnaire depression module
PRIND	prolongiertes reversibles ischämisches neurologisches Defizit
PTCA	perkutane transluminale Koronarangioplastie
RIVA	Ramus interventricularis anterior (LAD, left anterior descending)
RR	relatives Risiko
S.	Seite
TIA	transitorische ischämische Attacke
TKE	Trikuspidalklappenersatz
TKR	Trikuspidalklappenrekonstruktion
vgl.	vergleiche
VSD	Ventrikelseptumdefekt
YLDs	Lebensjahre mit Behinderung (years lived with disability)

1 Einleitung

Über die vergangenen Jahre haben zwei Krankheitsentitäten immer mehr an sozioökonomischer Bedeutung gewonnen – die koronare Herzkrankheit (KHK) und psychische Erkrankungen, darunter vor allem die Major Depression (Major Depressive Disorder, MDD). Insbesondere wenn man die Zahl der durch Behinderung oder Arbeitsunfähigkeit beeinträchtigten Lebensjahre (disability-adjusted life-years, DALYs) betrachtet, nehmen beide Erkrankungen nach Angaben der WHO und der 1991 initiierten Global Burden of Disease Study seit mehreren Dekaden zu (Murray and Lopez 2013).

Tabelle 1 Durch Arbeitsunfähigkeit oder Behinderung beeinträchtigte Lebensjahre (disability-adjusted life-years, DALYs) weltweit von 1990 bis 2020
Modifiziert nach ¹Murray and Lopez (2013), ²Murray and Lopez (1996)

DALYs weltweit	Rang		
	1990 ¹	2010 ¹	2020 ²
Ischämische Herzerkrankung	4	1	1
Major Depression	15	11	2
Schlaganfall	5	3	4
Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung	6	9	5
Diabetes mellitus	21	14	

Bereits in der 1996 veröffentlichten Arbeit von Murray and Lopez (1996) werden kardiovaskuläre Erkrankungen (KHK und cerebrovaskuläre Erkrankungen) auf Rang 5 und 6, MDD auf Rang 4 der führenden Ursachen für DALYs genannt, die Prognose für 2020 ging damals von einer drastischen Zunahme der DALYs in diesen Bereichen aus und prognostizierte für 2020 Rang 1 für die KHK und Rang 2 für die MDD. Neuere Daten aus dem Jahr 2013 derselben Arbeitsgruppe (Murray and Lopez 2013) konnten eine weltweite Zunahme der DALYs für KHK und MDD bereits bestätigen (siehe auch Tabelle 1, S. 1 und Tabelle 2, S. 2).

Tabelle 2 Ausschnitt aus den Top 10 der Todesursachen, der verlorenen Lebensjahre durch vorzeitigen Tod, der Lebensjahre mit Behinderung (years lived with disability, YLDs) und der durch Arbeitsunfähigkeit oder Behinderung beeinträchtigten Lebensjahre (disability-adjusted life-years, DALYs) in den USA 2010

Modifiziert nach Murray and Lopez (2013)

	DALYs		YLDs		Verlorene Lebensjahre		Todesursachen	
	Rang	Prozent	Rang	Prozent	Rang	Prozent	Rang	Prozent
Koronare Herzkrankheit	1	9,6	16	1,9	1	15,9	1	21,1
Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung	2	4,5	6	4,8	4	4,2	5	5,8
Major Depression	5	3,7	2	8,3	-	-	-	-
Schlaganfall	7	3,1	17	1,7	3	4,3	2	6,5
Diabetes mellitus	8	3,1	8	3,2	7	3,1	6	3,2
Angsterkrankungen	13	2,3	5	5,1	-	-	-	-
Chronische Nierenerkrankung	17	1,5	22	1,1	16	1,7	9	2,3
Andere kardiovaskuläre und Kreislauferkrankungen	26	1,2	34	0,6	17	1,7	10	2,1

Betrachtet man die Risikofaktoren, die zu einer Beeinträchtigung der Lebensqualität führen, so stellt man auch hier eine Zunahme kardiovaskulärer Risikofaktoren fest, die wiederum das Auftreten von Erkrankungen mit erhöhten DALYs begünstigen. Für den Zeitraum 1990 bis 2010 wurde eine Zunahme von mehr als 30 % weltweit unter anderem für Übergewicht, erhöhte Nüchtern-Plasmagluucose und kochsalzreiche Ernährung beschrieben (Murray and Lopez 2013).

1.1 Grundlagen

1.1.1 Koronare Herzkrankheit

Die KHK beschreibt eine chronische Erkrankung, die durch das Auftreten von Atherosklerose an den Koronargefäßen gekennzeichnet ist. Mit der Bildung komplexer atherosklerotischer Läsionen an der Wand der Koronargefäße kommt es durch flusslimitierende Koronarstenosen zu einer Koronarinsuffizienz, die eine Myokardischämie auslöst (Bom et al. 2017; Herold 2016). Dabei können asymptomatische und symptomatische Formen der KHK, mit stabiler Angina pectoris (AP), akutem Koronarsyndrom, ischämischer Herzmuskelschädigung und Herzrhythmusstörungen auftreten (Herold 2016). Patienten mit KHK werden meist mit Brustschmerz, pectanginösen Beschwerden, häufig mit Ausstrahlung in den rechten Arm oder die rechte Schulter, Palpitationen oder assoziierten Symptomen wie Schwitzen, Luftnot, Übelkeit, Schwindel, Kollaps, Palpitationen, Schwächegefühl oder Angstgefühl vorstellig (Haasenritter et al. 2012). An körperlichen Untersuchungsbefunden sind häufig erhöhte Blutdruckwerte, Tachy- oder Bradykardie oder feuchte Rasselgeräusche zu erheben (Haasenritter et al. 2012).

Bekannte kardiovaskulären Risikofaktoren für die Entstehung oder das Vorliegen einer KHK sind höheres Lebensalter, männliches Geschlecht, Nikotinabusus, mangelnde körperliche Aktivität und Übergewicht sowie familiäre Belastung für Herz-Kreislauf-Erkrankungen, aber auch Komorbiditäten, darunter arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus (DM), Fettstoffwechselstörungen, Herzinsuffizienz und chronische Nierenerkrankungen (Pragani et al. 2017; Salami et al. 2017), weswegen Patienten einer systematischen Untersuchung unterzogen und einer weiterführenden nicht-invasiven Diagnostik sowie Koronarangiografie zugeführt werden sollten.

Kardiovaskuläre Erkrankungen führen in Deutschland wie auch in anderen Industrienationen die Liste der Todesursachen an und sind für 44 % der Todesfälle bei Frauen und 36 % bei Männern im Jahr 2012 verantwortlich (Dornquast et al. 2016). Mehr als zwei Drittel aller Todesfälle und Krankheitskosten sind dabei auf die KHK, Herzinfarkt, Schlaganfall und Herzinsuffizienz zurückzuführen. Trotz Rückgang der Mortalität von kardiovaskulären Erkrankungen in den vergangenen Jahren ist die Prävalenz schwerer kardiovaskulärer Erkrankungen größtenteils unverändert geblieben (Dornquast et al. 2016).

Die KHK ist eine der häufigsten Todesursachen weltweit (Doi-Kanno and Fukahori 2016) und mit 13,3 % der Todesfälle bei Frauen und 15,6 % bei Männern die häufigste Todesursache im

Erwachsenenalter in Deutschland (Robert Koch-Institut 2015). 2013 beliefen sich Schätzungen der Kosten zur Gesamtsterblichkeit weltweit auf rund 76,5 Milliarden für Gesundheitsausgaben und Produktivitätsausfälle (Ding et al. 2016). Die Erkrankungen sind insgesamt für rund 13,4 Millionen DALYs weltweit verantwortlich (Ding et al. 2016).

Die Diagnose einer KHK wurde nach einer Befragung des Robert Koch-Instituts (Robert Koch-Institut 2014) bei 7 % der Frauen und 10 % der Männer in Deutschland gestellt. Dabei nehmen Prävalenz und Geschlechterunterschiede mit dem Alter zu; bis zum 44. Lebensjahr sind unter 1 % der Frauen und bis zu 2 % der Männer betroffen, bis zur Altersgruppe der 64-Jährigen 4 % der Frauen und 9 % der Männer und ab dem 65. Lebensjahr bereits 18 % der Frauen und 28 % der Männer (Robert Koch-Institut 2014). Die Daten zur Prävalenz stimmen damit größtenteils mit Erhebungen aus den USA aus dem Jahr 2010 überein (Centers for Disease Control and Prevention 2011).

Seit Ende der 1990er Jahre zeigt sich ein kontinuierlicher Rückgang der Sterberaten durch die KHK, die auf das veränderte Gesundheitsverhalten der Bevölkerung zum einen, aber auch auf eine adäquate Behandlung der Risikofaktoren, allen voran der arteriellen Hypertonie, Fettstoffwechselstörungen sowie der KHK und des Myokardinfarktes selbst zurückgeführt werden (Robert Koch-Institut 2015).

1.1.2 Therapie der koronaren Herzkrankheit

Seit den 1960 stehen verschiedene operative Techniken zur Behandlung der koronaren Herzkrankheit zur Verfügung (Jones 2017). Seit seiner ersten Veröffentlichung durch Favaloro im Jahre 1968 wurde der aorto-koronare Venenbypass (ACVB) von Chirurgen weltweit angewendet und weiterentwickelt. Neben der Verwendung von venösen Grafts aus der V. saphena magna und parva werden auch die A. mammaria interna, A. gastroepiploica und A. radialis als Grafts verwendet (Jones 2017). Nach der Versorgung einzelner Koronargefäße wurde der Anschluss mehrerer Grafts entwickelt und die Indikationen für die operative Koronarrevaskularisation erweitert, beispielsweise um den akuten Myokardinfarkt. Seit der Einführung der Angioplastie durch Grüntzig und Kollegen in den 1970er Jahren (Jones 2017) wurde der aorto-koronare Bypass (ACB) zunehmend durch die perkutane Koronarintervention (PCI) in ihren Indikationen eingeschränkt. Die PCI gilt als sicheres Verfahren mit einer niedrigen Gesamtkomplikationsrate von 2,3 %, mit

Komplikationsraten von 1,8 % für Mortalität und 0,3 % für Stroke, und einer Erfolgsrate von 91 % sowie niedriger Rate von Reststenosen < 20 % (Bommer 2014). Seit den 1990er Jahren stehen auf operativer Seite zudem Beating-heart und minimal-invasive Techniken neben Hybrid-Verfahren mit Angioplastie zur Verfügung (Jones 2017).

Die aktuellen Empfehlungen der European Society of Cardiology / European Association of Cardio-Thoracic Surgery (ESC/EACTS) empfehlen daher neben einer medikamentösen Therapie und einer Modifikation von Verhalten und Risikofaktoren, Patienten mit weniger komplexer KHK der PCI zuzuführen, wohingegen ACB-Operationen, in Abhängigkeit von Komorbiditäten, für die KHK mit Beteiligung des Hauptstammes, des Ramus interventricularis anterior (RIVA/LAD) und der Dreifäßerkrankung empfohlen werden (Cuminetti et al. 2017).

1.1.3 Depression

Die Major Depression (Major Depressive Disorder, MDD) ist eine Stimmungserkrankung, die von charakteristischen Veränderungen der Stimmung, der Interesse- und Freudfähigkeit, der Kognition und vegetativen Veränderungen wie Schlafstörungen, einer Störung des Appetits und der Libido gekennzeichnet ist (Zhang et al. 2014; Otte et al. 2016). Eine depressive Erkrankung betrifft und verändert zahlreiche Lebensbedingungen des Erkrankten und seines Umfeldes, den Umgang mit Familie und Freunden, die Leistungsfähigkeit am Arbeitsplatz und in der häuslichen Umgebung, aber auch Gewohnheiten im Tagesablauf, wie den Schlafrhythmus, das Essverhalten (Zhang et al. 2014), und nicht zuletzt die Gesundheit und das Gesundheitsverhalten im Allgemeinen.

Hauptsymptome depressiver Episoden sind nach ICD-10 gedrückte Stimmung, Interessenverlust und Freudlosigkeit und eine Verminderung des Antriebs mit erhöhter Ermüdbarkeit und einer Aktivitätseinschränkung über mindestens 2 Wochen. Zusatzsymptome sind eine verminderte Konzentration und Aufmerksamkeit, ein vermindertes Selbstwertgefühl und Selbstvertrauen, Schuldgefühle und Gefühle von Wertlosigkeit, eine negative Zukunftsperspektive, Suizidalität, Schlafstörungen und ein verminderter Appetit (Dilling and Freyberger 2012).

Die MDD gehört zu den häufigsten psychischen Störungen überhaupt. In einer Befragung des Robert Koch-Instituts (Robert Koch-Institut 2014) gaben 2012 10 % der Frauen und 6 % der Männer an, in den vergangenen 12 Monaten an einer Depression erkrankt zu sein. Dabei findet sich in der Altersgruppe 45-64 Jahre die höchste 12-Monats-Prävalenz für depressive Syndrome mit 14 % bei

Frauen und 9 % bei Männern (Robert Koch-Institut 2014). Dies ist in Übereinstimmung mit Zahlen, die sich in der Literatur finden. Frauen sind von einer MDD etwa 2 Mal häufiger betroffen. Die MDD betrifft etwa 6 % der Erwachsenen jährlich weltweit. Die Lebenszeitprävalenz liegt bei 20 % (Otte et al. 2016). Belastende Umfeldfaktoren für die Entwicklung einer MDD sind das Fehlen eines Lebenspartners, kürzliche negative Lebensereignisse wie Erkrankung, Verlust oder Tod naher Angehöriger oder Freunde, finanzielle oder gesellschaftliche Probleme und Arbeitslosigkeit. Daneben haben auch soziale und biografische Einflussgrößen wie Widrigkeiten im Kindesalter, der sozioökonomische Status und eine geringe soziale Unterstützung Einfluss auf die Entwicklung einer MDD (Otte et al. 2016). Der Verlauf der Erkrankung ist vielgestaltig und hängt unter anderem von der Schwere der Symptomatik, psychiatrischen Komorbiditäten und einer Traumatisierung in der Kindheit ab, die alle mit einer ungünstigeren Prognose assoziiert sind. Die durchschnittliche Dauer einer depressiven Episode beträgt 13-30 Wochen und die Mehrzahl der Patienten (70-90 %) remittiert innerhalb eines Jahres (Otte et al. 2016).

Eine MDD hat nicht nur Auswirkungen auf das psychische Befinden, sondern auch auf somatische Komorbiditäten. Eine MDD erhöht das Risiko für die Entwicklung von somatischen Komorbiditäten wie für eine Herzkrankheit (Relatives Risiko RR 1,8), für Diabetes mellitus (RR 1,6), für Adipositas (RR 1,6) und für Mortalität insgesamt (RR 1,8) (Penninx et al. 2013), daneben aber auch für Schlaganfall, Bluthochdruck, Krebserkrankungen, kognitive Einschränkungen und die Alzheimer Erkrankung (Otte et al. 2016). Durch eine MDD wird das Mortalitätsrisiko um 60-80 % erhöht; der Beitrag von MDD zur Gesamtsterblichkeit beträgt 10 % (Otte et al. 2016).

Es existieren unterschiedliche Ausprägungsformen einer depressiven Episode, die mit einer spezifischen Symptomkombination (Otte et al. 2016) einhergehen. Es werden folgende Subtypen unterschieden:

- Ängstlich: komorbide Angst, ängstliche Anspannung, innere Unruhe und Konzentrationsstörung.
- Agitiert: an der Grenze zur bipolaren Störung angesiedelt, mit formaler Beschleunigung, reduziertem Schlafbedürfnis, erhöhtem Tatendrang.
- Melancholisch: Anhedonie, Verlust der Freudefähigkeit und Reaktionsfähigkeit auf positive Stimuli, verzweifelte Grundstimmung, Zirkadianik mit Morgentief, morgendliches Früherwachen, psychomotorische Auffälligkeiten, Gewichtsverlust und Schuldgefühle.

- Atypisch: Erhalt der affektiven Auslenkbarkeit, Appetit- oder Gewichtszunahme, Hypersomnie, Störung der Vitalgefühle mit bleierner Schwere und erhöhte Sensibilität im interpersonellen Umgang.
- Psychotisch: Wahnhalte oder Halluzinationen, die typischerweise synthyme Inhalte zeigen, z.B. Selbstvorwürfe, Schuldgefühle, hypochondrische oder nihilistische Ideen.
- Kataton: qualitative oder quantitative Veränderungen der Psychomotorik und herabgesetzte Reaktivität.

1.1.4 Messinstrumente zur Erfassung depressiver Symptome

Neben der klinischen Beurteilung im direkten Patientenkontakt wurden verschiedene psychometrische Messinstrumente zur Erfassung depressiver Symptome entwickelt und in unterschiedlichen Patientenkollektiven validiert. Symptome werden entweder bezüglich ihrer Intensität oder ihrer Präsenz erfasst. Die meisten Selbstbeurteilungsskalen beinhalten somatische Symptome im Rahmen der depressiven Episode.

1.1.4.1 Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)

Die Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) (Zigmond and Snaith 1983; Snaith and Zigmond 1986) stellt ein Screeningverfahren zur Selbstbeurteilung von Angst und Depression dar. Sowohl die Depressions- als auch die Angstskala (HADS-D beziehungsweise HADS-A) bestehen aus sieben Items mit jeweils vierstufigen Antwortmöglichkeiten zur graduellen Abstufung der Beschwerden der letzten Woche. Um Antworttendenzen vorzubeugen variiert die Reihenfolge der Antwortmöglichkeiten. Je nach Intensität der Beschwerden werden pro Frage Punktwerte zwischen 0 und 3 vergeben; somit ergibt sich ein Summenscore zwischen 0 und 21 Punkten pro Skala. Mit einem Punktwert ≥ 8 pro Skala ist nach Literaturangaben (Bjelland et al. 2002) ein ausgewogenes Verhältnis zwischen Sensitivität und Spezifität von jeweils 70-90 % zur Diskrimination auffälliger Werte gegeben. Dabei werden Summenwerte von < 8 Punkten als nicht depressiv beziehungsweise nicht ängstlich, Summenwerte von ≥ 8 Punkten als depressiv beziehungsweise ängstlich gewertet (Lowe, Spitzer et al. 2004). Das Auftreten der Symptome innerhalb der letzten Woche wird abgefragt.

Die HADS wird häufig zur Untersuchung von depressiven Symptomen bei kardialen Patienten eingesetzt (Gu et al. 2016; Pogosova et al. 2017; Ceccarini, Manzoni, and Castelnovo 2014; Martin, Lewin, and Thompson 2003; Wilder Schaaf et al. 2013; Stafford, Berk, and Jackson 2007). In der HADS-D werden kognitive und affektive Symptome einer Depression erfasst; eine Vielzahl von somatischen Beschwerden, die auf somatische Erkrankungen zurückzuführen sein können, wie Schwäche, Appetitverlust, Gewichtsverlust, Schlafstörungen, Veränderungen der Psychomotorik, dagegen nicht erfasst (Dunbar et al. 2008; Ceccarini, Manzoni, and Castelnovo 2014). Daher eignet sich die psychometrische Skala besonders gut zur Evaluation von Depression bei Patienten mit relevanten körperlichen Erkrankungen außerhalb psychiatrischer Patientenkollektive (Ceccarini, Manzoni, and Castelnovo 2014).

1.1.4.2 Patient Health Questionnaire-2 (PHQ-2)

Der Patient Health Questionnaire-2 (PHQ-2) (Lowe, Kroenke, and Grafe 2005; Kroenke, Spitzer, and Williams 2003) stellt ein verkürztes Screeningverfahren für Depression dar, das aus dem Patient Health Questionnaire depression module (PHQ-9) (Kroenke, Spitzer, and Williams 2001) entwickelt wurde. Der PHQ-2 beinhaltet die ersten beiden Fragen des PHQ-9 und deckt somit die Kernkriterien einer Depression mit gedrückter Stimmungslage und Anhedonie ab (Manea et al. 2016):

- Frage 1 - depressive Stimmungslage (nachfolgend PHQ-2.1): „Fühlten Sie sich in den letzten beiden Wochen häufiger niedergeschlagen, traurig, bedrückt oder hoffnungslos?“
- Frage 2 – Anhedonie (nachfolgend PHQ-2.2): „Hatten Sie in den letzten beiden Wochen deutlich weniger Lust und Freude an Dingen, die Sie sonst gerne tun?“

Die Antwortmöglichkeiten im PHQ-2 erfolgen in Form einer vierstufigen Graduierung der Symptomschwere von „Überhaupt nicht“ (0 Punkte), „An einzelnen Tagen“ (1 Punkte), „An mehr als der Hälfte der Tage“ (2 Punkte) bis „Beinahe jeden Tag“ (3 Punkte).

Für einen Cut-off-Wert von 4 Punkten werden in der Literatur für den PHQ-2 eine Sensitivität von 73 %, eine Spezifität von 90 % und ein positiver Vorhersagewert von 46 % angegeben (Kroenke, Spitzer, and Williams 2003). Von Lowe, Kroenke, and Grafe (2005) wird ein Cut-off-Wert größer gleich 3 Punkte mit einer Sensitivität von 87 % und Spezifität von 78% für MDD sowie einer Sensitivität von 79% und Spezifität von 86% für depressive Störungen überhaupt empfohlen (Lowe, Kroenke, and Grafe 2005). Selbst für einen Cut-off-Wert von 2 Punkten wird in der Literatur für den

PHQ-2 eine Sensitivität von 82% und eine Spezifität von 79% angegeben (Thombs, Ziegelstein, and Whooley 2008). Dabei weist die Diagnose durch den PHQ-2 eine hohe Spezifität bei geringer Sensitivität auf. In einer neueren Meta-Analyse von Manea et al. (2016) wird die Sensitivität für einen Cut-off-Wert von 2 Punkten mit 91 % und die Spezifität mit 70 % angegeben, wobei die ausgewerteten Studien vor allem allgemeinmedizinische Patienten untersuchten, ein Kollektiv, in dem sich im Allgemeinen eine niedrige Prävalenz von Depression findet. Für die Untersuchung eines Kollektivs mit hohem Risiko für Depression eignet sich ein Cut-off-Wert von 2 Punkten (Manea et al. 2016).

Der PHQ-2 gilt als sensitiv und spezifisch genug, um eine MDD oder klinisch relevante Depression bei Patienten mit kardialen Erkrankungen zu detektieren (Carney and Freedland 2017). Die Verwendung des PHQ-2 und des PHQ-9 für das routinemäßige Screening von Patienten mit kardialen Erkrankungen wurde von der American Heart Association aufgrund der raschen Durchführbarkeit und der prognostischen Relevanz bezüglich kardialer Ereignisse und Mortalität empfohlen (Lichtman et al. 2009; Lichtman et al. 2008; Davidson et al. 2006). In einem Sample mit herzinsuffizienten Patienten waren auffällige PHQ-2 Werte mit einer erhöhten Gesamt- und kardiovaskulären Mortalität (20% versus 8%) nach 12 Monaten vergesellschaftet, unabhängig von klassischen Risikofaktoren (Rollman et al. 2012). Höhere PHQ-2 Werte sind mit ausgeprägteren Beschwerden zum Beispiel in den NYHA (New York Heart Association)-Stadien und schlechterer Lebensqualität bezüglich körperlicher und seelischer Gesundheit verbunden (Rollman et al. 2012)

1.2 Stand der Forschung

1.2.1 Major Depression und depressive Symptome bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit

Die Prävalenz von depressiven Symptomen bei Patienten mit KHK wird in der Literatur mit 31-45 % angegeben (Carney and Freedland 2008; Carney et al. 1999; Connerney et al. 2001). Etwa 17-27 % erfüllen die Kriterien einer schwere depressiven Episode (Thombs, Ziegelstein, and Whooley 2008; Stafford, Berk, and Jackson 2007; Carney and Freedland 2008), weitere 20-45 % die Kriterien einer Minor Depression (Stafford, Berk, and Jackson 2007; Januzzi et al. 2000; Carney and Freedland 2008). Die Prävalenz depressiver Symptome ist in diesem Patientenkollektiv demnach 2-3-fach höher als in der Durchschnittsbevölkerung (Celano and Huffman 2011).

Unmittelbar vor einer ACB-Operation und unmittelbar danach weisen etwa 30-40 % der Patienten depressive Symptome auf, etwa 15-20 % davon zeigen eine Major Depression (Tully and Baker 2012), wobei die Zahlen bei Untersuchungen zwischen 3 und 32 % schwanken, je nach untersuchtem Kollektiv und verwendetem Screeninginstrument (Connerney et al. 2001; Mitchell et al. 2005; Rothenhausler et al. 2005; Rymaszewska, Kiejna, and Hadrys 2003). Die Prävalenz anderer depressiver Erkrankungen wie Minor Depression und Dysthymie wird mit 13 bis 18 % angegeben (Tully and Baker 2012), die Prävalenz von Angst und Depression allgemein mit 39 % (Tusek-Bunc and Petek 2016). Es zeigen sich aber auch hohe Komorbiditäten zu Angsterkrankungen; für die generalisierte Angststörung mit etwa 38 %, und die posttraumatische Belastungsstörung mit 15 % (Huffman et al. 2013). Vielfach werden depressive Symptome von vor allem mittlerer Symptomschwere beschrieben (Tusek-Bunc and Petek 2016). Weibliche und jüngere Patienten sind häufiger von depressiven Symptomen betroffen (Fraguas et al. 2007; Mitchell et al. 2005). Bei Patienten mit stabiler KHK nimmt die depressive Erkrankung vielfach einen chronischen Verlauf (Carney and Freedland 2008).

Das Risiko an einer kardiovaskulären Erkrankung zu versterben beträgt in den USA 4,7-6,4 % bei Abwesenheit von kardiovaskulären Risikofaktoren, bei zwei oder mehr Risikofaktoren 20,5-29,6 % (Nemeroff and Goldschmidt-Clermont 2012). Das Vorliegen einer Depression erhöht das Risiko weiter und trägt zu einer rascheren Progression mehrerer Erkrankungen bei, darunter vor allem kardiovaskuläre Erkrankungen und Diabetes mellitus (Khan, Kulaksizoglu, and Cilingiroglu 2010; Lippi et al. 2009; Cowles, Nemeroff, and Pariente 2009). Depression wurde in mehreren Untersuchungen und Meta-Analysen als unabhängiger Risikofaktor für die Entstehung einer KHK (Lichtman et al. 2014) und Verschlechterung bei bereits bestehender KHK bestätigt (Carney and Freedland 2017). Meta-Analysen (Cuijpers and Smit 2002; Nicholson, Kuper, and Hemingway 2006; Van der Kooy et al. 2007; Wulsin and Singal 2003; Rugulies 2002) fanden für Depression als unabhängigen Risikofaktor ein stark erhöhtes Risiko für die Entstehung einer KHK von 60-80 % (Carney and Freedland 2017). Gan et al. (2014) beschreiben bei einer Auswertung heterogener Studien mit über 890 000 Teilnehmern eine moderate Risikoerhöhung mit 30% (Gan et al. 2014). Dabei wurde eine Dosis-Wirkung-Beziehung zwischen der Schwere der depressiven Symptomatik und dem Risiko kardialer Erkrankungen beschrieben (Lesperance et al. 2002; Bush et al. 2001), die auch für subsyndromale Formen der Depression nachweisbar war (Bush et al. 2001).

Problematisch bei der Bewertung von Depression als Risikofaktor für KHK ist die Tatsache, dass Depression mit kardiovaskulären Risikofaktoren wie Rauchen, Diabetes mellitus, mangelnde körperliche Aktivität und Übergewicht assoziiert ist (Carney and Freedland 2008).

Vielfach wurde die depressive Symptomatik als „Reaktion“ auf die körperliche Erkrankung interpretiert; inzwischen konnte gezeigt werden, dass die depressive Symptomatik dem Akutereignis um Monate bis Jahre vorausgeht, unbehandelt in der Schwere oftmals unverändert bleibt und in mehr als 50 % auch über einen längeren Beobachtungszeitraum nicht remittiert (Huffman et al. 2013; Hance et al. 1996).

1.2.2 Auswirkungen von Major Depression und depressiven Symptomen bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit

Depression ist nicht nur eine häufige Komorbidität von Patienten mit KHK, sie ist auch unabhängiger Risikofaktor für einen prognostisch ungünstigeren Verlauf mit schlechterer kardialer Funktion, niedrigerer Lebensqualität und erhöhtem Risiko für eine Wiederaufnahme ins Krankenhaus (Celano and Huffman 2011). Depressive Patienten haben ein schlechteres Outcome als nicht-depressive Patienten mit KHK mit einer höheren Morbidität und Mortalität (Frasure-Smith, Lesperance, and Talajic 1993; Frasure-Smith and Lesperance 2008; Nemeroff and Goldschmidt-Clermont 2012). Dies gilt in besonderem Maß für Patienten mit einer persistierenden depressiven Symptomatik, auch über 6 Monate nach einem Akutereignis hinaus (Blumenthal et al. 2003). Die Mortalität von depressiven Patienten nach Myokardinfarkt beziehungsweise mit KHK ist um das 2-fache erhöht (Barth, Schumacher, and Herrmann-Lingen 2004; Meijer et al. 2011), die kardiale Sterblichkeit auf das 2,7-fache (Meijer et al. 2011) und das Risiko für kardiale Ereignisse auf das 1,5-fache (Meijer et al. 2011).

Für ACB-Patienten wurde Depression als unabhängiger Risikofaktor für Sterblichkeit (Blumenthal et al. 2003; Connerney et al. 2010; Burg, Benedetto, and Soufer 2003) und kardiale Ereignisse nach ACB (Burg et al. 2003; Connerney et al. 2001) nachgewiesen, wobei bezüglich der Mortalität vor allem der Langzeitverlauf gut untersucht ist. Mittelschwere bis schwere depressive Episoden zeigen eine Hazard Ratio (HR) von 2,4 für die Gesamtsterblichkeit 5 Jahre (Blumenthal et al. 2003) und eine HR von 1,8 für die kardiale Mortalität 10 Jahre nach ACB (Connerney et al. 2010), selbst für leichte depressiven Episoden wurde eine HR von 2,2 für die Gesamtsterblichkeit 5 Jahre nach ACB angegeben (Blumenthal et al. 2003). Für kürzere Zeiträume fand eine Meta-Analyse, die auch

ACB-Patienten einschloss, für Depression ein erhöhtes Risiko für die Gesamtsterblichkeit nach 2 Jahren und darüber hinaus (Odds Ratio OR 2.61, 95%-Konfidenzintervall CI 1.53-4.47), nicht allerdings innerhalb der ersten 6 Monate (OR 2.07, 95%-CI, 0.82-5.26) (Barth, Schumacher, and Herrmann-Lingen 2004). Das RR für kardiale Ereignisse innerhalb von 12 Monaten nach ACB wird mit 2,3 angegeben (Connerney et al. 2001). Der Effekt von Depression auf die Gesamt- und die kardiale Sterblichkeit war bei ACB-Patienten weniger ausgeprägt als nach akutem Myokardinfarkt (RR 1,63 gegenüber 2,05) (Nicholson, Kuper, and Hemingway 2006).

Zudem wurde gezeigt, dass sich Behandlungsergebnisse durch das Hinzutreten von Angst nochmals verschlechtern (Celano and Huffman 2011). Auch für Anhedonie wurde ein erhöhtes Risiko beschrieben (Celano and Huffman 2011).

1.2.3 Mechanismen zur Moderation des Zusammenhangs zwischen Depression und koronarer Herzkrankheit

In der Literatur werden verschiedene Mechanismen diskutiert, die die Komorbidität und überadditiven Effekte auf funktionelle Ergebnisse beschreiben.

Veränderungen der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse

Bei einem Teil der depressiven Patienten lässt sich eine Aktivierung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden (HPA)-Achse mit erhöhten Cortisolspiegeln und reduzierter Sensitivität des Glucocorticoid-Rezeptors zeigen (Gold 2015; Anacker et al. 2011; Pariante and Lightman 2008). Diese Veränderungen lassen sich insbesondere bei älteren depressiven Patienten oder solchen mit schwerer MDD vom melancholischen oder psychotischem Subtyp zeigen (Otte et al. 2016). Erhöhte Plasma-Cortisol-Werte bei depressiven Patienten sind nicht nur mit erhöhten Komorbiditäten wie Hyperlipidämie und Stammfettsucht sowie Insulinresistenz vergesellschaftet, sondern erhöhen auch die kardiale (Huffman et al. 2013) und kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität (Vogelzangs, Beekman, et al. 2010; Jokinen and Nordstrom 2009). Erhöhte Urin-Cortisol-Werte bei KHK Patienten sind ebenfalls mit einem erhöhten Depressionsrisiko assoziiert (Otte et al. 2004).

Dysfunktion des autonomen Nervensystems

Zudem konnte für Patienten mit KHK eine verminderte Herzratenvariabilität gezeigt werden, was als Ausdruck einer vermehrten sympathischen und einer verminderten parasymphatischen Aktivierung interpretiert wird (Frenneaux 2004). Bei depressiven Patienten wurde eine ähnliche Veränderung des autonomen Nervensystems beschrieben, wobei die reduzierte Herzratenvariabilität direkt mit der Schwere der depressiven Symptomatik korrelierte (Kemp et al. 2010; Licht et al. 2008). Höhere Noradrenalin-Werte wurden auch bei depressiven Patienten mit KHK gefunden (Otte et al. 2005). Untersuchungen bei medizinisch gesunden, psychiatrischen Patienten zeigten höhere Plasma-Katecholamine als bei Gesunden. Bei Patienten mit KHK und Depression wurden Hinweise auf eine Dysfunktion des autonomen Nervensystems mit erhöhter Herzfrequenz, niedriger Herzratenvariabilität, gesteigerter Reaktivität der Herzfrequenz auf physiologische Stressoren und eine niedrige Sensitivität des Barorezeptors gefunden (Carney, Freedland, and Veith 2005). Die sympathoadrenale Hyperaktivität mit Vasokonstriktion, Erhöhung der Herzfrequenz mit reduzierter Herzratenvariabilität und Plättchenaktivierung soll zu einem raschen Fortschreiten von Atherosklerose beitragen (Joynt, Whellan, and O'Connor 2003; Frasure-Smith et al. 2009; Malpas 2010).

Erhöhte Entzündungsaktivität

Depression ist vergesellschaftet mit einem Zustand anhaltender Inflammation und erhöhten Entzündungsparametern, darunter C-reaktives Protein, Interleukin-6 und Interleukin-1 (Currier and Nemeroff 2010; Raedler 2011; Huffman et al. 2013). Die systemische Aktivierung der Inflammation auf niedrigem Niveau kann "sickness behaviour" auslösen. Dazu zählt Rückzugsverhalten, Unwohlsein und Anhedonie, was sich als depressive Psychopathologie manifestieren kann (Dantzer et al. 2008). Interessanterweise finden sich depressive Störungen als Komorbidität häufiger bei somatischen Erkrankungen, die mit einer chronischen Inflammation einhergehen, wie kardiovaskulären Erkrankungen, Diabetes mellitus Typ 2 (DMT2) oder rheumatischer Arthritis (Dantzer et al. 2008). Dieselben Entzündungsmarker wie bei der MDD spielen auch in der Pathogenese kardiovaskulärer Erkrankungen und akuten kardialen Ereignissen eine Rolle (Celano and Huffman 2011; Huffman et al. 2013). Cytokine werden mit der Bildung, dem Progress und der Ruptur atherosklerotischer Plaques in Zusammenhang gebracht (Huffman et al. 2013). Erhöhte Entzündungswerte sind mit erhöhter kardiovaskulärer Mortalität assoziiert (Sabatine et al. 2007)

und dienen als prognostischer Marker für kardiovaskuläre Ereignisse bei depressiven Patienten (Ladwig et al. 2005).

Endotheliale Dysfunktion

Eine Störung der Serotonin-vermittelten Stickstoffmonoxid (NO)-Freisetzung durch Endothelzellen führt zu einer verminderten Vasodilatation, Ischämie und erhöhten thrombotischen Ereignissen. Die endotheliale Dysfunktion bei kardiovaskulären Erkrankungen ist Folge der Atherosklerose, die wiederum entzündungsvermittelt ist (Huffman et al. 2013). Auch bei depressiven Patienten konnte eine Endotheldysfunktion mit starker inverser Korrelation zwischen depressiver Stimmung und endothelialer Funktion gezeigt werden (Cooper et al. 2011), unabhängig davon, ob bereits eine KHK vorlag oder nicht (Celano and Huffman 2011).

Thrombozytenaktivierung und -aggregation

Serotonin ist nicht nur Bestandteil der Kaskade in der NO-Freisetzung des Endothels, auch die Thrombozytenaktivierung ist Serotonin-vermittelt. Bei Patienten mit KHK führt die Serotoninfreisetzung zu einer paradoxen Vasokonstriktion und Plättchenaktivierung und so zu vermehrten kardiovaskulären Ereignissen. Auch bei depressiven Patienten konnten Veränderungen im Serotonin-Stoffwechsel der Thrombozyten (Celano and Huffman 2011) und in verschiedenen Schritten der Plättchenaktivierung, Plättchenaggregation und Gerinnungskaskade gezeigt werden, die zu einer erhöhten Thrombenbildung beitragen (Nemeroff and Goldschmidt-Clermont 2012; Laghrissi-Thode et al. 1997). Eine erhöhte Thrombozytenaktivierung fand sich auch bei depressiven Patienten mit Koronarsyndrom (Serebruany et al. 2003).

Gegenwärtig wird davon ausgegangen, dass keiner der oben genannten Mechanismen als alleiniger Mediator der Beziehung zwischen Depression und kardiovaskulären Ereignissen in Frage kommt. Vielmehr geht man von einem komplexen, multifaktoriellen Geschehen mit bidirektionalem Zusammenhang (Baune et al. 2012) aus, in dem neben biologischen und pathophysiologischen Prozessen auch Faktoren auf der Verhaltensebene zum Tragen kommen. Die Gesundheitsfürsorge depressiver Patienten unterscheidet sich aufgrund der psychischen Erkrankung von derjenigen psychisch gesunder Individuen. Depressive Patienten neigen zu einem ungesunden Lebensstil im Allgemeinen, mit einem Mangel an Selbstfürsorge und vermindertem sozialen Rückhalt. Dies betrifft beispielsweise Maßnahmen der Sekundärprävention nach

kardiovaskulären Ereignissen wie Gewichtsreduktion, regelmäßige körperliche Aktivität, zuverlässige Einnahme der Medikation (Celano and Huffman 2011; Frasure-Smith and Lesperance 2010) oder Nikotinkarenz (Thorndike et al. 2008).

1.2.4 Metabolische Auswirkungen von Depression und depressiven Symptomen

Für metabolische Faktoren bei depressiven Patienten spielen also neben Aspekten der depressiven Psychopathologie mit Appetitverlust und Gewichtsabnahme bei typischer und Appetitsteigerung und Gewichtszunahme bei atypischer Depression, verminderter körperlicher Aktivität, Neigung zu ungesünderer, im Wesentlichen hochkalorischer Kost, auch biologische Faktoren durch eine Aktivierung der HPA-Achse, eine erhöhte Entzündungsaktivität und eine Dysregulation des autonomen Nervensystems eine wichtige Rolle. Eine Beeinträchtigung der Glucoseutilisation bei depressiven Patienten ist assoziiert mit einer Aktivierung der Stresssysteme auf Ebene der HPA-Achse und des autonomen Nervensystems (Weber-Hamann et al. 2005). Die Komorbidität von Depression und DM ist häufig (Egede and Ellis 2010a; Eaton 2002) und Depression ist ein wichtiger und unabhängiger Risikofaktor für die Neuerkrankung an DM (Mezuk et al. 2008; Baker et al. 1999). Die Punktprävalenz schwerer depressiver Störungen bei Patienten mit DM ist doppelt so hoch wie in der Allgemeinbevölkerung (Anderson et al. 2001). DM erhöht das Risiko für das Auftreten einer Depression um das 2-fache. Patienten mit DM und komorbider Depression zeigen eine reduzierte glykämische Kontrolle, eine reduzierte Adhärenz bezüglich der Medikation und diätetischen Maßnahmen zur Glucosekontrolle (Lustman and Clouse 2005). Dies führt zu einer erhöhten DM-assoziierten Morbidität und Mortalität (Egede and Ellis 2010b), aber auch zu einer erhöhten kardiovaskulären und Gesamtmortalität (Egede, Nietert, and Zheng 2005). Im umgekehrten Fall kann eine schlechte Einstellung der Blutglucose das Auftreten einer Depression begünstigen und das Ansprechen auf eine antidepressive Behandlung reduzieren (Lustman and Clouse 2005).

Ein Hypercortisolismus, der im Rahmen einer HPA-Achsen-Aktivierung bei einer Depression auftritt, ist mit dem metabolischen Syndrom assoziiert (Vogelzangs et al. 2009; Vogelzangs et al. 2007), aber auch atypische Depression (Lamers et al. 2010), Depression (Dunbar et al. 2008) und depressive Symptome unabhängig vom Körpergewicht (Skilton et al. 2007). Das metabolische

Syndrom und die viszerale Adipositas wurden als Risikofaktor für das spätere Auftreten einer Depression nachgewiesen (Akbaraly et al. 2009; Vogelzangs, Kritchevsky, et al. 2010), aber auch der umgekehrte Weg, das Auftreten einer MDD wurde als Risikofaktor für das spätere Auftreten eines metabolischen Syndroms bei Frauen nachgewiesen (Goldbacher, Bromberger, and Matthews 2009; Vanhala et al. 2009). Patienten mit einem metabolischen Syndrom waren wahrscheinlicher chronisch depressiv (90 % gegenüber 70 %) (Vogelzangs et al. 2011).

1.3 Zielsetzung und Fragestellung

Depression und KHK zeigen hohe Komorbiditäten. Dabei ist das Vorliegen depressiver Symptome neben den psychischen Auswirkungen auch für somatische Komorbiditäten und die Prognose der KHK relevant. In einigen Untersuchungen wurden bei kardiologischen Patienten höhere HbA1c- und Entzündungswerte bei depressiven Patienten mit KHK als solchen ohne Depression gefunden. Als möglicher Mechanismus werden dabei neben der durch die MDD bedingten Lebensführung und den daraus resultierenden Verhaltensweisen bezüglich der Gesundheitsfürsorge auch pathophysiologische Mechanismen über die Aktivierung der HPA-Achse und des Immunsystems diskutiert. Patienten mit KHK, die sich einer ACB-Operation unterziehen, unterliegen zum einen einem hoch standardisiertem Vorgehen beziehungsweise Procedere bezüglich der präoperativen diagnostischen Aufarbeitung und dem peri- und postoperativen Verlauf. Unterschiede auf der Verhaltensebene zwischen Patienten mit und ohne Depression spielen für den perioperativen Ablauf und das chirurgische Vorgehen kaum eine Rolle. Für präoperative Ausgangswerte wie den HbA1c als Marker für eine mögliche Hyperaktivierung der HPA-Achse bei depressiven Patienten und C-reaktives Protein als Marker für eine Aktivierung des Immunsystems spielen dagegen sowohl Veränderungen auf der Verhaltensebene als auch pathophysiologische Prozesse eine Rolle. Zudem sind die Auswirkungen depressiver Symptome auf Komplikationen während des operationsbezogenen Krankenhausaufenthaltes interessant, da diese Frage bisher kaum systematisch untersucht wurde.

In der vorliegenden Arbeit wird somit in Form einer prospektiven, nicht-randomisierten Beobachtungsstudie der Zusammenhang zwischen Glucoseutilisation, gemessen am präoperativem HbA1c, und der Aktivität des Immunsystems, gemessen am präoperativen C-reaktiven Protein, und dem Vorliegen von depressiven Symptomen in einem Kollektiv

herzchirurgischer Patienten mit KHK, die sich einer ACB-Operation unterziehen, näher untersucht. Ferner wird das Auftreten peri- und postoperativer Komplikationen in Abhängigkeit von Depression, auch unabhängig von potentiellen Einfluss- und Störgrößen, untersucht.

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign

In der vorliegenden Arbeit wurde eine Untersuchung in Form einer prospektiven, nicht-randomisierten Studie durchgeführt. Die Untersuchung wurde von der Ethikkommission genehmigt (AZ 82/13 und 28/14) und vom Datenschutzbeauftragten begutachtet. Zwischen Februar und September 2010 wurden Patienten und Patientinnen (nachfolgend wird das generische Maskulinum verwendet), die sich an der Klinik und Poliklinik für Herz-, Thorax- und Thorakale Gefäßchirurgie des Universitätsklinikums Würzburg (Direktor: Prof. Dr. med. Rainer G. Leyh) zur Herzoperation vorstellten, konsekutiv für die vorliegende Studie rekrutiert. Sie wurden anhand zuvor definierter Ein- und Ausschlusskriterien eigenständig durch die Autorin ausgewählt:

Eingeschlossen wurden volljährige, einwilligungsfähige Patienten, bei denen eine reine koronare Revaskularisation oder ein Kombinationseingriff mit koronarer Revaskularisation durchgeführt wurde und die ihre Bereitschaft zur Teilnahme an der Studie erklärt hatten.

Als Abbruchkriterium für die Beobachtung der Patienten galt eine nicht erfolgte präoperative Bestimmung des HbA1c-Wertes aus dem Serum des Patienten oder eine nicht erfolgte Evaluation der depressiven Symptomatik mit dem PHQ-2 und der HADS.

Ausgeschlossen wurden Patienten, die zum Operationszeitpunkt klinischen Anhalt für ein akutes Entzündungsgeschehen, einschließlich einer Endokarditis, gaben. Ebenfalls nicht aufgenommen wurden schwangere Frauen sowie Frauen während der Schwangerschaft und der Stillzeit.

Nicht aufgenommen wurden Patienten, deren Evaluation durch die HADS aufgrund der Schwere der Erkrankung oder Dringlichkeit der Operation präoperativ unmöglich war. Hierzu gehörte beispielsweise eine Aufnahme in die Klinik für Herz-, Thorax- und Thorakale Gefäßchirurgie im intubiert beatmeten Zustand sowie ein fehlendes Zeitfenster für den Patientenkontakt der Autorin der vorliegenden Arbeit bei notfallmäßiger oder nächtlicher Verlegung mit dringlicher Operationsindikation oder sofortiger Einleitung der operativen Maßnahmen beim Eintreffen des Patienten.

Das auf diese Weise rekrutierte Patientenkollektiv wird unter 3.1 Patientenkollektiv beschrieben.

Bei elektiven sowie der Mehrzahl der dringlichen Patienten erfolgte die Untersuchung der nachfolgend aufgeführten Parameter zwischen einem und 7 Tage vor, in der Regel aber am

Vorabend der Operation. Hierbei wurden Größe und Gewicht erfragt sowie der Bauchumfang bestimmt. Zudem wurde das Vorliegen einer Depression anhand des PHQ-2 durch den Untersucher erfragt. Anschließend wurde dem Patienten ein Exemplar des Fragebogens zur Selbstbeurteilung von Depression und Angst HADS in der deutschen Fassung (Herrmann, Buss, and Snaith 1995) ausgehändigt. Die Bearbeitung erfolgte, sofern möglich, in Abwesenheit des Untersuchers und Angehöriger. Im Anschluss wurde der Fragebogen durch den Untersucher ausgewertet. Bei Patienten mit Notfallindikation erfolgte die Evaluation von Depression und Angst in gleicher Weise zum frühestmöglichen Zeitpunkt, in jedem Fall aber vor Einschleusung in den Operationstrakt. Aus im Rahmen der klinischen Routine prä-, intra- sowie postoperativ gewonnenen Blutproben, die durch das Zentrallabor des Universitätsklinikums Würzburg, ZIM A4, Oberdürrbacher Str. 6, 97080 Würzburg, ausgewertet wurden, wurden aus den angeforderten die in 2.2.3 Patientenmerkmale und Untersuchungsparameter dargelegten Parameter verwendet und retrospektiv ausgewertet. Der postoperative Verlauf wurde bis zur Entlassung der Patienten aus der Klinik und Poliklinik für Herz-, Thorax- und Thorakale Gefäßchirurgie bezüglich auftretender Komplikationen beobachtet und die erhobenen Daten in einem von der Autorin eigenständig entworfenen Erhebungsbogen zur systematischen Dokumentation eingetragen.

2.2 Methodik

Zur statistischen Auswertung wurden die eingeschlossenen Patienten anhand der Ergebnisse des PHQ-2 und der Depressionsskala des HADS in Gruppen unterteilt. Studienplanung und statische Auswertung wurden zusammen mit Dipl.-Psych. Dr. rer. medic. Jens-Holger Krannich und Dr. med. Mehmet Özkur aus der Klinik für Thorax-, Herz- und Thorakale Gefäßchirurgie konzipiert.

2.2.1 Depressionsscreening nach PHQ-2

Im Rahmen des präoperativen Erstkontaktes erfolgte ein Screening für Depression mit Prüfung von depressiver Stimmungslage und Anhedonie mit dem Patient Health Questionnaire-2 (PHQ-2), der ein verkürztes Screeningverfahren für Depression darstellt, das aus dem Patient Health Questionnaire depression module (PHQ-9) entwickelt wurde (Lowe, Kroenke, and Grafe 2005; Kroenke, Spitzer, and Williams 2003).

- Frage 1 - depressive Stimmungslage (nachfolgend PHQ-2.1): „Fühlten Sie sich in den letzten beiden Wochen häufiger niedergeschlagen, traurig, bedrückt oder hoffnungslos?“ und
- Frage 2 – Anhedonie (nachfolgend PHQ-2.2): „Hatten Sie in den letzten beiden Wochen deutlich weniger Lust und Freude an Dingen, die Sie sonst gerne tun?“

Die Antwortmöglichkeiten im PHQ-2 erfolgen in Form einer vierstufigen Graduierung der Symptomschwere von „Überhaupt nicht“ (0 Punkte), „An einzelnen Tagen“ (1 Punkte), „An mehr als der Hälfte der Tage“ (2 Punkte) bis „Beinahe jeden Tag“ (3 Punkte). Nach Literaturangaben kann das Ergebnis ab einem Summenwert von ≥ 4 Punkten als auffällig angesehen werden (Kroenke, Spitzer, and Williams 2003). Zudem wurde bei ≥ 1 Punkt die Dauer dieser Symptomatik in Wochen erfragt.

2.2.2 Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)

Die Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) (Zigmond and Snaith 1983; Snaith and Zigmond 1986) stellt ein Screeningverfahren zur Selbstbeurteilung von Angst und Depression dar. Sowohl die Depressions- als auch die Angstskala bestehen aus sieben Items mit jeweils vierstufigen Antwortmöglichkeiten zur graduellen Abstufung der Beschwerden der letzten Woche. Um Antworttendenzen vorzubeugen variiert die Reihenfolge der Antwortmöglichkeiten. Je nach Intensität der Beschwerden werden pro Frage Punktwerte zwischen 0 und 3 vergeben; somit ergibt sich ein Summenscore zwischen 0 und 21 Punkten pro Skala. Mit einem Punktwert ≥ 8 pro Skala ist nach Literaturangaben (Bjelland et al. 2002) ein ausgewogenes Verhältnis zwischen Sensitivität und Spezifität zur Diskrimination auffälliger Werte gegeben. Dabei werden Summenwerte von < 8 Punkten als nicht depressiv beziehungsweise nicht ängstlich, Summenwerte von ≥ 8 Punkten als depressiv beziehungsweise ängstlich gewertet.

2.2.3 Patientenmerkmale und Untersuchungsparameter

2.2.3.1 Allgemeines

Sofern nicht anders angegeben beziehen sich präoperative Nebendiagnosen, die zur Charakterisierung des perioperativen Risikoprofils genutzt wurden, auf die umfangreiche präoperative Vordiagnostik und entsprechende Dokumentation in den Krankenunterlagen.

Die *HbA1c-Werte* wurden anhand einer präoperativ im Rahmen der Aufnahmeroutine gewonnen Blutprobe durch das Zentrallabor des Universitätsklinikums bestimmt. Dort wird ein nach NGSP (National Glycohemoglobin Standardization Program) zertifiziertes chromatographisches HPLC-Verfahren der Fa. Biorad sowie eine Referenzmethode nach IFCC (International Federation of Clinical Chemistry) verwendet. Die NGSP-Werte werden in der Einheit [%], die IFCC-Ergebnisse in der Einheit [mmol/mol] angegeben und können durch mathematische Verfahren ineinander überführt werden.

2.2.3.2 Präoperative Patientenmerkmale

Das *Alter* der Patienten wurde zum Operationszeitpunkt in Jahren angegeben. Im Rahmen des präoperativen Patientenkontaktes wurde der *Bauchumfang*, gemessen vom Untersucher auf Höhe des Bauchnabels, sowie die Parameter Körpergewicht [in kg] und Größe des Patienten [in cm] erhoben. Aus letzteren wurde der *Body-Mass-Index (BMI)* mit folgender Formel errechnet:

$$BMI \left[\frac{kg}{cm^2} \right] = \frac{\text{Körpergewicht [kg]}}{(\text{Körpergröße [cm]})^2}$$

Die Angaben zum Auftreten von Depression sowie depressiven Episoden in der Anamnese (*Depression anamnestisch*) wurden im Rahmen des präoperativen Patientenkontaktes auf Basis einer freiwilligen Patientenangabe erhoben. Dabei wurde die *Einnahme von Antidepressiva* jeglicher Wirkklasse (Tri- und Tetrazykika, selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren, Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahme-Inhibitoren sowie sonstige Antidepressiva) sowie *Benzodiazepinen* zum gegenwärtigen Zeitpunkt erfragt. Diese Angaben wurden um Einträge aus der präoperativen Dokumentation in den Krankenunterlagen ergänzt.

Die präoperativen Patientenmerkmale *Diabetes mellitus Typ II (DMT2)*, *Dyslipoproteinämie* sowie *Arterielle Hypertonie* wurden den präoperativen Angaben zum kardiovaskulären Risikoprofil entnommen, das im Rahmen der ausführlichen Vordiagnostik in der Regel durch die jeweiligen Zuweiser erstellt worden war. Dyslipoproteinämie wird hier als Überbegriff für verschiedene Formen der Hyperlipoproteinämie verwendet, darunter Erhöhung von Cholesterin, Triglyceriden und der Lipoproteine mit Verschiebung der Anteile von HDL, LDL und VLDL.

Die *Nüchtern-Plasmaglucoose* wurde intraoperativ im Rahmen der Narkoseeinleitung gemessen. Es handelt sich somit bei allen nicht-notfallmäßigen Operationen um Werte, die nach einer Nüchternheit von ≥ 8 Stunden gewonnen wurden.

Die zu DMT2 gehörigen Angaben *unbehandelt* und *insulinabhängiger Diabetes mellitus (IDDM)* beziehen sich auf die Therapie des DMT2. IDDM erhielten Insulintherapie, auf 100% der Diabetiker fehlende eine orale antidiabetische Medikation, Kombinationstherapien werden nicht gesondert aufgeführt.

Informationen zu den Nebendiagnosen *chronische Lungenerkrankungen* und *periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK)* wurden der umfangreichen präoperativen Diagnostik entnommen. Unter *chronische Lungenerkrankungen* wurden Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) und andere, wie z.B. Asthma bronchiale, subsummiert.

Bei *Myokardinfarkt* handelt es sich um einen dokumentierten, der Operation ≤ 90 Tage vorausgegangenen Anstieg der Infarktparameter oder typischer EKG-Veränderungen (ST-elevation / non-ST-elevation myocardial infarction).

Eintragungen der Kategorie *Angina pectoris (AP)* sind den Angaben der Patienten zu Beschwerden in der Anamnese der Aufnahmebefunde entnommen. Die Schwere der Symptomatik wurde anhand der Stadieneinteilung der Canadian Cardiovascular Society (CCS) vorgenommen, vermerkt wurden Beschwerden der Stadien CCS II-IV.

Sofern im Rahmen der präoperativen Umfelddiagnostik erfolgt, stammen Angaben zur *linksventrikulären Ejektionsfraktion (LV-EF)* aus einer lävokardiografischen Bestimmung im Rahmen einer Herzkatheteruntersuchung oder subsidiär aus einer echokardiografischen planimetrischen Bestimmung.

In der Kategorie *PCI präoperativ* wurden Patienten zusammengefasst, die sich einer Ballondilatation mit oder ohne Einlage eines Stents unterzogen hatten, die der Operation nicht unmittelbar vorausgehen musste.

Bei Vorliegen einer *chronischen Niereninsuffizienz* (Angaben aus präoperativer Umfelddiagnostik) wurden die Stadien der chronischen Niereninsuffizienz nach der National Kidney Foundation (NKF) angewandt. Für Tabelle 3, S. 28 und Tabelle 4, S. 30 wurden die Stadien I-II und III-IV zusammengefasst und Patienten mit Nierenersatztherapie gesondert (Dialysepflichtig) aufgeführt. Unter *neurologisches Ereignis* sind Patienten aufgeführt, die in den anamnestischen Angaben eine transitorische ischämische Attacke (TIA), ein prolongiertes reversibles ischämisches neurologisches Defizit (PRIND) oder Apoplex ohne Residuen und Apoplex mit Residuen aufwiesen.

Wurden im Rahmen der präoperativen Vordiagnostik erhöhte systolische pulmonal-arterielle Werte ($PA_{\text{sys}} \geq 31$ mmHg) dokumentiert oder fand sich pulmonale Hypertonie als Nebendiagnose, wurde *pulmonale Hypertonie* markiert.

2.2.3.3 Perioperative Patientenmerkmale

Angaben zur *Dringlichkeit* der Operation (elektiv, dringlich, notfallmäßig), zu *OP-Art* (Isolierte Koronarrevaskularisation, Kombinationseingriffe), zur *OP-Indikation* (2-, 3-Gefäßerkrankung, auf 100 % fehlende sind 1-Gefäßerkrankungen bei Kombinationseingriffen) sowie OP-Zeiten (*Schnitt-Naht-Zeit*, *HLM-Zeit*, *X-Clamp-Zeit*) sind der standardisierten Dokumentation der Operation in den Krankenunterlagen entnommen.

Re-Operation wurde markiert, wenn anamnestisch bereits ein operativer Eingriff mit medianer Sternotomie vorausgegangen war. Dabei handelte es sich ausschließlich um operative Eingriffe zur isolierten Koronarrevaskularisation, um einen Mitralklappeneingriff, einen Aortenklappenersatz (AKE) sowie einen Kombinationseingriff aus operativer Koronarrevaskularisation mit AKE und Aortenwurzelersatz.

Das in Tabelle 5, S. 36 und Tabelle 6, S. 38 aufgeführte perioperative Risiko wurde durch die Autorin der vorliegenden Arbeit anhand des EuroScore II-Calculators (www.euroscore.org/calc.html) mithilfe der aus der Dokumentation in den Krankenunterlagen zusammengetragenen Informationen berechnet (Berechnungszeitraum online von 15.12.2011 bis 10.01.2012).

2.2.3.4 Perioperative Komplikationen

Die in 3.10 Peri- und postoperative Komplikationen aufgeführten perioperativen Komplikationen wurden markiert, sofern sie innerhalb des operationsbezogenen Krankenhausaufenthalts zutrafen; dieser beginnt mit dem Operationstag und endet mit der Entlassung oder Verlegung des Patienten aus der Klinik für Herz-, Thorax- und Thorakale Gefäßchirurgie beziehungsweise Tod des Patienten (unmittelbar postoperative, kapazitätenbedingte Aufenthalte der Patienten auf der anästhesiologischen Intensivstation mit Rückverlegung in die Klinik für Herz-, Thorax- und Thorakale Gefäßchirurgie wurden hiervon ausgenommen).

Als perioperative Komplikationen wurden definiert:

Schock

Schock gesamt wurde markiert bei Vorliegen von vasodilatativem oder kardiogenem Schock.

Die Komplikation *vasodilatativer Schock* wurde markiert, wenn postoperativ über einen Zeitraum von ≥ 6 Stunden der Bedarf an Vasokonstriktoren (verwendet wurde Arterenol®, Norepinephrin) erhöht war (definiert als Dosis von $0,05 \mu\text{g} / \text{kg Körpergewicht} / \text{Minute}$).

Die Komplikation *kardiogener Schock* wurde markiert, wenn postoperativ über einen Zeitraum von ≥ 6 Stunden Bedarf an positiv inotrop wirksamen Substanzen (verwendet wurden Suprarenin®, Epinephrin oder Perfan®, Enoximon) bestand.

Minor Complications

Minor Complications gesamt wurde markiert bei Vorliegen von ≥ 1 der unten aufgeführten Minor Complications. Wurde *Major Complications gesamt* (siehe unten) markiert, entfiel die Bewertung von *Minor Complications gesamt*.

Die Beatmungsdauer beginnt mit präoperativer Intubation und endet mit Extubation des Patienten auf Intensivstation; sie wird in Stunden angegeben. Re-Intubation aufgrund von respiratorischer Insuffizienz oder Re-Intervention sowie Non-invasive-Ventilation-Verfahren gingen nicht in die Beatmungsdauer mit ein. Als *verlängerte Beatmungszeit* wurde das obere Quartil der Beatmungsdauer bestimmt.

Akutes Nierenversagen (Acute Kidney Injury, AKI) wurde markiert, wenn innerhalb von 48 Stunden postoperativ das Serum-Creatinin $> 0,3\text{mg/dl}$ gegenüber dem präoperativen Ausgangswert anstieg. AKI wurde nicht ausgewertet für Patienten mit vorbestehender chronischer Niereninsuffizienz NKF Stadium V (Nierenersatzverfahren).

Postoperatives Delir wurde markiert, wenn postoperativ im Rahmen des Intensivaufenthalts die klinische Diagnose postoperatives Delir (synonym verwendet mit Durchgangssyndrom oder Hirnorganisches Psychosyndrom) gestellt wurde.

IABP intra- oder postoperativ wurde markiert, wenn intra- oder postoperativ die Anlage einer intraaortalen Gegenpulsationspumpe (IABP) erfolgte.

Revision wurde markiert, wenn postoperativ das Operationsergebnis revidiert wurde, meist im Rahmen einer intensivmedizinisch nicht beherrschbaren Nachblutung. Operative Maßnahmen zur Therapie von Wundheilungsstörungen wurden hiervon ausgenommen (siehe unten).

In der postoperativen Komplikation *Wundheilungsstörungen* wurde zwischen *Verzögerter Wundheilung* und *Therapiebedürftiger Wundheilungsstörung* unterschieden, wobei letztere eine Teilmenge ersterer darstellt. *Verzögerte Wundheilung* wurde markiert, wenn Unregelmäßigkeiten in der Wundheilung innerhalb des operationsbezogenen Krankenhausaufenthaltes in den Krankenunterlagen dokumentiert wurden, beispielsweise nekrotische Wundränder oder entzündlich veränderte Wundbereiche beschrieben oder konservative Maßnahmen angewandt wurden (Lagerung, Kühlung). In der Regel war mit *Verzögerter Wundheilung* eine Verlängerung des Krankenhausaufenthaltes erforderlich. *Therapiebedürftige Wundheilungsstörung* wurde markiert, wenn aufgrund der Wundverhältnisse eine operative Therapie erfolgte, beispielsweise eine Wundrandausschneidung oder VAC-Konditionierung mit sekundärem Wundverschluss.

Major Complications

Major Complications gesamt wurde bei Eintritt einer der unten genannten Major Complications markiert. Dazu gehörten der *perioperative Tod* von Patienten innerhalb des operationsbezogenen Krankenhausaufenthaltes sowie die innerhalb des operationsbezogenen Krankenhausaufenthaltes neu gestellte Diagnose eines apoplektischen Insultes (*perioperatives neurologisches Ereignis*).

2.3 Auswertung und statistische Analyse

2.3.1 Statistische Analyse

Zur statistischen Auswertung wurde IBM® SPSS® Statistics Version 24 verwendet. Aus den Rohdaten für HADS-D, PHQ-2, PHQ-2.1 und PHQ-2.2 wurden Gruppen mit folgenden Merkmalen gebildet:

HADS-Depression:	unauffällige Punktwerte mit HADS-D < 8 Punkte
	auffällige Punktwerte mit HADS-D ≥ 8 Punkte
PHQ-2:	unauffällige Punktwerte mit PHQ-2 < 4 Punkte
	auffällige Punktwerte mit PHQ-2 ≥ 4 Punkte
PHQ-2.1:	PHQ-2.1- bei < 2 Punkten
	PHQ-2.1+ bei ≥ 2 Punkten

PHQ-2.2: PHQ-2.2- bei < 2 Punkten
PHQ-2.2+ bei ≥ 2 Punkten

Demografische Daten zu prä-, peri- und postoperativen Patientenmerkmalen sind als Mittelwerte mit Standardabweichung, Median und Interquartilbereiche (IQR) sowie Anzahl der beobachteten Fälle mit Prozentzahlen angegeben.

Für die dargestellten Gruppen wurden Kreuztabellen mit dem χ^2 -Test nach Pearson / Fisher's exact Test, t-Tests bei unabhängigen Stichproben und nichtparametrische Tests bei unabhängigen Stichproben (Mann-Whitney-U-Test) verwendet. HbA1c-Werte und Dauer der depressiven Symptomatik wurden mit bivariater Korrelation (Spearman Rho) untersucht. Determinanten postoperativer Komplikationen wurden mithilfe einer univariaten binär logistischen Regressionsanalyse untersucht; signifikante Items wurden einer multivariaten Regressionsanalyse unterzogen. Die Ergebnisse der Regressionsanalyse sind als Odds Ratio (OR) mit 95%-Konfidenzintervall (CI) sowie p-Werten dargestellt.

2.3.2 Boxplots

Für die dargestellten Boxplots wurde ein Konfidenzintervall von 95 % gewählt. In der Mitte der Boxen ist der Median (50. Perzentil) aufgetragen; im unteren Bereich wird das 25. Perzentil dargestellt, im oberen Bereich das 75. Perzentil. Somit liegen 50 % der Fälle innerhalb der Boxen. Die Länge der Whisker (T-Balken) beträgt das 1,5-fache der Höhe der Box oder wird durch das Minimum beziehungsweise Maximum (kleinster und größter Wert, der nicht als Ausreißer angesehen wird) festgelegt. Extremwerte liegen nicht innerhalb der Whisker; sie werden als Ausreißer mit Punkten, als extreme Ausreißer mit Sternchen gekennzeichnet.

3 Ergebnisse

3.1 Patientenkollektiv

Im Erhebungszeitraum von Februar bis September 2010 unterzogen sich 404 Patienten einer operativen Koronarrevaskularisation oder einem Kombinationseingriff mit koronarer Revaskularisation, hiervon wurden 312 Patienten in der Untersuchung erfasst. Bei 55 der 92 nicht erfassten Patienten handelte es sich um solche mit dringlicher oder notfallmäßiger Indikation, für die aufgrund der unter 2.1 Studiendesign genannten Umstände nicht die Möglichkeit zur Aufnahme in die Untersuchung gegeben war. 37 weitere elektive Patienten lehnten eine Mitwirkung ab oder waren nicht im vorgesehenen Zeitfenster durch den Untersucher anzutreffen. 189 der 312 erfassten Patienten wurden durch die Autorin der vorliegenden Arbeit selbst ausgewählt, bei weiteren 123 Patienten wurde der Erstkontakt mit Erfassung der HADS und des PHQ-2 präoperativ von einem Doktoranden der Arbeitsgruppe durchgeführt und diese Daten freundlicherweise zur Verfügung gestellt. Die prä- und postoperativen Angaben der fremderfassten Patienten wurden durch die Autorin der vorliegenden Arbeit komplettiert.

Ein Teil der prä- sowie die postoperativen Daten zur Charakterisierung des Patientenkollektivs der Patienten wurden für eine Dissertation mit dem Thema „HbA1c und postoperative Komplikation bei ACB-Patienten“ von Fr. Coralie Essich verwendet.

Von den für die Untersuchung erfassten 312 Patienten konnten 288 in die Auswertung eingeschlossen werden. Einer der nicht eingeschlossenen Patienten lehnte die Operation aufgrund des Risikoprofils nach ausführlicher Aufklärung ab, ein zweiter Patient wurde nach sorgfältiger Evaluation des Koronarstatus durch das herzchirurgische Kollegium als nicht interventionsbedürftig angesehen und ein dritter Patient verschob die Operation aufgrund eines infektiösen Focus im hals-nasen-ohrenärztlichen Bereich und wurde bei Wiedervorstellung eingeschlossen. Eine Patientin war nicht einwilligungsfähig. Bei sechs weiteren Patienten mit Kombinationseingriffen erwies sich die operative Koronarrevaskularisation intraoperativ aufgrund Graftmaterialmangels beziehungsweise nicht gegebener Anschlussfähigkeit der Koronargefäße als nicht durchführbar. 24 Patienten lehnten die Bearbeitung der HADS ab, sodass insgesamt 288 der 302 eingeschlossenen Patienten ausgewertet werden konnten.

3.2 Präoperative Patientenmerkmale

Im ausgewerteten Patientenkollektiv fanden sich Patienten zwischen 41 und 86 Jahren. Das Durchschnittsalter der ausgewerteten Patienten betrug 66,9 Jahre ($\pm 9,6$ Jahre; Median 69,0 Jahre). 74,7 % (215 Patienten) waren männlich, 25,3 % (73 Patienten) weiblich. Detaillierte Informationen sowie eine Aufstellung weiterer präoperativ erhobener Patientenmerkmale finden sich in Tabelle 3, S. 28 und Tabelle 4, S. 30.

Tabelle 3 Präoperative Patientenmerkmale, PHQ-2

Erläuterungen: Anzahl n (%), Mittelwert (\pm SD) oder Median (IQR). HADS Hospital Anxiety and Depression Scale, PHQ-2 Patient Health Questionnaire-2, BMI Body-Mass-Index, IDDM insulinabhängiger Diabetes mellitus, pAVK periphere arterielle Verschlusskrankheit, CCS Canadian Cardiovascular Society, LV-EF linksventrikuläre Ejektionsfraktion, NYHA New York Heart Association, PCI perkutane Koronarintervention, TIA transitorische ischämische Attacke, PRIND prolongiertes reversibles ischämisches neurologisches Defizit, eGFR geschätzte glomeruläre Filtrationsrate.

Präoperative Patientenmerkmale	Gesamt-kollektiv	PHQ-2		p-Wert
		< 4 Punkte	≥ 4 Punkte	
Gesamtzahl der Patienten, n (%)	288 (100)	236 (81,9)	52 (18,1)	
Alter [Jahre]	69,0 (59,2-75,0)	69,0 (54,0-69,0)	70,0 (50,0-70,0)	0,67
Geschlecht				
Männliches Geschlecht, n (%)	215 (74,7)	181 (76,7)	34 (65,4)	0,11
BMI [kg/m ²]	27,6 (25,4-30,4)	27,6 (23,4-27,6)	27,5 (22,7-27,5)	0,97
Bauchumfang [cm]	103,8 ($\pm 11,2$)	103,6 ($\pm 11,1$)	104,8 ($\pm 12,0$)	0,48
Nikotinabusus aktuell, n (%)	47 (16,3)	36 (15,3)	11 (21,2)	0,30
Alkoholabusus, n (%)	20 (6,9)	18 (7,6)	2 (3,8)	0,39
Depression anamnestisch, n (%)	44 (15,3)	30 (12,7)	14 (26,9)	0,013
Medikamenteneinnahme				
Antidepressivum, n (%)	30 (10,4)	18 (7,6)	12 (23,1)	0,002
Benzodiazepin, n (%)	27 (9,4)	21 (8,9)	6 (11,5)	0,60
Diabetes mellitus Typ II, n (%)	116 (40,3)	94 (39,8)	22 (42,3)	0,76
unbehandelt, n (%)	35 (12,2)	28 (11,9)	7 (13,5)	0,81
IDDM, n (%)	35 (12,2)	29 (12,3)	6 (11,5)	1,00
Dyslipoproteinämie, n (%)	171 (59,4)	143 (60,6)	28 (53,8)	0,44

Arterielle Hypertonie, n (%)	250 (86,8)	204 (86,4)	64 (88,5)	0,82
Chronische Lungenerkrankung, n (%)	56 (19,4)	44 (18,6)	12 (23,1)	0,56
pAVK, n (%)	47 (16,3)	32 (13,6)	15 (28,8)	0,009
Myokardinfarkt < 90 Tage, n (%)	86 (29,9)	71 (30,1)	15 (28,8)	0,87
Angina Pectoris				
CCS II-IV, n (%)	221 (76,7)	181 (76,7)	40 (76,9)	1,00
Rhythmusstörungen präoperativ				
Vorhofflimmern paroxysmal/persistierend, n (%)	47 (16,3)	39 (16,5)	8 (15,4)	0,47
Sonstige, n (%)	85 (29,5)	66 (28,0)	19 (36,5)	
LV-EF [%]	56 (43-65)	56 (35-56)	56 (20-56)	0,16
≥ 55 %, n (%)	130 (56,0)	107 (55,4)	23 (59,0)	
30-54 %, n (%)	81 (34,9)	75 (38,9)	6 (15,4)	<0,001
< 30 %, n (%)	21 (9,1)	11 (5,7)	10 (25,6)	
NYHA-Klassifikation				
Stadium I-II, n (%)	67 (23,3)	56 (23,7)	11 (21,2)	0,91
Stadium III-IV, n (%)	57 (19,8)	47 (19,9)	10 (19,2)	
PCI präoperativ, n (%)	52 (18,0)	43 (18,2)	9 (17,4)	0,63
Frustran, n (%)	22 (7,6)	20 (8,5)	2 (3,8)	
Niereninsuffizienz				
Stadium I-II, n (%)	61 (21,2)	52 (22,0)	9 (17,3)	
Stadium III-IV, n (%)	27 (9,4)	19 (8,1)	8 (15,4)	0,38
Dialysepflichtig, n (%)	4 (1,4)	3 (1,3)	1 (1,9)	
Neurologisches Ereignis				
TIA, PRIND, Apoplex ohne Residuen, n (%)	23 (8,0)	21 (8,9)	2 (3,8)	0,14
Apoplex mit Residuen, n (%)	11 (3,8)	7 (3,0)	4 (7,7)	
Pulmonale Hypertonie, n (%)	52 (18,1)	41 (17,4)	11 (21,2)	0,55
HADS Angst [Punkte]	5,0 (3,0-8,0)	4,5 (1,0-4,5)	8,5 (4,3-8,5)	<0,001
HADS Depression [Punkte]	4,0 (2,0-7,0)	3,0 (1,0-3,0)	7,0 (3,0-7,0)	<0,001
PHQ-2 ≥ 4 Punkte, n (%)	52 (18,1)	0 (0)	52 (100)	
PHQ-2.1 ≥ 2 Punkte, n (%)	83 (28,8)	31 (13,1)	52 (100)	<0,001
PHQ-2.2 ≥ 2 Punkte, n (%)	81 (28,1)	29 (12,3)	52 (100)	<0,001
HbA1c [%]	6,0 (5,7-6,6)	6,0 (5,4-6,0)	6,2 (5,6-6,2)	0,31
Nüchternblutglucose [mg/dl]	105 (97-121)	105 (91-105)	105 (93-105)	0,71
Postoperative Glucose [mg/dl]	143 (119-179)	144 (95-144)	139 (97-139)	0,69
C-reaktives Protein (CRP) präoperativ [mg/dl]	0,36 (0,18-1,09)	0,34 (0,09-0,34)	0,40 (0,10-0,40)	0,54
eGFR präoperativ [ml/min/1,73qm]	76,0 (61,0-90,0)	75,0 (48,0-75,0)	76,5 (48,2-76,5)	0,54
Creatinin präoperativ [mg/dl]	1,0 (0,8-1,2)	1,0 (0,8-1,0)	0,9 (0,7-0,9)	0,17

Triglyceride präoperativ [mg/dl]	127,0 (94,0-179,0)	133,0 (76,6-133,0)	123,0 (82,0-123,0)	0,70
HDL präoperativ [mg/dl]	43,0 (37,0-53,0)	44,0 (29,0-44,0)	41,0 (29,0-41,0)	0,36
LDL präoperativ [mg/dl]	104,0 (81,0-127,0)	104,0 (61,6-104,0)	104,0 (54,2-104,0)	0,99
Troponin T präoperativ [$\mu\text{g/l}$]	0,01 (0,01-0,04)	0,01 (0,01-0,01)	0,01 (0,01-0,01)	0,83
Einnahme von				
Statin, n (%)	231 (80,2)	189 (80,1)	42 (80,8)	1,00
ASS, n (%)	247 (85,8)	201 (85,2)	46 (88,5)	0,66
Clopidogrel, n (%)	96 (33,3)	75 (31,8)	21 (40,4)	0,26
Beta-Blocker, n (%)	240 (83,3)	200 (84,7)	40 (76,9)	0,22
ACE-Hemmer, n (%)	178 (61,8)	143 (60,6)	35 (67,3)	0,43
AT1-Blocker, n (%)	53 (18,4)	46 (19,5)	7 (13,5)	0,33
Calcium-Kanal-Blocker, n (%)	79 (27,4)	63 (26,7)	16 (30,8)	0,61
Nitrate, n (%)	82 (28,5)	65 (27,5)	17 (32,7)	0,50
Digitalis, n (%)	11 (3,8)	7 (3,0)	4 (7,7)	0,12

Tabelle 4 Präoperative Patientenmerkmale, HADS-D

Erläuterungen: Anzahl n (%), Mittelwert (\pm SD) oder Median (IQR). HADS Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS-D Hospital Anxiety and Depression Scale – Depressionsskala, PHQ-2 Patient Health Questionnaire-2, BMI Body-Mass-Index, IDDM insulinabhängiger Diabetes mellitus, pAVK periphere arterielle Verschlusskrankheit, CCS Canadian Cardiovascular Society, LV-EF linksventrikuläre Ejektionsfraktion, NYHA New York Heart Association, PCI perkutane Koronarintervention, TIA transitorische ischämische Attacke, PRIND prolongiertes reversibles ischämisches neurologisches Defizit, eGFR geschätzte glomeruläre Filtrationsrate.

Präoperative Patientenmerkmale	Gesamt-kollektiv	HADS-D		p-Wert
		< 8 Punkte	\geq 8 Punkte	
Gesamtzahl der Patienten, n (%)	288 (100)	231 (80,2)	57 (19,8)	
Alter [Jahre]	69,0 (59,2-75,0)	69,0 (54,0-69,0)	68,0 (49,8-68,0)	0,12
Geschlecht				
Männliches Geschlecht, n (%)	215 (74,7)	175 (75,8)	40 (70,2)	0,40
BMI [kg/m^2]	27,6 (25,4-30,4)	27,6 (23,3-27,6)	27,5 (23,2-27,5)	0,87
Bauchumfang [cm]	103,8 (\pm 11,2)	103,5 (\pm 11,6)	105,8 (\pm 9,7)	0,28

Nikotinabusus aktuell, n (%)	47 (16,3)	33 (14,3)	14 (24,6)	0,07
Alkoholabusus, n (%)	20 (6,9)	16 (6,9)	4 (7,0)	1,00
Depression anamnestisch, n (%)	44 (15,3)	23 (10,0)	21 (36,8)	<0,001
Medikamenteneinnahme				
Antidepressivum, n (%)	30 (10,4)	18 (7,8)	12 (21,1)	0,006
Benzodiazepin, n (%)	27 (9,4)	19 (8,2)	8 (14,0)	0,20
Diabetes mellitus Typ II, n (%)	116 (40,3)	97 (42,0)	19 (33,3)	0,29
unbehandelt, n (%)	35 (12,2)	29 (12,6)	6 (10,5)	0,82
IDDM, n (%)	35 (12,2)	29 (12,6)	6 (10,5)	0,82
Dyslipoproteinämie, n (%)	171 (59,4)	139 (60,2)	32 (56,1)	0,65
Arterielle Hypertonie, n (%)	250 (86,8)	196 (84,8)	54 (94,7)	0,05
Chronische Lungenerkrankung, n (%)	56 (19,4)	43 (18,6)	13 (22,8)	0,58
pAVK, n (%)	47 (16,3)	33 (14,3)	14 (24,6)	0,07
Myokardinfarkt < 90 Tage, n (%)	86 (29,9)	72 (31,2)	14 (24,6)	0,34
Angina Pectoris				
CCS II-IV, n (%)	221 (76,7)	178 (77,1)	43 (75,4)	0,86
Rhythmusstörungen präoperativ				
Vorhofflimmern paroxysmal/persistierend, n (%)	47 (16,3)	39 (16,9)	8 (14,0)	0,58
Sonstige, n (%)	85 (29,5)	65 (28,1)	20 (35,1)	
LV-EF [%]	56 (43-65)	55,5 (30,0-55,5)	60,0 (28,6-60,0)	0,90
≥ 55 %, n (%)	130 (56,0)	105 (55,3)	25 (59,5)	
30-54 %, n (%)	81 (34,9)	68 (35,8)	13 (31,0)	0,80
< 30 %, n (%)	21 (9,1)	17 (8,9)	4 (9,5)	
NYHA-Klassifikation				
Stadium I-II, n (%)	67 (23,3)	56 (24,2)	11 (19,3)	
Stadium III-IV, n (%)	57 (19,8)	47 (20,3)	10 (17,5)	0,58
PCI präoperativ, n (%)	52 (18,0)	41 (17,8)	11 (19,3)	
Frustran, n (%)	22 (7,6)	17 (7,4)	5 (8,8)	0,57
Niereninsuffizienz				
Stadium I-II, n (%)	61 (21,2)	53 (22,9)	8 (14,0)	
Stadium III-IV, n (%)	27 (9,4)	20 (8,7)	7 (12,3)	0,18
Dialysepflichtig, n (%)	4 (1,4)	2 (0,9)	2 (3,5)	
Neurologisches Ereignis				
TIA, PRIND, Apoplex ohne Residuen, n (%)	23 (8,0)	18 (7,8)	5 (8,8)	0,69
Apoplex mit Residuen, n (%)	11 (3,8)	10 (4,3)	1 (1,8)	
Pulmonale Hypertonie, n (%)	52 (18,1)	37 (16,0)	15 (26,3)	0,08
HADS Angst [Punkte]	5,0 (3,0-8,0)	4,0 (1,0-4,0)	9,0 (5,4-9,0)	<0,001
HADS Depression [Punkte]	4,0 (2,0-7,0)	3,0 (1,0-3,0)	9,0 (8,0-9,0)	<0,001
PHQ-2 ≥ 4 Punkte, n (%)	52 (18,1)	27 (11,7)	25 (43,9)	<0,001
PHQ-2.1 ≥ 2 Punkte, n (%)	83 (28,8)	51 (22,1)	32 (56,1)	<0,001
PHQ-2.2 ≥ 2 Punkte, n (%)	81 (28,1)	48 (20,8)	33 (57,9)	<0,001

HbA1c [%]	6,0 (5,7-6,6)	6,0 (5,4-6,0)	6,0 (5,6-6,0)	0,80
Nüchtern-glucose [mg/dl]	105 (97-121)	106,0 (90,2-106,0)	102,0 (92,8-102,0)	0,32
Postoperative Glucose [mg/dl]	143 (119-179)	148,0 (94,2-148,0)	135,5 (97,0-135,5)	0,18
C-reaktives Protein (CRP) präoperativ [mg/dl]	0,36 (0,18-1,09)	0,37 (0,09-0,37)	0,33 (0,08-0,33)	0,50
eGFR präoperativ [ml/min/1,73qm]	76,0 (61,0-90,0)	75,0 (51,0-75,0)	76,0 (42,8-76,0)	0,79
Creatinin präoperativ [mg/dl]	1,0 (0,8-1,2)	1,0 (0,7-1,0)	1,0 (0,8-1,0)	0,59
Triglyceride präoperativ [mg/dl]	127,0 (94,0-179,0)	127,0 (77,1-127,0)	134,0 (82,0-134,0)	0,21
HDL präoperativ [mg/dl]	43,0 (37,0-53,0)	44,0 (29,0-44,0)	42,0 (28,8-42,0)	0,49
LDL präoperativ [mg/dl]	104,0 (81,0-127,0)	104,0 (58,0-104,0)	104,0 (67,8-104,0)	0,96
Troponin T präoperativ [µg/l]	0,01 (0,01-0,04)	0,01 (0,01-0,01)	0,01 (0,01-0,01)	0,41
Einnahme von				
Statin, n (%)	231 (80,2)	189 (81,8)	42 (73,7)	0,19
ASS, n (%)	247 (85,8)	195 (84,4)	52 (91,2)	0,21
Clopidogrel, n (%)	96 (33,3)	76 (32,9)	20 (35,1)	0,88
Beta-Blocker, n (%)	240 (83,3)	194 (84,0)	46 (80,7)	0,69
ACE-Hemmer, n (%)	178 (61,8)	146 (63,2)	32 (56,1)	0,36
AT1-Blocker, n (%)	53 (18,4)	35 (15,2)	18 (31,6)	0,005
Calcium-Kanal-Blocker, n (%)	79 (27,4)	55 (23,8)	24 (42,1)	0,008
Nitrate, n (%)	82 (28,5)	66 (28,6)	16 (28,1)	1,00
Digitalis, n (%)	11 (3,8)	8 (3,5)	3 (5,3)	0,70

Bezüglich Alter, Geschlecht, BMI und Bauchumfang zeigten sich keine Gruppenunterschiede bezüglich der HADS-D- oder PHQ-2-Ergebnisse. Bei aktuellem Nikotinabusus und pAVK zeigte sich ein Trend zu vermehrtem Nikotinabusus beziehungsweise vermehrtem Vorkommen von pAVK bei depressiven Patienten mit HADS-D ≥ 8 Punkte (jeweils $p=0.07$), für den PHQ-2 wurde dieser Gruppenunterschied für die pAVK signifikant ($p=0.009$). Signifikante Gruppenunterschiede bezüglich der HADS-D- und PHQ-2-Ergebnisse fanden sich bei positiver Anamnese für Depression ($p<0.001$ beziehungsweise $p=0.013$), der Einnahme eines oder mehrerer Antidepressiva ($p=0.006$ beziehungsweise $p=0.002$) sowie für die Absolutwerte der HADS-Skalen Angst und Depression (jeweils $p<0.001$) sowie die PHQ-2 Items (jeweils $p<0.001$). Bezüglich der HADS-D-Ergebnisse

fanden sich keine Gruppenunterschiede in der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LV-EF) für Absolutwerte und Einteilung nach Schweregrad der Einschränkung von leicht bis schwer. Bezüglich der PHQ-2-Ergebnisse zeigten sich für die LV-EF für Absolutwerte ebenfalls keine Gruppenunterschiede ($p=0.16$), für die Einteilung nach Schweregrad der Einschränkung zeigten sich signifikant häufiger schwere Einschränkungen in der Gruppe PHQ-2 ≥ 4 Punkte ($P<0.001$). Bezüglich der übrigen untersuchten Parameter mit Vorerkrankungen, AP-Symptomatik und Beschwerden nach NYHA-Klassifikation sowie präoperativen laborchemischen Markern fanden sich keine Gruppenunterschiede.

3.3 Perioperative Patientenmerkmale

57,3 % (165 Patienten) unterzogen sich einer elektiven, 32,6 % (94 Eingriffe) einer dringlichen Operation; 10,1 % (29 Eingriffe) waren notfallmäßig durchgeführte Operationen. Bei 224 Patienten handelte es sich um Eingriffe zur isolierten Koronarrevaskularisation (77,8 %), davon wurden 193 (67,0 %) unter Einsatz der extrakorporalen Zirkulation (Herz-Lungen-Maschine, HLM) und 31 (10,8 %) ohne deren Einsatz durchgeführt. Unter den verbleibenden 64 Eingriffen (22,2 %) wurden Kombinationseingriffe subsumiert, darunter Klappenrekonstruktion oder -ersatz, Aorten Chirurgie mit Ascendens- und (Hemi-)Bogenersatz beziehungsweise Reparatur struktureller Defekte in Kombination mit Koronarchirurgie. Für einen detaillierten Überblick über die Zusammensetzung der Eingriffsarten siehe Abbildung 1, S. 34.

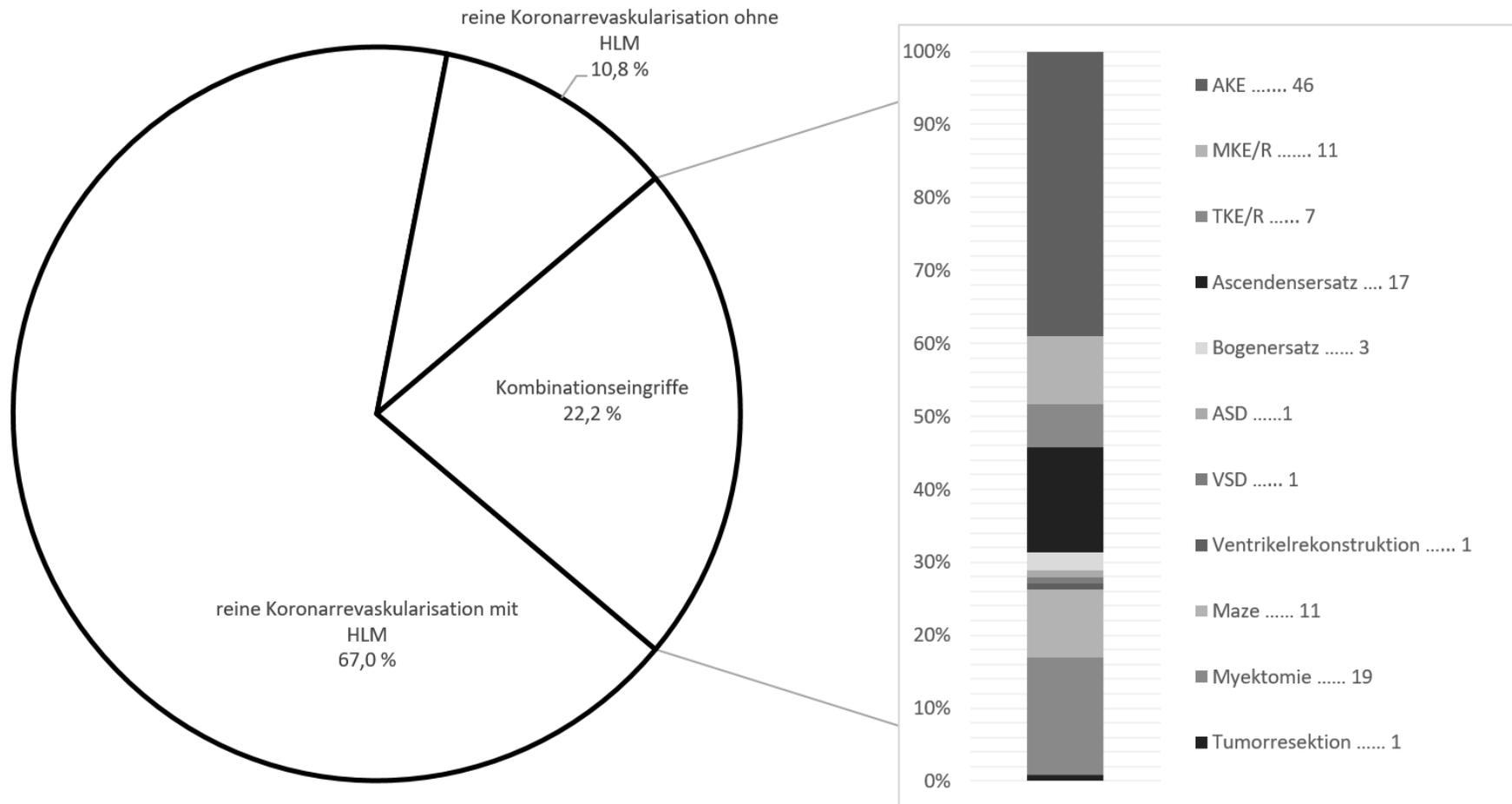


Abbildung 1 Verteilung der Eingriffsarten im untersuchten Patientenkollektiv

Erläuterungen: HLM Herz-Lungen-Maschine, AKE Aortenklappenersatz, MKE/R Mitralklappenersatz/-rekonstruktion, TKE/R Trikuspidalklappenersatz/-rekonstruktion, ASD Vorhofseptumdefekt, VSD Ventrikelseptumdefekt.

Innerhalb der ausgewerteten Patienten wurde die OP-Indikation bei 71,2 % (205 Patienten) aufgrund einer 3-Gefäßerkrankung, bei 19,8 % (57 Patienten) aufgrund einer 2-Gefäßerkrankung gestellt, gegebenenfalls als Hauptdiagnose der in Abbildung 1, S. 34 aufgeführten Kombinationseingriffe; 9,0 % (26 Patienten) wiesen eine 1-Gefäßerkrankung auf. Für das perioperative Risiko wurden EuroScore II-Werte zwischen 0,50 % und 62,24 % ermittelt. Das durchschnittliche perioperative Risiko des Patientenkollektivs lag bei 5,4 % ($\pm 8,2$, Median 2,66 %). Die Schnitt-Naht-Zeit lag im Durchschnitt bei 255,5 Minuten ($\pm 62,3$; Median 249,0 Minuten), die HLM-Zeit bei 117,5 Minuten ($\pm 42,8$; Median 106,0 Minuten), und die X-Clamp-Zeit bei 84,5 Minuten ($\pm 31,6$; Median 81,0 Minuten). Mit Ausnahme der Schnitt-Naht-Zeit, in der sich ein Trend zu längerer Dauer bei depressiven Patienten mit HADS-D ≥ 8 Punkte ($p=0.07$) zeigte, zeigten sich in den übrigen perioperativen Merkmalen keine Gruppenunterschiede bezüglich der HADS-D-Ergebnisse. Bezüglich der PHQ-2-Ergebnisse unterzogen sich depressive Patienten häufiger einem Notfalleingriff ($p=0.05$). Auch der EuroScore II war bei depressiven Patienten mit PHQ-2 ≥ 4 Punkte signifikant höher als bei Patienten ohne Depression ($p<0.01$). Detaillierte Informationen sowie eine Aufstellung weiterer perioperativ erhobener Patientenmerkmale finden sich in Tabelle 5, S. 36 und Tabelle 6, S. 38.

3.4 Postoperative Patientenmerkmale und Komplikationen

Die mittlere Krankenhausverweildauer postoperativ betrug 10,9 Tage ($\pm 9,7$; Median 9,0 Tage), die mittlere Aufenthaltsdauer auf Intensivstation 79,6 Stunden ($\pm 120,3$; Median 45,6 Stunden). Die mittlere Beatmungsdauer lag bei 37,3 Stunden ($\pm 94,4$; Median 15,6 Stunden). In der Krankenhausverweildauer zeigte sich ein Trend zu einer kürzeren Verweildauer bei depressiven Patienten mit HADS-D ≥ 8 Punkte ($p=0.09$), was sich in der PHQ-2 nicht wiederfand. Die Aufenthaltsdauer auf Intensivstation war bei depressiven Patienten mit PHQ-2 ≥ 4 Punkte signifikant verlängert ($p<0.05$), die Beatmungsdauer im Trend ebenfalls verlängert ($p=0.10$).

Tabelle 5 Perioperative Patientenmerkmale und Komplikationen, PHQ-2

Erläuterungen: Anzahl n (%), Mittelwert (\pm SD) oder Median (IQR). PHQ-2 Patient Health Questionnaire-2, ACB aorto-koronarer Bypass, GE Gefäßerkrankung, HLM Herz-Lungen-Maschine, ITS Intensivstation, AKI akutes Nierenversagen, eGFR geschätzte glomeruläre Filtrationsrate, IABP intraaortale Gegenpulsationspumpe.

Perioperative Patientenmerkmale und Komplikationen	Gesamt-kollektiv	PHQ-2		p-Wert
		< 4 Punkte	\geq 4 Punkte	
Dringlichkeit der Operation				
Elektiv, n (%)	165 (57,3)	133 (56,4)	32 (61,5)	0,045
Dringlich, n (%)	94 (32,6)	83 (35,2)	11 (21,2)	
Notfall, n (%)	29 (10,1)	20 (8,5)	9 (17,3)	
OP-Art				
Isolierte Koronarrevaskularisation, n (%)	224 (77,8)	184 (78,0)	40 (76,9)	0,77
Kombinationseingriffe, n (%)	64 (22,2)	52 (22,0)	12 (23,1)	
OP-Modus				
ACB on pump	193 (67,0)	160 (55,6)	33 (63,5)	0,77
ACB off pump	31 (10,8)	24 (10,2)	7 (13,5)	
OP-Indikation				
2-GE, n (%)	57 (19,8)	43 (18,2)	14 (26,9)	0,30
3-GE, n (%)	205 (71,2)	170 (72,0)	35 (67,3)	
Re-Operation, n (%)	13 (4,5)	9 (3,8)	4 (7,7)	0,26
Perioperatives Risiko				
EuroScore II [%]	2,65 (1,26-5,87)	2,36 (0,85-2,36)	4,19 (1,08-4,19)	0,005
OP-Zeiten				
Schnitt-Naht-Zeit [min]	249,0 (219,3-291,0)	245,0 (180,0-245,0)	255,0 (162,5-255,0)	0,41
HLM-Zeit [min]	106,0 (88,0-141,0)	105,0 (73,3-105,0)	126,0 (57,6-126,0)	0,18
X-Clamp-Zeit [min]	81,0 (60,8-104,0)	80,0 (50,9-80,0)	89,0 (36,9-89,0)	0,69
Krankenhaus-Aufenthaltsdauer [Tage]	9,0 (8,0-12,0)	9,0 (7,0-9,0)	9,0 (6,0-9,0)	0,47
ITS-Zeit [h]	45,6 (22,9-90,4)	44,9 (20,5-44,9)	69,1 (20,1-69,1)	0,03
C-reaktives Protein (CRP) postoperativ [mg/dl]	0,24 (0,10-0,76)	0,22 (0,05-0,22)	0,31 (0,05-0,31)	0,39
C-reaktives Protein (CRP) 6h postoperativ [mg/dl]	1,39 (0,91-2,20)	1,40 (0,54-1,40)	1,28 (0,56-1,28)	0,62
Troponin T postoperativ [μ g/l]	0,36 (0,18-0,80)	0,36 (0,12-0,36)	0,39 (0,07-0,39)	0,86
Troponin T 6h postoperativ [μ g/l]	1,15 (0,66-2,07)	1,15 (0,38-1,15)	1,22 (0,25-1,22)	0,96

Schock				
Schock gesamt, n (%)	184 (64,3)	149 (63,4)	35 (68,6)	0,52
Schock vasodilatativ, n (%)	159 (55,6)	129 (54,9)	30 (58,8)	0,64
Schock kardiogen, n (%)	93 (32,5)	73 (31,1)	20 (39,2)	0,32
Minor Complications				
Minor Complications gesamt, n (%)	171 (63,8)	136 (61,3)	35 (76,1)	0,06
Beatmungsdauer				
absolut [h]	15,6 (12,3-20,4)	15,4 (11,1-15,4)	17,3 (11,0-17,3)	0,10
Verlängerte Beatmungszeit, n (%)	68 (23,8)	50 (21,3)	18 (35,3)	0,045
AKI, n (%)	143 (50,7)	114 (49,1)	29 (58,0)	0,28
Creatinin postoperativ [mg/dl]	0,9 (0,7-1,1)	0,9 (0,6-0,9)	0,9 (0,7-0,9)	0,89
Creatinin 6h postoperativ [mg/dl]	1,1 (0,9-1,3)	1,1 (0,8-1,1)	1,1 (0,8-1,1)	0,97
eGFR postoperativ [ml/min/1,73qm]	87,2 (±26,8)	87,6 (±27,1)	85,3 (±25,2)	0,58
eGFR 6h postoperativ [ml/min/1,73qm]	68,5 (56,0-87,0)	69,0 (45,0-69,0)	68,0 (46,0-68,0)	0,65
Postoperatives Delir, n (%)	73 (25,7)	58 (24,9)	15 (29,4)	0,60
IABP				
intra- / postoperativ, n (%)	19 (6,6)	15 (6,4)	4 (7,7)	0,76
Revision, n (%)	24 (8,4)	13 (5,5)	11 (21,2)	0,001
Wundheilungsstörungen				
Verzögerte Wundheilung, n (%)	84 (29,4)	65 (27,7)	19 (37,3)	0,18
Therapiebedürftige Wundheilungsstörung, n (%)	14 (4,9)	9 (3,8)	5 (9,8)	0,08
Major Complications				
Major Complications gesamt, n (%)	20 (6,9)	14 (5,9)	6 (11,5)	0,22
Tod, n (%)	10 (3,5)	6 (2,5)	4 (7,7)	0,09
Neurologisches Ereignis, n (%)	10 (3,5)	8 (3,4)	2 (3,9)	1,00

Tabelle 6 Perioperative Patientenmerkmale und Komplikationen, HADS-D

Erläuterungen: Anzahl n (%), Mittelwert (\pm SD) oder Median (IQR).
 HADS-D Hospital Anxiety and Depression Scale – Depressionsskala, ACB aorto-koronarer Bypass, GE Gefäßerkrankung, HLM Herz-Lungen-Maschine, ITS Intensivstation, AKI akutes Nierenversagen, eGFR geschätzte glomeruläre Filtrationsrate, IABP intraaortale Gegenpulsationspumpe.

Perioperative Patientenmerkmale und Komplikationen	Gesamt-kollektiv	HADS-D		p-Wert
		< 8 Punkte	\geq 8 Punkte	
Dringlichkeit der Operation				
Elektiv, n (%)	165 (57,3)	128 (55,4)	37 (64,9)	0,16
Dringlich, n (%)	94 (32,6)	76 (32,9)	18 (31,6)	
Notfall, n (%)	29 (10,1)	27 (11,7)	2 (3,5)	
OP-Art				
Isolierte Koronarrevaskularisation, n (%)	224 (77,8)	180 (77,9)	44 (77,2)	0,67
Kombinationseingriffe, n (%)	64 (22,2)	51 (22,1)	13 (22,8)	
OP-Modus				
ACB on pump	193 (67,0)	157 (68,0)	36 (63,2)	0,67
ACB off pump	31 (10,8)	23 (10,0)	8 (14,0)	
OP-Indikation				
2-GE, n (%)	57 (19,8)	44 (19,0)	13 (22,8)	0,76
3-GE, n (%)	205 (71,2)	165 (71,4)	40 (70,2)	
Re-Operation, n (%)	13 (4,5)	9 (3,9)	4 (7,0)	0,48
Perioperatives Risiko				
EuroScore II [%]	2,65 (1,26-5,87)	2,65 (0,89-2,65)	2,49 (0,82-2,49)	0,85
OP-Zeiten				
Schnitt-Naht-Zeit [min]	249,0 (219,3-291,0)	240,0 (180,0-240,0)	260,0 (178,4-260,0)	0,07
HLM-Zeit [min]	106,0 (88,0-141,0)	105,5 (73,9-105,5)	119,0 (62,0-119,0)	0,50
X-Clamp-Zeit [min]	81,0 (60,8-104,0)	81,0 (50,3-81,0)	80,5 (46,3-80,5)	0,69
Krankenhaus-Aufenthaltsdauer [Tage]	9,0 (8,0-12,0)	9,0 (7,0-9,0)	9,0 (6,0-9,0)	0,09
ITS-Zeit [h]	45,6 (22,9-90,4)	45,3 (20,5-45,3)	46,4 (19,9-46,4)	0,66
C-reaktives Protein (CRP) postoperativ [mg/dl]	0,24 (0,10-0,76)	0,23 (0,06-0,23)	0,25 (0,04-0,25)	0,53
C-reaktives Protein (CRP) 6h postoperativ [mg/dl]	1,39 (0,91-2,20)	1,38 (0,57-1,38)	1,40 (0,49-1,40)	0,69
Troponin T postoperativ [μ g/l]	0,36 (0,18-0,80)	0,36 (0,12-0,36)	0,38 (0,08-0,38)	0,64
Troponin T 6h postoperativ [μ g/l]	1,15 (0,66-2,07)	1,15 (0,38-1,15)	1,22 (0,28-1,22)	0,74

Schock				
Schock gesamt, n (%)	184 (64,3)	153 (66,2)	31 (56,4)	0,21
Schock vasodilatativ, n (%)	159 (55,6)	133 (57,6)	26 (47,3)	0,18
Schock kardiogen, n (%)	93 (32,5)	79 (34,2)	14 (25,5)	0,26
Minor Complications				
Minor Complications gesamt, n (%)	171 (63,8)	141 (65,3)	30 (57,7)	0,34
Beatmungsdauer				
absolut [h]	15,6 (12,3-20,4)	15,5 (11,1-15,5)	16,3 (11,5-16,3)	0,59
Verlängerte Beatmungszeit, n (%)	68 (23,8)	52 (22,5)	16 (29,1)	0,38
AKI, n (%)				
AKI, n (%)	143 (50,7)	119 (52,0)	24 (45,3)	0,45
Creatinin postoperativ [mg/dl]	0,9 (0,7-1,1)	0,9 (0,6-0,9)	0,9 (0,7-0,9)	0,87
Creatinin 6h postoperativ [mg/dl]	1,1 (0,9-1,3)	1,1 (0,8-1,1)	1,0 (0,8-1,0)	0,60
eGFR postoperativ [ml/min/1,73qm]	87,2 (\pm 26,8)	87,2 (\pm 26,1)	87,2 (\pm 29,6)	0,85
eGFR 6h postoperativ [ml/min/1,73qm]	68,5 (56,0-87,0)	67,0 (46,0-67,0)	69,0 (40,6-69,0)	0,63
Postoperatives Delir, n (%)	73 (25,7)	61 (26,6)	12 (21,8)	0,50
IABP				
intra- / postoperativ, n (%)	19 (6,6)	14 (6,1)	5 (8,8)	0,55
Revision, n (%)	24 (8,4)	17 (7,4)	7 (12,5)	0,28
Wundheilungsstörungen				
Verzögerte Wundheilung, n (%)	84 (29,4)	67 (29,0)	17 (30,9)	0,90
Therapiebedürftige Wundheilungsstörung, n (%)	14 (4,9)	11 (4,8)	3 (5,5)	1,00
Major Complications				
Major Complications gesamt, n (%)	20 (6,9)	15 (6,5)	5 (8,8)	0,56
Tod, n (%)	10 (3,5)	7 (3,0)	3 (5,3)	0,42
Neurologisches Ereignis, n (%)	10 (3,5)	8 (3,5)	2 (3,6)	1,00

3.5 Ergebnisse der Depressionsskalen Patient Health Questionnaire-2 und Hospital Anxiety and Depression Scale HADS-Depressionsskala

In der Depressionsskala der HADS ergaben sich für 231 Patienten (80,2 %) der 288 untersuchten Patienten unauffällige Punktwerte HADS-D < 8 Punkte. Bei 57 der 288 Patienten (19,8 %), konnte ein Punktwert HADS-D \geq 8 Punkte nachgewiesen werden.

Die Auswertung der Depressionsskala der HADS ergab einen Mittelwert von 4,52 Punkten (\pm 3,5; Median 4 Punkte). Es wurden Werte zwischen 0 und 19 Punkten gemessen.

Im PHQ-2 erreichten 236 Patienten (81,9 %) der 288 untersuchten Patienten unauffällige Punktwerte PHQ-2 < 4 Punkte. Bei 52 der 288 Patienten (18,1 %), konnte ein Punktwert PHQ-2 ≥ 4 Punkte nachgewiesen werden.

Die Auswertung der PHQ-2 ergab einen Mittelwert von 1,1 Punkten (±1,6; Median 0 Punkte). Es wurden Werte zwischen 0 und 4 Punkten gemessen.

Ein Vergleich der Ergebnisse des Depressionsscreenings nach PHQ-2 mit der Depressionsskala der HADS zeigte, dass von den 231 Patienten mit HADS-D Punktwerten HADS-D < 8 Punkte 204 Patienten < 4 Punkte im PHQ-2 erzielten. 25 der 57 Patienten mit HADS-D ≥ 8 Punkte gaben depressive Symptome auch durch entsprechende Antworten im PHQ-2 an. Eine Übereinstimmung in PHQ-2 und HADS-D fand sich somit bei 79,5 % der Teilnehmer (204 mit unauffälligen Punktwerten in beiden Tests, 25 mit auffälligen Punktwerten in beiden Tests) (p<0.001 für Korrelation nach Spearman).

Verglichen mit der Gruppenzuteilung anhand der Ergebnisse der HADS-D zeigten sich bezüglich der Einzelfragen des PHQ-2 keine deutlichen Unterschiede zum Gesamtergebnis; die Kombination beider Fragen eignet sich gut zur Bestätigung der unauffälligen HADS-D-Punktwerte, wohingegen die Einzelfragen, insbesondere PHQ-2.2, eine höhere Sensitivität zur Bestätigung der auffälligen HADS-D-Punktwerte aufweist (vgl. dazu Tabelle 7, S. 40).

Tabelle 7 Ergebnisse des PHQ-2 und der HADS-D im Vergleich

Erläuterungen: Prozentsatz % (Anzahl n), HADS-D Hospital Anxiety and Depression Scale – Depressionsskala, PHQ-2 Patient Health Questionnaire-2.

		PHQ-2					
		gesamt		PHQ-2.1		PHQ-2.2	
		< 4 Punkte	≥ 4 Punkte	PHQ-2.1-	PHQ-2.1+	PHQ-2.2-	PHQ-2.2+
HADS-D	< 8 Punkte	88,3 % (204)	11,7 % (27)	77,9 % (180)	22,1 % (51)	79,2 % (183)	20,8 % (48)
	≥ 8 Punkte	56,1 % (32)	43,9 % (25)	43,9 % (25)	56,1 % (32)	42,1 % (24)	57,9 % (33)

3.6 HbA1c-Werte in den HADS-Depressionsskala Gruppen

Bezüglich des HbA1c ließen sich für die Gruppen HADS-D < 8 Punkte und HADS-D \geq 8 Punkte keine Gruppenunterschiede feststellen ($p=0.80$), siehe hierzu Abbildung 2, S. 41. Der mittlere HbA1c für HADS-D < 8 Punkte lag bei 6,30 % ($\pm 0,98$; Median 6,0 %, Minimum 5,0 %, Maximum 11,9 %), für HADS-D \geq 8 Punkte bei 6,27 % ($\pm 0,78$; Median 6,0 %, Minimum 5,2 %, Maximum 8,9 %).

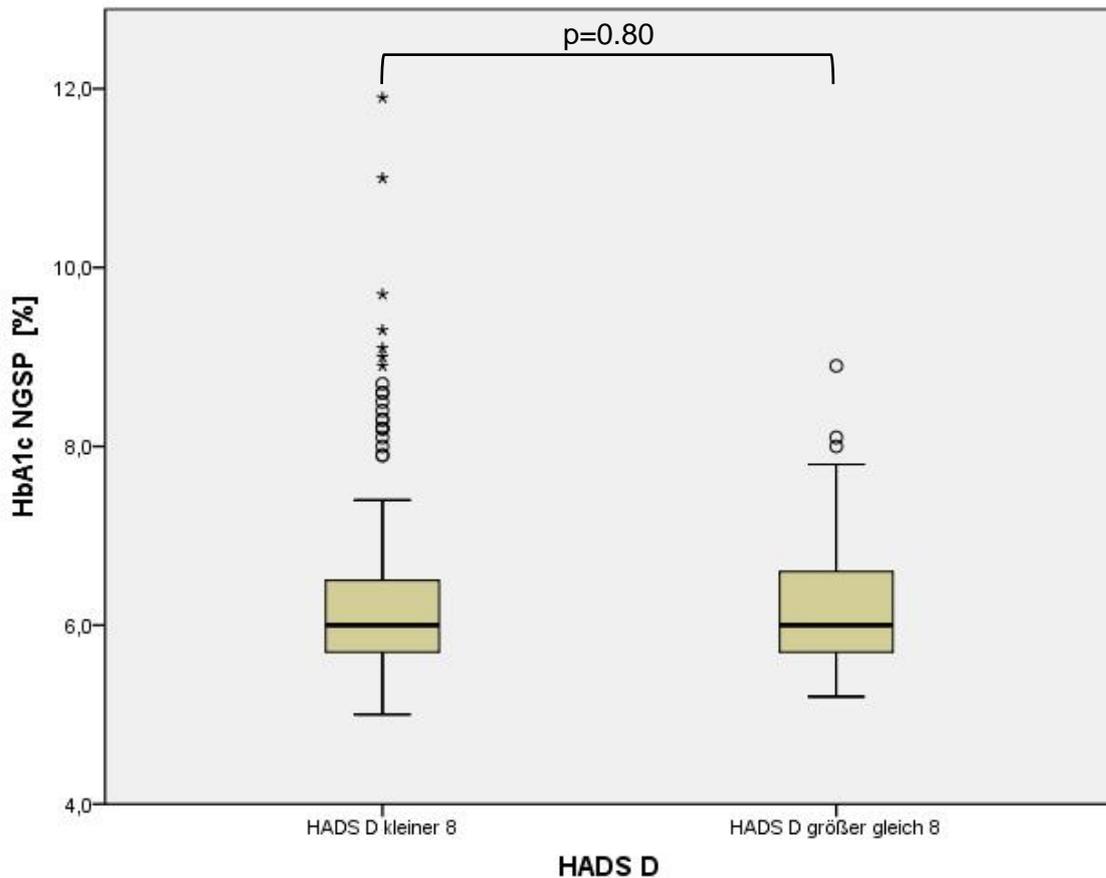


Abbildung 2 Boxplot. HbA1c-Werte in den HADS-D Gruppen

Erläuterungen: NGSP National Glycohemoglobin Standardization Program, HADS D Hospital Anxiety and Depression Scale – Depressionsskala.

Auch in einer Subgruppenanalyse unter Ausschluss der Notfallpatienten ($n=259$) zeigten sich keine Gruppenunterschiede für HADS-D ($p=0.72$). Um mögliche Therapieeffekte eines behandelten Diabetes mellitus auszuschließen, erfolgten Subgruppenanalysen unter Ausschluss der Patienten

mit Insulintherapie (n=253) beziehungsweise mit Diabetes mellitus (n=172), wobei sich keine Gruppenunterschiede fanden ($p=0.73$ beziehungsweise $p=0.63$).

3.7 HbA1c-Werte in den PHQ-2 Gruppen

Bezüglich des HbA1c ließen sich für die Gruppen PHQ-2 < 4 Punkte und PHQ-2 \geq 4 Punkte keine Gruppenunterschiede feststellen ($p=0.31$). Der mittlere HbA1c für PHQ-2 < 4 Punkte lag bei 6,27 % ($\pm 0,92$; Median 6,0 %, Minimum 5,0 %, Maximum 11,9 %), für PHQ-2 \geq 4 Punkte bei 6,44 % ($\pm 1,03$; Median 6,15 %, Minimum 5,2 %, Maximum 9,7 %).

Unter Ausschluss der Notfallpatienten (n=259) zeigte sich ein Trend zu höheren HbA1c-Werten bei depressiven Patienten mit PHQ-2 \geq 4 Punkte ($p=0.09$), vgl. hierzu Abbildung 3, S. 43. Der mittlere HbA1c für PHQ-2 < 4 Punkte lag bei 6,25 % ($\pm 0,91$; Median 6,0 %, Minimum 5,0 %, Maximum 11,9 %), für PHQ-2 \geq 4 Punkte bei 6,55 % ($\pm 1,08$; Median 6,2 %, Minimum 5,2 %, Maximum 9,7 %).

Für PHQ-2 fanden sich unter Ausschluss der Patienten mit Insulintherapie (n=253; $p=0.34$) beziehungsweise mit Diabetes mellitus (n=172; $p=0.45$) keine Gruppenunterschiede.

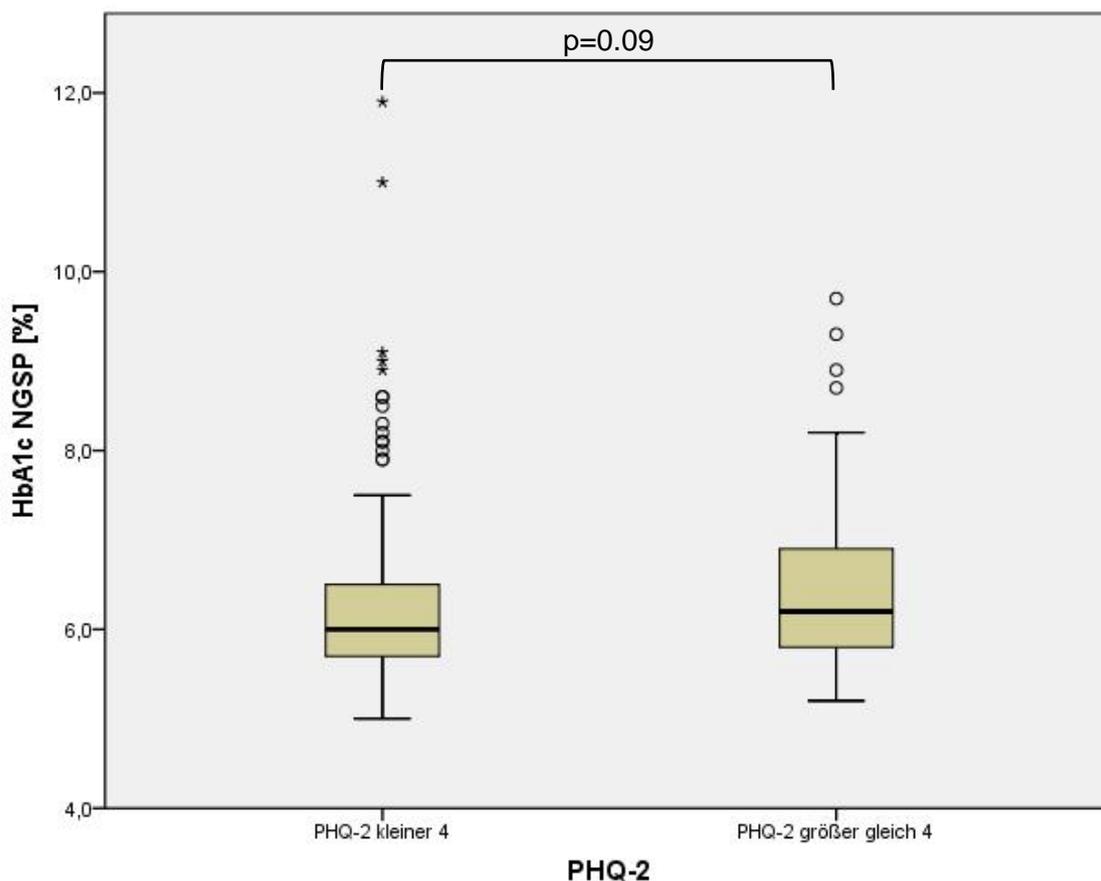


Abbildung 3 Boxplot. HbA1c-Werte in den PHQ-2 Gruppen unter Ausschluss der Notfallpatienten (n=259)

Erläuterungen: NGSP National Glycohemoglobin Standardization Program, PHQ-2 Patient Health Questionnaire-2.

Bezüglich des HbA1c ließ sich für PHQ-2.1+ ein Trend zu höheren HbA1c-Werten zeigen ($p=0.09$). Der mittlere HbA1c für PHQ-2.1- lag bei 6,22 % ($\pm 0,85$; Median 6,0 %, Minimum 5,0 %, Maximum 11,9 %), für PHQ-2.1+ bei 6,49 % ($\pm 1,12$; Median 6,1 %, Minimum 5,2 %, Maximum 11,0 %). Unter Annahme von Normalverteilung wurden die Gruppenunterschiede signifikant ($p=0.04$). In einer Subgruppenanalyse unter Ausschluss der Notfallpatienten (n=259) zeigten sich die Gruppenunterschiede im nicht-parametrischem Test signifikant ($p=0.04$).

Für PHQ-2.2 zeigten sich keine Gruppenunterschiede (mittlerer HbA1c für PHQ-2.2- 6,27 % $\pm 0,93$; Median 6,0 %, Minimum 5,0 %, Maximum 11,9 %; für PHQ-2.2+ mittlerer HbA1c 6,37 % $\pm 0,97$; Median 6,1 %, Minimum 5,1 %, Maximum 9,7 %; $p=0.37$) im gesamten Kollektiv (n=288) sowie unter Ausschluss der Notfallpatienten (n=259, $p=0.14$). Für PHQ-2.1 und PHQ-2.2 fanden sich unter Ausschluss der Patienten mit Insulintherapie (n=253; $p=0.15$ beziehungsweise $p=0.39$)

beziehungsweise mit Diabetes mellitus (n=172; p=0.58 beziehungsweise p=0.80) ebenfalls keine Gruppenunterschiede.

3.8 Werte für C-reaktives Protein in den HADS-Depressions-skala Gruppen

Bezüglich der Werte für das präoperative C-reaktive Protein (CRP) ließen sich für die Gruppen HADS-D < 8 Punkte und HADS-D ≥ 8 Punkte keine signifikanten Gruppenunterschiede feststellen (p=0.50), vgl. hierzu Abbildung 4, S. 45. Der mittlere Wert für CRP bei HADS-D < 8 Punkte lag bei 1,33 mg/dl ($\pm 2,70$; Median 0,37 mg/dl, Minimum 0,03 mg/dl, Maximum 19,84 mg/dl), für HADS-D ≥ 8 Punkte bei 0,74 mg/dl ($\pm 0,92$; Median 0,33 mg/dl, Minimum 0,03 mg/dl, Maximum 3,56 mg/dl). Unter Annahme von Normalverteilung zeigten sich hier allerdings Gruppenunterschiede (p=0.006). Unter Ausschluss der Notfallpatienten (n=259) zeigten sich keine Gruppenunterschiede für HADS-D (p=0.76).

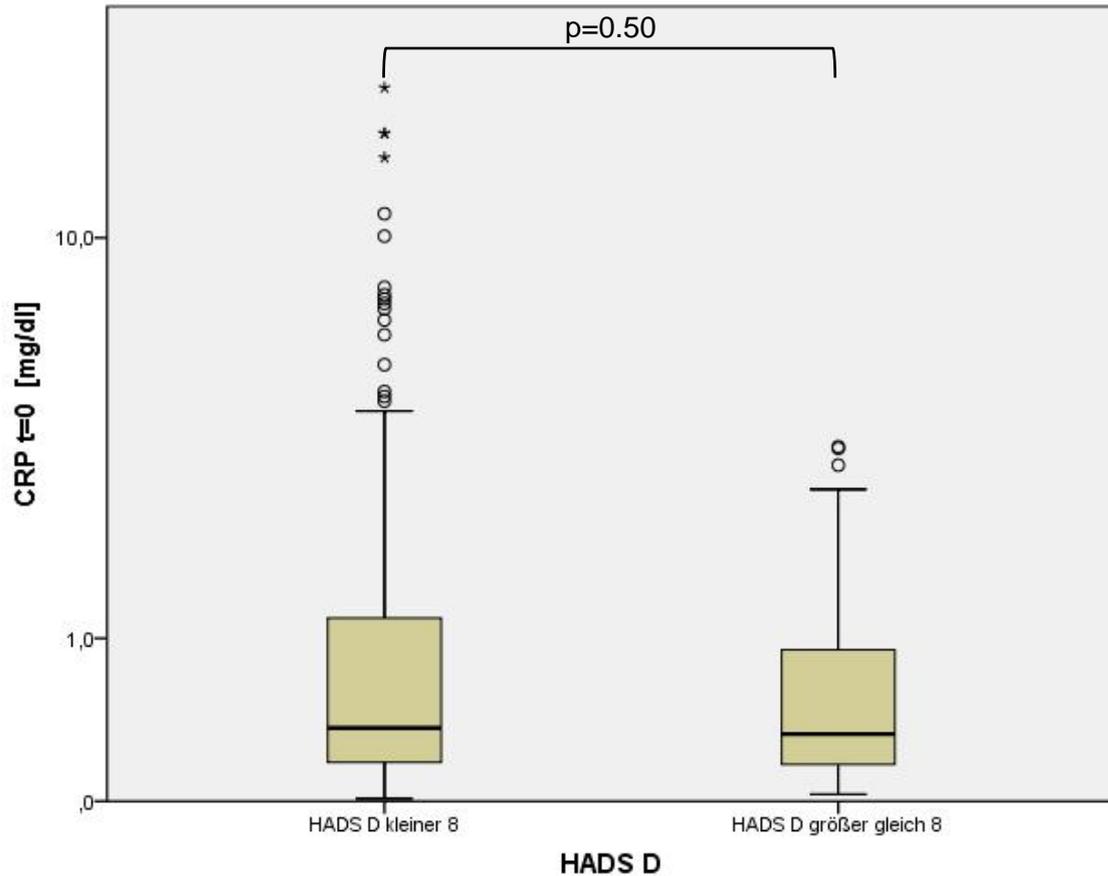


Abbildung 4 Boxplot. Werte für CRP in den HADS-D Gruppen

Erläuterungen: HADS-D Hospital Anxiety and Depression Scale – Depressionsskala, CRP C-reaktives Protein.

3.9 Werte für C-reaktives Protein in den PHQ-2 Gruppen

Auch in den Gruppen PHQ-2 < 4 Punkte und PHQ-2 ≥ 4 Punkte ließen sich für das präoperative CRP keine Gruppenunterschiede feststellen ($p=0.54$), vgl. hierzu Abbildung 5, S. 46. Der mittlere Wert für CRP bei PHQ-2 < 4 Punkte lag bei 1,28 mg/dl ($\pm 2,66$; Median 0,34 mg/dl, Minimum 0,01 mg/dl, Maximum 19,84 mg/dl), für PHQ-2 ≥ 4 Punkte bei 0,89 mg/dl ($\pm 1,09$; Median 0,40 mg/dl, Minimum 0,04 mg/dl, Maximum 4,60 mg/dl). Unter Ausschluss der Notfallpatienten ($n=259$) zeigten sich keine Gruppenunterschiede für PHQ-2 ($p=0.66$).

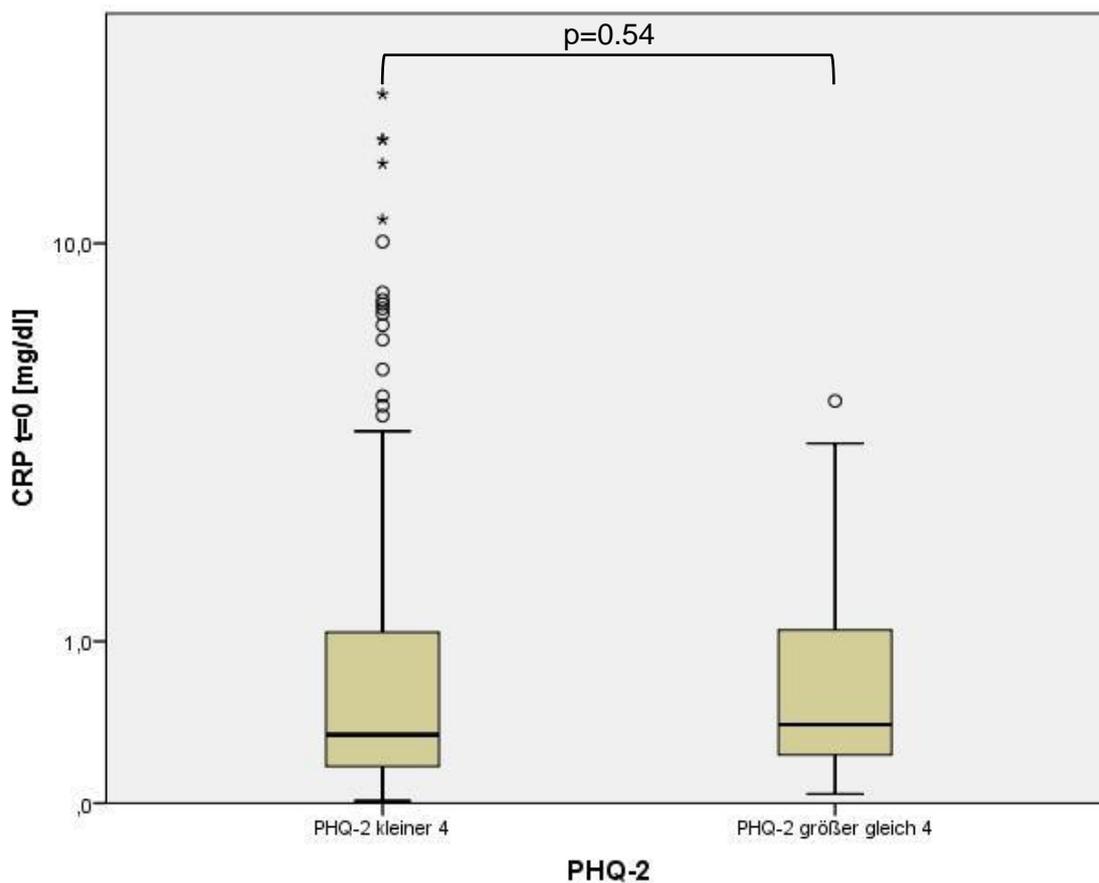


Abbildung 5 Boxplot. Werte für CRP in den PHQ-2 Gruppen

Erläuterungen: PHQ-2 Patient Health Questionnaire-2, CRP C-reaktives Protein.

Für die Fragen des PHQ-2 (PHQ-2.1 beziehungsweise PHQ-2.2) zeigten sich keine Gruppenunterschiede im gesamten Kollektiv ($n=288$, $p=0.74$ beziehungsweise $p=0.69$) wie unter Ausschluss der Notfallpatienten ($n=259$, $p=0.62$ beziehungsweise $p=0.76$).

3.10 Peri- und postoperative Komplikationen

In der vorliegenden Untersuchung wurden peri- und postoperative Komplikationen in Schock, Minor und Major Complications unterschieden.

Tabelle 8 Peri- und postoperative Komplikationen, Items des PHQ-2

Erläuterungen: Anzahl n (%), Mittelwert (\pm SD) oder Median (IQR). PHQ-2 Patient Health Questionnaire-2, PHQ-2.1 PHQ-2 Frage 1 – depressive Stimmungslage, PHQ-2.2 PHQ-2 Frage 2 – Anhedonie, PHQ-2.1- und PHQ-2.2- jeweils < 2 Punkte, PHQ-2.1+ und PHQ-2.2+ jeweils \geq 2 Punkte, AKI akutes Nierenversagen, eGFR geschätzte glomeruläre Filtrationsrate, IABP intraaortale Gegenpulsationspumpe.

Peri- und postoperative Komplikationen	Gesamtkollektiv	Items des PHQ-2					
		PHQ-2.1-	PHQ-2.1+	p-Wert	PHQ-2.2-	PHQ-2.2+	p-Wert
Schock							
Schock gesamt, n (%)	184 (64,3)	131 (64,2)	53 (64,6)	1,00	131 (63,6)	53 (66,3)	0,68
Schock vasodilatativ, n (%)	159 (55,6)	113 (55,4)	46 (56,1)	1,00	114 (55,3)	45 (56,3)	0,90
Schock kardiogen, n (%)	93 (32,5)	62 (30,4)	31 (37,8)	0,26	67 (32,5)	26 (32,5)	1,00
Minor Complications							
Minor Complications gesamt, n (%)	171 (63,8)	115 (60,2)	56 (72,7)	0,07	126 (63,6)	45 (64,3)	1,00
Verlängerte Beatmungszeit, n (%)	68 (23,8)	45 (22,1)	23 (28,0)	0,29	43 (20,9)	25 (31,3)	0,09
AKI, n (%)	143 (50,7)	100 (49,8)	43 (53,1)	0,69	103 (50,7)	40 (50,6)	1,00
Postoperatives Delir, n (%)	73 (25,7)	48 (23,8)	25 (30,5)	0,29	54 (26,5)	19 (23,8)	0,66
IABP							
intra- / postoperativ, n (%)	19 (6,6)	11 (5,4)	8 (9,6)	0,20	13 (6,3)	6 (7,4)	0,79
Revision, n (%)	24 (8,4)	13 (6,4)	11 (13,3)	0,06	12 (5,8)	12 (14,8)	0,02
Wundheilungsstörungen							
Verzögerte Wundheilung, n (%)	84 (29,4)	57 (27,9)	27 (32,9)	0,47	58 (28,2)	26 (32,5)	0,47
Therapiebedürftige Wundheilungsstörung, n (%)	14 (4,9)	9 (4,4)	5 (6,1)	0,76	8 (3,9)	6 (7,5)	0,23
Major Complications							
Major Complications gesamt, n (%)	20 (6,9)	14 (6,8)	6 (7,2)	1,00	9 (4,3)	11 (13,6)	0,009
Tod, n (%)	10 (3,5)	6 (2,9)	4 (4,8)	0,48	4 (1,9)	6 (7,4)	0,03
Neurologisches Ereignis, n (%)	10 (3,5)	8 (3,9)	2 (2,4)	0,73	5 (2,4)	5 (6,3)	0,15

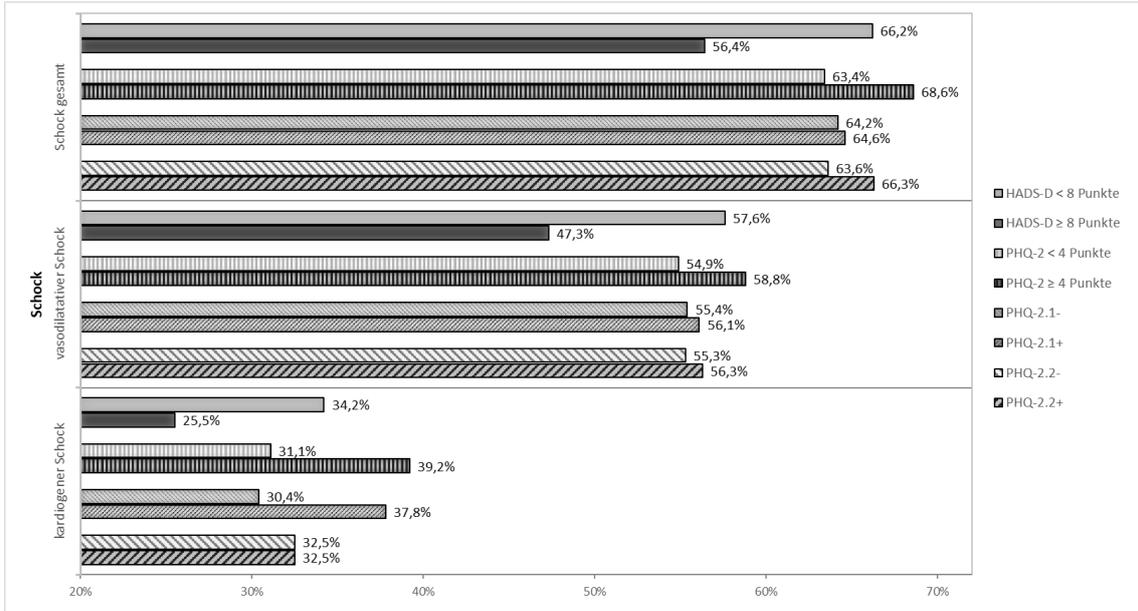


Abbildung 6 Peri- und postoperative Komplikationen in Abhängigkeit von HADS-D und PHQ-2, Schock

Erläuterungen: HADS-D Hospital Anxiety and Depression Scale – Depressionsskala, PHQ-2 Patient Health Questionnaire-2, PHQ-2.1 PHQ-2 Frage 1 – depressive Stimmungslage, PHQ-2.2 PHQ-2 Frage 2 – Anhedonie, PHQ-2.1- und PHQ-2.2- jeweils < 2 Punkte, PHQ-2.1+ und PHQ-2.2+ jeweils ≥ 2 Punkte.

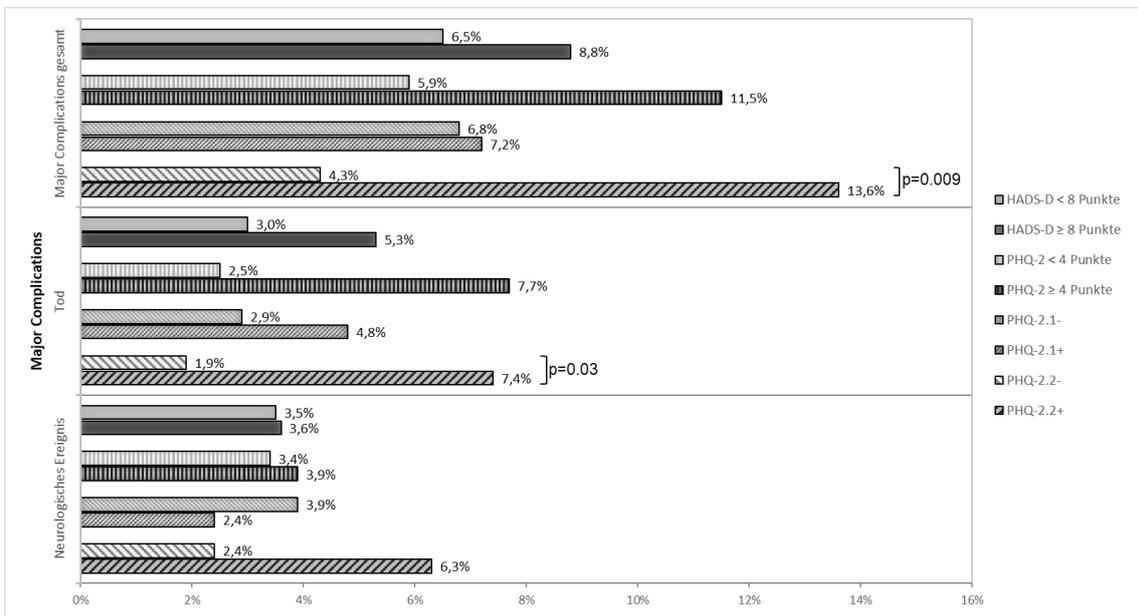


Abbildung 7 Peri- und postoperative Komplikationen in Abhängigkeit von HADS-D und PHQ-2, Major Complications

Erläuterungen: HADS-D Hospital Anxiety and Depression Scale – Depressionsskala, PHQ-2 Patient Health Questionnaire-2, PHQ-2.1 PHQ-2 Frage 1 – depressive Stimmungslage, PHQ-2.2 PHQ-2 Frage 2 – Anhedonie, PHQ-2.1- und PHQ-2.2- jeweils < 2 Punkte, PHQ-2.1+ und PHQ-2.2+ jeweils ≥ 2 Punkte. Signifikante Ergebnisse sind markiert.

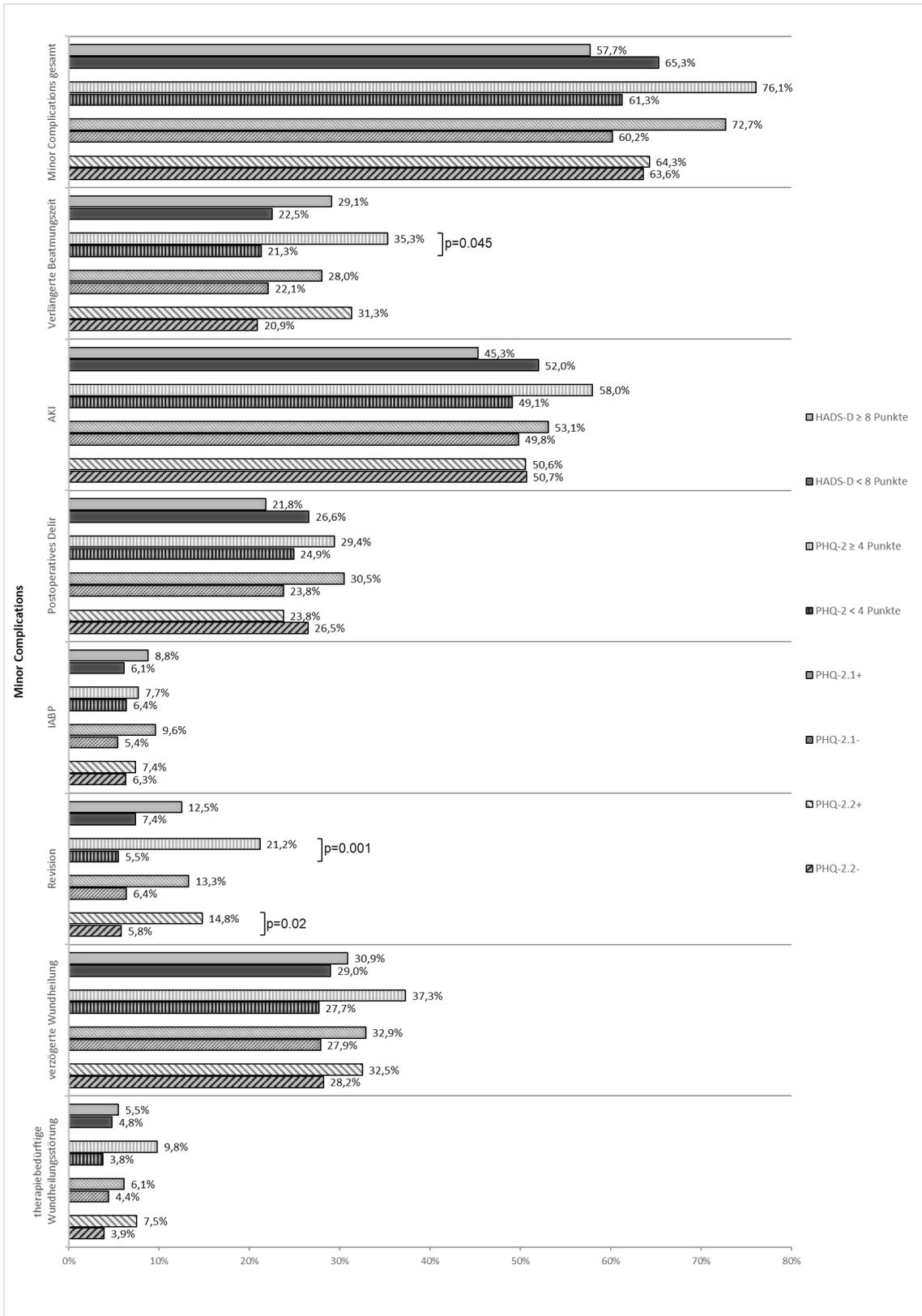


Abbildung 8 Peri- und postoperative Komplikationen in Abhängigkeit von HADS-D und PHQ-2, Minor Complications

Erläuterungen: HADS-D Hospital Anxiety and Depression Scale – Depressionsskala, PHQ-2 Patient Health Questionnaire-2, PHQ-2.1 PHQ-2

Frage 1 – depressive Stimmungslage, PHQ-2.1 PHQ-2 Frage 2 – Anhedonie, PHQ-2.1- und PHQ-2.2- jeweils < 2 Punkte, PHQ-2.1+ und PHQ-2.2+ jeweils ≥ 2 Punkte, AKI akutes Nierenversagen, IABP intraaortale Gegenpulsationspumpe. Signifikante Ergebnisse sind markiert.

Einen vasodilatativen beziehungsweise kardiogenen Schock erlitten 55,6 % beziehungsweise 32,5 % der Patienten; einen Schock gesamt 64,3 % der Patienten. Bezüglich der HADS-D und der PHQ-2-Ergebnisse zeigten sich keine Gruppenunterschiede. Vgl. dazu auch Abbildung 6, S. 48 sowie Tabelle 5, S. 36, Tabelle 6, S. 38 und Tabelle 8, S. 47.

In der univariaten logistischen Regressionsanalyse waren HADS-D und PHQ-2 nicht mit dem Auftreten von postoperativem Schock assoziiert. Der EuroScore II (p=0.001), das präoperative CRP (p=0.007), das Alter der Patienten (p<0.001) sowie die präoperative LV-EF (p=0.01) waren neben den operativ bedingten Parametern der Schnitt-Naht-, HLM- (jeweils p<0.001) und X-Clamp-Zeit (p=0.007) mit einem erhöhten Risiko für Schock assoziiert. In der multivariaten Regressionsanalyse blieb nur die Schnitt-Naht-Zeit als Risikofaktor für Schock gesamt signifikant. Für Details vgl. Tabelle 9, S. 50.

Tabelle 9 Determinanten postoperativen Schocks gesamt (logistische Regressionsanalyse)

Erläuterungen: OR Odds Ratio, CI Konfidenzintervall, HADS-D Hospital Anxiety and Depression Scale – Depressionsskala, PHQ-2 Patient Health Questionnaire-2, PHQ-2.1 PHQ-2 Frage 1 – depressive Stimmungslage, PHQ-2.2 PHQ-2 Frage 2 – Anhedonie, PHQ-2.1+ und PHQ-2.2+ jeweils ≥ 2 Punkte, eGFR geschätzte glomeruläre Filtrationsrate, BMI Body-Mass-Index, HLM Herz-Lungen-Maschine, LV-EF linksventrikuläre Ejektionsfraktion.

Variable	Univariate				Multivariate	
	OR (CI95%)	p-Wert	R-Quadrat	Effektstärke nach Cohen	OR (CI95%)	p-Wert
HADS-D ≥ 8 Punkte	0,36-1,20	0,17			-	
PHQ-2 ≥ 4 Punkte	0,66-2,41	0,48			-	
PHQ-2.1+	0,60-1,74	0,95			-	
PHQ-2.2+	0,65-1,94	0,67			-	
EuroScore II	1,04-1,19	0,001	0,081	Mittel (0,30)	0,99-1,06	0,25
HbA1c	0,90-1,56	0,23			-	
C-reaktives Protein (CRP) präoperativ	1,09-1,74	0,007	0,063	Mittel (0,26)	0,97-1,77	0,078
eGFR präoperativ	0,99-1,01	0,37			-	
Troponin T präoperativ	0,74-2,28	0,36			-	
Alter	1,02-1,08	<0,001	0,060	Mittel (0,25)	0,99-1,06	0,11

Geschlecht	0,56-1,70	0,93			-	
BMI	0,91-1,03	0,27			-	
Nikotinabusus	0,82-1,60	0,44			-	
Schnitt-Naht-Zeit	1,01-1,02	<0,001	0,127	Mittel (0,38)	1,01-1,02	<0,001
HLM-Zeit	1,01-1,02	<0,001	0,097	Mittel (0,33)	-	
X-Clamp-Zeit	1,00-1,02	0,007	0,043	Schwach (0,21)	-	
Dringlichkeit	0,97-2,06	0,072			-	
LV-EF	0,96-1,00	0,013	0,038	Schwach (0,20)	0,96-1,01	0,13
Rhythmusstörungen präoperativ	0,97-1,31	0,077			-	

Minor Complications traten bei insgesamt 63,8 % der Patienten auf. Für PHQ-2 und PHQ-2.1 zeigte sich ein Trend zu höheren Raten an Minor Complications mit 76,1 % beziehungsweise 72,7 % bei PHQ-2 \geq 4 Punkte beziehungsweise PHQ-2.1+ gegenüber 61,3 % beziehungsweise 60,2 % bei PHQ-2 < 4 Punkte beziehungsweise PHQ-2.1- ($p=0.06$ beziehungsweise $p=0.07$). Bezüglich der HADS-D und der Ergebnisse des PHQ-2.2 zeigten sich keine Gruppenunterschiede.

Eine verlängerte Beatmungszeit war bei 23,8 % aller Patienten erforderlich, hier zeigte sich für PHQ-2 \geq 4 Punkte eine signifikant verlängerte Beatmungszeit mit 35,3 % gegenüber 21,3 % bei PHQ-2 < 4 Punkte ($p=0.05$). Dies zeigte sich als Trend auch für PHQ-2.2 ($p=0.09$). AKI trat postoperativ bei 50,7 % der Patienten auf, ein postoperatives Delir bei 25,7 %; bezüglich der HADS-D und der PHQ-2-Ergebnisse zeigten sich keine Gruppenunterschiede. Eine intra- oder postoperative IABP-Anlage war bei 6,6 % der Patienten erforderlich, auch hier zeigten sich keine Gruppenunterschiede bezüglich der HADS-D und der PHQ-2-Ergebnisse. Eine Revision musste bei 8,4 % der Patienten vorgenommen werden; hier zeigten sich signifikante Gruppenunterschiede für PHQ-2 mit einer erhöhten Revisionsrate von 21,2 % bei PHQ-2 \geq 4 Punkte gegenüber 5,5 % bei PHQ-2 < 4 Punkte ($p=0.001$), was sich sowohl in PHQ-2.1 ($p=0.06$) als auch in PHQ-2.2 widerspiegelte ($p=0.02$). Dieser Gruppenunterschied stellte sich in der HADS-D nicht dar. Wundheilungsstörungen fanden sich mit verzögerter Wundheilung bei 29,4 % ohne Gruppenunterschiede für HADS-D oder PHQ-2, eine therapiebedürftige Wundheilungsstörung bei 4,9 % mit Trend zu höheren Raten bei PHQ-2 \geq 4 Punkte ($p=0.08$).

Eine Übersicht über Minor Complications gibt Abbildung 8, S. 49. Eine Aufstellung der Ergebnisse für PHQ-2, HADS-D und die Items des PHQ-2 findet sich in Tabelle 5, S. 36, Tabelle 6, S. 38 und Tabelle 8, S. 47.

In der univariaten logistischen Regressionsanalyse war die Komplikation Revision signifikant mit PHQ-2 ≥ 4 Punkte (OR CI 1,92-10,93, $p=0.001$, R-Quadrat 0,085, mittlere Effektstärke nach Cohen 0,31) und PHQ-2.2+ (OR CI95% 1,21-6,55, $p=0.017$, R-Quadrat 0,044, mittlere Effektstärke nach Cohen 0,21) assoziiert, allerdings unabhängig von der Einnahme von Antidepressiva ($p=0.73$) oder der Einnahme von Plättchenhemmern ($p=0.64$) sowie unabhängig von Nikotinabusus ($p=0,11$), pAVK ($p=0.97$) und arterielle Hypertonie ($p=0.91$), für die bei der Analyse der Patientenmerkmale ein höheres Auftreten bei depressiven Patienten gezeigt wurde. Für die Schnitt-Naht-Zeit zeigte sich allerdings ein Trend zur Assoziation mit Revision ($p=0.09$).

Das Auftreten von Minor Complications war nicht mit auffälligen Punktwerten im HADS-D oder PHQ-2.2 assoziiert ($p=0.31$ für HADS-D ≥ 8 Punkte, $p=0.92$ für PHQ-2.2+), für PHQ-2 ≥ 4 Punkte und PHQ-2.1+ zeigte sich ein Trend zu einem höheren Risiko für Minor Complications (jeweils $p=0.06$) bei schwacher Effektstärke. Einzig das Alter zeigte sich mit starker Effektstärke als Risikofaktor für das Auftreten von Minor Complications ($p<0.001$). EuroScore II, HbA1c (jeweils $p<0.01$) und präoperative eGFR ($p=0.02$), Nikotinabusus ($p<0.001$) und die operativ bedingten Parameter der Schnitt-Naht-, HLM- und X-Clamp-Zeit (jeweils $p<0.001$) zeigten sich mit jeweils schwacher bis mittlerer Effektstärke als Risikofaktoren für das Auftreten postoperativer Minor Complications. Für Geschlecht, präoperatives CRP und das präoperative Vorhandensein von Rhythmusstörungen zeigte sich ein Trend zu einem höheren Auftreten von Minor Complications (jeweils $p<0.10$). Für Details vgl. Tabelle 10, S. 52.

Tabelle 10 Determinanten postoperativer Minor Complications (logistische Regressionsanalyse)

Erläuterungen: OR Odds Ratio, CI Konfidenzintervall, HADS-D Hospital Anxiety and Depression Scale – Depressionsskala, PHQ-2 Patient Health Questionnaire-2, PHQ-2.1 PHQ-2 Frage 1 – depressive Stimmungslage, PHQ-2.2 PHQ-2 Frage 2 – Anhedonie, PHQ-2.1+ und PHQ-2.2+ jeweils ≥ 2 Punkte, eGFR geschätzte glomeruläre Filtrationsrate, BMI Body-Mass-Index, HLM Herz-Lungen-Maschine, LV-EF linksventrikuläre Ejektionsfraktion.

Variable	Univariate				Multivariate	
	OR (CI95%)	p-Wert	R-Quadrat	Effektstärke nach Cohen	OR (CI95%)	p-Wert
HADS-D ≥ 8 Punkte	0,39-1,35	0,31			-	
PHQ-2 ≥ 4 Punkte	0,97-4,17	0,060	0,019	Schwach (0,14)	-	
PHQ-2.1+	0,99-3,15	0,055	0,019	Schwach (0,14)	-	
PHQ-2.2+	0,58-1,82	0,92			-	
EuroScore II	1,04-1,21	0,004	0,060	Mittel (0,25)	0,98-1,15	0,16

HbA1c	1,22-2,49	0,002	0,058	Mittel (0,25)	1,13-2,56	0,01
C-reaktives Protein (CRP) präoperativ	0,98-1,38	0,089			-	
eGFR präoperativ	0,98-1,00	0,018	0,030	Schwach (0,18)	0,99-1,01	0,91
Troponin T präoperativ	0,84-3,14	0,15			-	
Alter	1,06-1,13	<0,001	0,194	Stark (0,49)	1,04-1,11	<0,001
Geschlecht	0,96-3,41	0,068			-	
BMI	0,99-1,12	0,13			-	
Nikotinabusus	0,38-0,76	<0,001	0,064	Mittel (0,26)	0,47-1,05	0,085
Schnitt-Naht-Zeit	1,00-1,01	<0,001	0,080	Mittel (0,29)	1,00-1,02	0,002
HLM-Zeit	1,01-1,03	<0,001	0,117	Mittel (0,36)	-	
X-Clamp-Zeit	1,01-1,03	<0,001	0,089	Mittel (0,31)	-	
Dringlichkeit	0,89-1,95	0,17			-	
LV-EF	0,99-1,03	0,31			-	
Rhythmusstörungen präoperativ	0,99-1,32	0,077			-	

Major Complications traten bei 6,9 % der Patienten auf. Für PHQ-2.2+ zeigten sich erhöhte Major Complications gesamt mit 13,6 % gegenüber 4,3 % sowie eine erhöhte Mortalität mit 7,4 % gegenüber 1,9 % bei PHQ-2.2- ($p=0.009$ beziehungsweise $p=0.03$). Der Trend zu erhöhter Mortalität ließ sich für PHQ-2 mit $p=0.09$ ebenfalls nachvollziehen. Vgl. dazu auch Abbildung 7, S. 48, sowie Tabelle 5, S. 36, Tabelle 6, S. 38 und Tabelle 8, S. 47.

In der univariaten logistischen Regressionsanalyse zeigte sich PHQ-2.2+ bei einer mittleren Effektstärke mit dem Auftreten von Major Complications assoziiert ($p=0.008$). Daneben waren die Werte des EuroScore II ($p<0.001$), des präoperativen CRP ($p=0.004$), die präoperative eGFR ($p=0.007$), Alter und Geschlecht (jeweils $p=0.001$) neben den operativ bedingten Parametern der Schnitt-Naht-, HLM- und X-Clamp-Zeit (jeweils $p<0.001$) mit einem erhöhten Risiko für Major Complications assoziiert. In der multivariaten Regressionsanalyse zeigten sich die Ergebnisse im Wesentlichen unverändert, Alter und Geschlecht wurden allerdings nicht mehr signifikant. Für Details vgl. Tabelle 11, S. 54.

Tabelle 11 Determinanten postoperativer Major Complications (logistische Regressionsanalyse)

Erläuterungen: OR Odds Ratio, CI Konfidenzintervall, HADS-D Hospital Anxiety and Depression Scale – Depressionsskala, PHQ-2 Patient Health Questionnaire-2, PHQ-2.1 PHQ-2 Frage 1 – depressive Stimmungslage, PHQ-2.2 PHQ-2 Frage 2 – Anhedonie, PHQ-2.1+ und PHQ-2.2+ jeweils ≥ 2 Punkte, eGFR geschätzte glomeruläre Filtrationsrate, BMI Body-Mass-Index, HLM Herz-Lungen-Maschine, LV-EF linksventrikuläre Ejektionsfraktion.

Variable	Univariate				Multivariate	
	OR (CI95%)	p-Wert	R-Quadrat	Effektstärke nach Cohen	OR (CI95%)	p-Wert
HADS-D ≥ 8 Punkte	0,48-3,98	0,55			-	
PHQ-2 ≥ 4 Punkte	0,76-5,67	0,16	0,016	Schwach (0,13)	-	
PHQ-2.1+	0,39-2,87	0,90			-	
PHQ-2.2+	1,38-8,69	0,008	0,059	Mittel (0,25)	1,71-33,31	0,008
EuroScore II	1,07-1,17	<0,001	0,277	Stark (0,62)	1,02-1,17	0,009
HbA1c	0,81-1,83	0,35			-	
C-reaktives Protein (CRP) präoperativ	1,06-1,32	0,004	0,062	Mittel (0,26)	1,03-1,42	0,018
eGFR präoperativ	0,95-0,99	0,007	0,066	Mittel (0,27)	0,96-1,03	0,59
Troponin T präoperativ	0,56-2,79	0,59			-	
Alter	1,05-1,21	0,001	0,124	Mittel (0,38)	0,98-1,22	0,11
Geschlecht	1,99-13,02	0,001	0,100	Mittel (0,33)	0,63-10,34	0,19
BMI	0,83-1,05	0,23			-	
Nikotinabusus	0,30-1,20	0,15			-	
Schnitt-Naht-Zeit	1,01-1,02	<0,001	0,150	Stark (0,42)	-	
HLM-Zeit	1,02-1,04	<0,001	0,248	Stark (0,57)	1,01-1,04	0,007
X-Clamp-Zeit	1,01-1,04	<0,001	0,133	Mittel (0,39)	-	
Dringlichkeit	0,96-3,29	0,065	0,028	Schwach (0,17)	-	
LV-EF	0,95-1,01	0,16			-	
Rhythmusstörungen präoperativ	0,76-1,28	0,91			-	

4 Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurden präoperativer HbA1c und präoperatives CRP bei 288 Patienten mit KHK, die sich einer ACB-Operation unterzogen, in Abhängigkeit vom Vorliegen depressiver Symptome untersucht. Im untersuchten Kollektiv zeigte sich ein Trend zu häufigerem Auftreten von Nikotinabusus, pAVK, arterieller Hypertonie und pulmonalem Hypertonus bei Patienten mit HADS-D ≥ 8 Punkte. Bezüglich der PHQ-2-Ergebnisse wiesen depressive Patienten mit PHQ-2 ≥ 4 Punkte einen höheren EuroScore II und häufiger eine stark eingeschränkte LV-EF auf. Bezüglich der übrigen untersuchten Vorerkrankungen und Laborparameter fanden sich keine Gruppenunterschiede. Definitionsgemäß waren Punktwerte in der HADS-D in der Gruppe HADS-D ≥ 8 Punkte höher, auch bezüglich der Punktwerte in den PHQ-2 Fragen fanden sich in dieser Gruppe signifikant höhere Punktwerte. Die HADS-D bildet vor allem kognitive und affektive Symptome einer Depression ab (Dunbar et al. 2008), der PHQ-2 fragt die Kernsymptome einer Depression ab (Manea et al. 2016), sodass beide Skalen mit hoher Übereinstimmung vor allem affektive Symptome messen.

In den peri- und postoperativen Patientenmerkmalen fand sich ein Trend zu einer längeren Schnitt-Naht-Zeit bei depressiven Patienten mit HADS-D ≥ 8 Punkte sowie zu einer kürzeren Krankenhausaufenthaltsdauer. Bei depressiven Patienten mit PHQ-2 ≥ 4 Punkte fanden sich häufiger Notfallmäßige Revaskularisationen und ein längerer Aufenthalt auf Intensivstation postoperativ.

19,8 % der Patienten wiesen im vorliegenden Kollektiv eine Depression im Selbstbeurteilungsbogen der HADS-D auf, wobei ein Cut-off-Wert von HADS-D ≥ 8 Punkte zugrunde gelegt wurde. 18,1 % der Patienten wiesen nach den Ergebnissen des PHQ-2 bei einem Cut-off-Wert von ≥ 4 Punkten eine Depression auf. Bezüglich des HbA1c fanden sich nur beim PHQ-2 Gruppenunterschiede mit höheren HbA1c-Werten bei depressiven Patienten, nicht allerdings für die HADS-D. Für CRP-Werte fanden sich keine Gruppenunterschiede zwischen Patienten ohne und mit depressiven Symptomen.

Bezüglich peri- und postoperativer Komplikationen während des operations-bezogenen Krankenhausaufenthaltes standen vor allem somatische und operativ-technische Determinanten als Risikofaktoren im Vordergrund. Lediglich Major Complications traten signifikant häufiger in der Gruppe von Patienten mit Anhedonie (PHQ-2.2+) und Revision in der Gruppe von depressiven Patienten auf. Höhere Komplikationsraten für Minor Complications gesamt, verlängerte

Beatmungszeit und therapiebedürftige Wundheilungsstörung waren mit depressiven Symptomen im PHQ-2 assoziiert.

4.1 Validität der Ergebnisse der Hospital Anxiety and Depression Scale und des Patient Health Questionnaire-2

Ein Problem, das sich aus dem Studiendesign der vorliegenden Untersuchung und vergleichbaren Untersuchungen in ähnlichen Kollektiven ergibt, ist, dass durch die HADS lediglich eine Selbstbewertung der Symptome in der vergangenen Woche und somit nur eine Erfassung depressiver Symptome vorgenommen wird, jedoch keine klinische Diagnose gestellt wird (Tully and Baker 2012). In Untersuchungen mit Selbstbeurteilungsskalen gaben bis zu 50 % kardiochirurgischer Patienten depressive Symptome an (Tully and Baker 2012). Die Erfassung depressiver Symptome im kardiochirurgischen Kollektiv wird durch körperliche Beeinträchtigungen durch die koronare Herzkrankheit und auch die anstehende Operation und allen daraus für den Patienten resultierenden Stressoren erschwert (Tully and Baker 2012).

Andererseits wurden negative Effekte mit schlechterem Ergebnis nach kardiochirurgischen Eingriffen für depressive Symptome bereits bei subklinischer Depression und Minor Depression beschrieben (Blumenthal et al. 2003).

Die empfohlenen Cut-off-Werte für die Screeningtools PHQ-2 und vor allem HADS-D sind möglicherweise im vorliegenden Kollektiv nicht sensibel genug. Stafford, Berk, and Jackson (2007) berichten, dass optimale Cut-off-Werte für die HADS-D zur Detektion einer Major Depression niedriger gewählt werden sollten, um die Sensitivität zu verbessern, insbesondere im Hinblick darauf, dass Depression mit einem schlechteren Ergebnis assoziiert ist und die höhere Sensitivität damit prognostisch relevant ist. Von den Autoren wird daher ein Cut-off-Score von ≥ 6 Punkten auf der HADS vorgeschlagen (Stafford, Berk, and Jackson 2007).

Zudem ist die willkürliche Unterteilung in depressive und nicht-depressive Patienten anhand eines Cut-off-Werts in einem Screeningverfahren zu diskutieren. Der Goldstandard zur Diagnosestellung einer Depression ist nach wie vor ein strukturiertes klinisches Interview (Carney and Freedland 2017). Ein Screeningwerkzeug wie die HADS-D oder gar der PHQ-2 kann die Breite der Symptome und klinischen Erscheinungsbilder sicher nicht abbilden und wird der Dosis-Wirkung-Beziehung (Carney and Freedland 2017) zwischen Depression und kardialer Morbidität nicht gerecht.

Vielmehr finden sich in der Gruppe mit nicht-depressiven Patienten solche mit subklinischer Depression, die dennoch deren Risiko für kardiale Ereignisse erhöht (Carney and Freedland 2017; Bush et al. 2001; Lesperance et al. 2002).

Zudem wird die Anhedonie als zentrales Kriterium der depressiven Symptomatik, das in der HADS-D abgefragt wird, als problematisch gesehen. Die Affektlage findet dagegen wenig Berücksichtigung zur Detektion einer Depression (Coyne and van Sonderen 2012).

Dagegen konnte gezeigt werden, dass die HADS-D ein starkes Instrument zur Vorhersage der 1-Jahres Morbidität und Mortalität bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom ist (Doyle, Cosco, and Conroy 2012). Meta-Analysen und Meta Confirmatory Factor-Analysen (Burns et al. 2014; Norton et al. 2013) zeigen, dass die bidimensionale Unterteilung der HADS zur Diskrimination von Depression und Angst problematisch ist. Norton et al. (2013) kommen zu dem Schluss, dass durch die HADS neben Anhedonie und autonomer Erregung vor allem ein „general distress factor“ abgebildet wird und die Spezifität auffälliger Ergebnisse für Depression geringer ist.

Was im vorliegenden Kollektiv überrascht, ist, dass sich keine Gruppenunterschiede bezüglich Alter und Geschlecht bei Patienten mit und ohne depressive Symptome zeigen. In anderen Untersuchungen waren depressive Patienten häufig jünger und weiblich (Sullivan et al. 2003). Doi-Kanno and Fukahori (2016) beschreiben Persönlichkeitsfaktoren, darunter weibliches Geschlecht, Krankheitsüberzeugungen und Familienstand, körperliche Aktivität und Alltagsfunktionalität sowie soziale Unterstützung und krankheitsbezogene Faktoren, darunter die Vordiagnosen Depression und Angsterkrankung, aber auch AP-Beschwerden, ACB, PCI, DM und Schlaganfall als Risikofaktoren für eine Depression. Nikotinabusus war ebenfalls mit einem höheren Depressionsrisiko assoziiert (Doi-Kanno and Fukahori 2016).

Mehrere Einflussfaktoren auf die Beziehung zwischen Depression und kardiovaskulären Erkrankungen wurden in der Literatur beschrieben, darunter die Schwere der depressiven Symptomatik mit Auswirkungen auf das Neuauftreten von kardiovaskulären Erkrankungen und deren schlechterer Prognose. In der vorliegenden Untersuchung wurden allerdings keine Daten zur Dauer der depressiven Symptomatik unabhängig von der aktuellen Episode, der Anzahl depressiver Episoden in der Anamnese sowie das Alter bei depressiver Ersterkrankung erhoben (Baune et al. 2012).

Emotionaler Distress vor ACB, gemessen an Werten für Angst, Depression und Müdigkeit ist mit einem schlechteren Outcome, schlechterer Beurteilung der eigenen Gesundheit und einer höheren Rate an kardialen Ereignissen über einen Zeitraum von 3 Jahren assoziiert (Perski et al. 1998).

Auffällig ist in einer prospektiven Untersuchung von 198 Patienten mit stabiler KHK, dass sich fast doppelt so viele der Patienten ohne Depression (61 %) innerhalb von 5 Jahren einer ACB-Operation unterziehen als Patienten mit Major Depression (36 %) oder Minor Depression (27 %) (Sullivan et al. 2003). Bei der perkutanen transluminalen Koronarangioplastie (PTCA) hingegen finden sich signifikant häufiger Patienten mit Major Depression (44 % gegenüber 14 % mit Minor Depression und 24 % Patienten ohne Depression) (Sullivan et al. 2003). Allerdings lassen sich ein Teil dieser Unterschiede durch die höhere Anzahl von Patienten mit ACB-Operation vor Aufnahme der Untersuchung bei den depressiven Patienten und eine höhere Anzahl von Mehrgefäßerkrankungen bei den Patienten ohne Depression erklären.

Andere Untersuchungen zeigen, dass Patienten mit psychischen Erkrankungen weniger wahrscheinlich eine koronare Revaskularisation erhalten (Druss et al. 2000), wobei die Art der Revaskularisation in dieser Untersuchung nicht unterschieden, hier aber auch andere psychische Erkrankungen als affektive Störungen untersucht wurden. Jones and Carney (2005) fanden hingegen keine Unterschiede in den Revaskularisationsraten zwischen Patienten mit und ohne psychischen Erkrankungen nach Herzinfarkt in einem Beobachtungszeitraum von 30 Tagen. Das untersuchte Patientenkollektiv war allerdings deutlich jünger (< 65 Jahre).

Untersuchungen des Krankheitskonzeptes von Patienten präoperativ haben zudem gezeigt, dass objektive Parameter zur Einschätzung des Schweregrades der KHK beispielsweise der EuroScore oder die LV-EF nicht zur Vorhersage von depressiven Symptomen, gesundheitsbezogener Lebensqualität oder Erwerbsunfähigkeit nach ACB geeignet sind (Juergens et al. 2010). Vielmehr sind depressive Symptome mit dem Krankheitskonzept von Patienten, deren Überzeugungen über den Krankheitsverlauf, Krankheitsursache, Konsequenzen und Kontrollierbarkeit der Erkrankung assoziiert (Juergens et al. 2010; Stafford and Berk 2011; Dickens et al. 2008).

Tully and Baker (2012) sehen in ihrer Übersichtsarbeit Hinweise dafür, dass sowohl Depression als auch Angst eine wichtige Rolle für Morbidität nach ACB-Operationen einnehmen und schlagen daher eine Evaluation beider Merkmale vor, um eine möglichst vollständige Erfassung von Patienten mit Risikofaktoren zu gewährleisten.

Somit lässt sich für die Übertragbarkeit der Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung einschränkend sagend, dass sich schwer depressive Patienten möglicherweise weniger

wahrscheinlich einer schweren herzchirurgischen Operation unterziehen, oder möglicherweise zu einem späteren Zeitpunkt im Krankheitsverlauf der KHK, beispielsweise, wenn diese symptomatischer sind oder die KHK weiter fortgeschritten. Die Ergebnisse, die sich in Untersuchungen der Bevölkerung oder einem ambulanten, möglicherweise auch stationärem kardiologischen Kollektiv zeigen, lassen sich wahrscheinlich nicht auf ein herzchirurgisches Kollektiv übertragen.

4.2 Komplikationen und major adverse events bei depressiven Patienten mit koronarer Herzkrankheit

Die Auswirkungen von Depression auf das Ergebnis nach ACB-Operationen bei Patienten mit KHK sind in der Literatur vor allem im Hinblick auf längere Zeiträume gut untersucht. Für das unmittelbare perioperative Outcome nach ACB-Operationen gibt es dagegen kaum Untersuchungen. Die Mortalität und Häufigkeit von Major Complications bezogen auf den Krankenhausaufenthalt ist in der vorliegenden Untersuchung vergleichbar mit anderen Untersuchungen (Fudulu et al. 2016; Kowalewski et al. 2016; Davierwala 2016).

Für die Verschlechterung der Prognose bei Patienten mit KHK ist nicht notwendigerweise eine diagnostizierbare schwere depressive Episode entscheidend, auch depressive Symptome verschlechtern das Resultat und den Langzeitverlauf (Davidson, Rieckmann, and Rapp 2005). Es besteht eine Dosis-Wirkung-Beziehung zwischen der Schwere der depressiven Symptomatik und dem Risiko kardialer Erkrankungen (Lesperance et al. 2002; Bush et al. 2001). Passend zu einem gemeinsamen pathophysiologischen Erklärungsmodell wurde gezeigt, dass neu aufgetretene Depression und persistierende beziehungsweise remittierte Depression größeren Einfluss auf die postoperative Morbidität und Mortalität von ACB-Patienten haben als nur vorübergehende depressive Symptome (Tully and Baker 2012). Diesbezüglich ist wenig überraschend, dass sich MDD und depressive Symptome vor allem im Langzeitverlauf als wichtige Risikofaktoren nachweisen lassen.

Eine erhöhte Mortalität bei ACB-Patienten mit Depression bei einem präoperativen Screening fand sich im Vergleich zu nicht depressiven Patienten (12,5 gegenüber 2,2 %) nach einer Beobachtungszeit von bis zu 38 Monaten (Baker et al. 2001). Mittel- bis schwere depressive

Symptome waren mit erhöhter Mortalität nach ACB in der Langzeitbeobachtung bis zu 12 Jahren assoziiert (Blumenthal et al. 2003).

Über einen längeren Beobachtungszeitraum von 10 Jahren konnten Major Depression und LV-EF als unabhängige Risikofaktoren für eine erhöhte kardiale Mortalität nach ACB gezeigt werden (Connerney et al. 2010). In einer Untersuchung war MDD, nicht aber depressive Symptome, mit einer erhöhten Rate von kardialen Ereignissen im ersten Jahr nach einer Operation assoziiert (Connerney et al. 2001). Auch andere Komplikationen treten bei depressiven Patienten häufiger auf, darunter eine ungeplante Wiederaufnahme ins Krankenhaus (Burg et al. 2003; Oxlad et al. 2006), kardiale Ereignisse (Connerney et al. 2001), Arrhythmien und AP-Symptome (Borowicz et al. 2002). Depression bei ACB-Patienten war assoziiert (Huffman et al. 2013) mit einem längerem Krankenhausaufenthalt (Beresnevaite et al. 2010), einem schlechteren funktionellen Ergebnis (Burg et al. 2003; Morone et al. 2010), einer höheren Rate an perioperativen Komplikationen (Beresnevaite et al. 2010), einer schlechteren gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Goyal et al. 2005), einer Progression der Arteriosklerose (Wellenius et al. 2008), einer höheren Rate an Wiederaufnahmen ins Krankenhaus (Burg et al. 2003) und einer höheren Mortalität (Burg, Benedetto, and Soufer 2003; Blumenthal et al. 2003; Tully and Baker 2012).

Gegenwärtig ist unklar, ob bestimmte Unterformen und spezifische Symptome oder Symptomkomplexe bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit eine ungünstigere Prognose bedingen. Zum einen wurde gezeigt, dass vor allem Patienten, die somatische Symptome im Rahmen einer Depression aufweisen, ein schlechteres Resultat bezüglich Mortalität und Morbidität aufweisen (de Jonge et al. 2006; Hoen et al. 2010; Martens et al. 2010; Roest et al. 2011). Diskutiert wird diesbezüglich ein *reporting bias* auf Seiten der Patienten: Patienten mit körperlichen Erkrankungen berichten anders als psychiatrische Patienten vor allem körperliche Symptome (Carney and Freedland 2012). Das Nennen psychischer Symptome scheint weiterhin deutlich stigmatisiert. Somit ist auch möglich, dass besonders Patienten mit somatischen Symptomen im Rahmen der Depression weniger Punkte im Depressionsscreening erreichen, als es der wahren Schwere der depressiven Symptomatik entspräche. Im PHQ-2 werden nur depressive Verstimmung und Anhedonie abgefragt, somit können Patienten, die vorwiegend körperliche Symptome einer Depression berichten, unterdiagnostiziert sein. Andererseits zeigt sich in der vorliegenden Untersuchung, dass eine eingeschränkte LV-EF und höhere Werte im EuroScore II signifikant häufiger mit hohen Punktwerten im PHQ-2 vergesellschaftet sind. Inwieweit körperliche Einschränkungen diesbezüglich als moderierende Variable wirken, lässt sich schwer abschätzen.

Anhedonie ist das depressive Symptom, das am stärksten mit kardialen Ereignissen und Mortalität nach einem Myokardinfarkt assoziiert ist (Nemeroff and Goldschmidt-Clermont 2012; Leroy, Loas, and Perez-Diaz 2010; Davidson et al. 2010). In einer Nachfolgerhebung von 291 Patienten mit akutem Koronarsyndrom über einen Beobachtungszeitraum von 3 Jahren war Anhedonie der einzige unabhängige Risikofaktor zur Vorhersage schwerer kardialer Ereignisse mit einer HR von 2,2 (Leroy, Loas, and Perez-Diaz 2010), wohingegen sich für die HADS-D kein solcher Zusammenhang darstellen ließ. In einer Studie mit 453 Patienten mit akutem Koronarsyndrom und einer Beobachtungszeit über 1 Jahr war Anhedonie ein signifikanter Risikofaktor zur Vorhersage von schweren kardialen Ereignissen und der Gesamtmortalität (Davidson et al. 2010). Zur Vorhersage eignete sich Anhedonie besser als die Diagnose MDD und die Schwere der depressiven Symptomatik (Davidson et al. 2010).

Eine Untersuchung von 598 Patienten mit akutem Koronarsyndrom fand Anhedonie als einen Risikofaktor für schwerwiegende klinische Ereignisse (Doyle et al. 2006). Anhedonie wurde hier allerdings mit der HADS-D untersucht. Erhöhte Werte im HADS-D sagten die 1-Jahres Mortalität voraus, entsprechende Werte im Beck Depressions-Inventar (BDI) – Fast Screen for medical patients (BDI – FS) dagegen nicht. Das BDI – FS erfasst im Vergleich zur HADS-D viele psychiatrische Symptome im Rahmen einer depressiven Episode. In einer anderen Nachfolgeuntersuchung bei 874 Patienten nach PCI und Stenting war Anhedonie ein unabhängiger Risikofaktor für schwerwiegende klinische Ereignisse (Denollet et al. 2008), wobei diese Untersuchung methodologische Schwächen wie die Untersuchung der Stimmungslage erst 6 Monate nach Intervention und eine unscharfe Abgrenzung zwischen Depression und Anhedonie aufweist.

Für den Zusammenhang von perioperativen Resultaten und Anhedonie gibt es kaum Untersuchungen in einem kardiochirurgischen Kollektiv. Davidson et al. (2010) beschreiben Anhedonie als unabhängigen Risikofaktor in kardiologischen Patienten nach akutem Koronarsyndrom, Denollet et al. (2008) für kardiologische Patienten nach der Implantation von Koronar-Stents.

In einer Untersuchung psychologischer Einflussfaktoren auf das Ergebnis bezüglich kardialer Morbiditäten nach ACB fanden sich ein kürzlicher Myokardinfarkt, Bluthochdruck und eine dringliche OP-Indikation neben Herzinsuffizienz und der HLM-Zeit als Risikofaktoren für eine erhöhte kardiale Morbidität bestehend aus Mortalität innerhalb der ersten 30 Tage, cerebrovaskulären Ereignissen, akutem Nierenversagen, verlängerter Beatmungszeit,

Mediastinitis, Revision and postoperativ neu aufgetretener Rhythmusstörung (Tully et al. 2011). Von den untersuchten psychologischen Parametern zeigte sich nur für einen negativen Affekt als Persönlichkeitsmerkmal ein signifikanter Zusammenhang mit der kardialen Morbidität postoperativ (Tully et al. 2011). In einer weiteren Untersuchung schwerer kardiovaskulärer und cerebrovaskulärer Ereignisse über einen Beobachtungszeitraum von 5 Jahren nach ACB-Operation konnten weder Major Depression noch Anhedonie als signifikante Risikofaktoren identifiziert werden (Tully et al. 2015).

Für Anhedonie wurde auch in anderen Kollektiven eine erhöhte Sterblichkeit gezeigt, so beispielsweise bei Älteren (Ostir et al. 2000; Kubzansky et al. 2001) oder stationären medizinischen Patienten (Furlanetto et al. 2000). Leroy, Loas, and Perez-Diaz (2010) diskutieren bezüglich des pathophysiologischen Zusammenhangs Auswirkungen von proinflammatorischen Cytokinen der unspezifischen Immunantwort, die depressive Symptome wie Erschöpfung, Unwohlsein und Anhedonie bei externer Zufuhr auslösen können. Die Kernkriterien einer Depression – depressive Stimmungslage und Anhedonie (Nelson and Charney 1981) – werden in der Literatur allerdings mit anderen pathophysiologischen Mechanismen in Verbindung gebracht. Die depressive Stimmungslage wird auf ein zentrales serotonerges Defizit und Anhedonie auf eine zentrale katecholaminerge Dysfunktion (Hasler et al. 2004) zurückgeführt. Letztere wurde als moderierender Effekt zur Erklärung der erhöhten Morbidität und Mortalität bei depressiven Patienten mit KHK herangezogen (Carney, Freedland, and Veith 2005; Musselman, Evans, and Nemeroff 1998).

Die Frage, inwieweit das erhöhte Auftreten von kardiovaskulären Erkrankungen und der ungünstigere Verlauf bei Patienten mit Depression auf andere Gewohnheits- und Verhaltensweisen zurückzuführen sind, bleibt schwer abzuschätzen. Depressive Patienten konsumieren mehr Nikotin und Alkohol, zeigen weniger regelmäßige Bewegung und sportliche Aktivitäten und eine geringere Adhärenz bezüglich der verordneten Medikation (Rocha and Libby 2009; Gehi et al. 2005). Eine höhere Rate an Nikotinabusus findet sich bei depressiven Patienten auch in der vorliegenden Untersuchung, bezüglich der anderen untersuchten Risikofaktoren fanden sich keine Gruppenunterschiede. Medikamentenadhärenz und körperliche Bewegung wurden allerdings nicht erfasst.

Andererseits zeigen Untersuchungen, dass sich das erhöhte Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen auch nach der Kontrolle für Lebensstil-assoziierte Risikofaktoren nachweisen lässt

(Holahan et al. 2010; Anda 1993; Ford et al. 1998; Janszky et al. 2007; Surtees et al. 2008). Dennoch führt die Tatsache, dass sich nach Korrektur für verschiedene Risikofaktoren eine leichte Risikoreduktion für Depression ergibt, dazu, dass in der Literatur nach wie vor diskutiert wird, inwieweit depressive Symptome Ausdruck der schweren Herzerkrankung sind (Carney and Freedland 2017). Dennoch gilt es zu berücksichtigen, dass eine schwere Grunderkrankung das Risiko für eine schwere Depression erhöht (Katon 2011; Breland et al. 2015).

Die Mortalität von KHK-Patienten mit Depression ist langfristig deutlich erhöht (OR 2.24, 95%-CI 1.37-3.60), auch unabhängig von anderen Risikofaktoren; für die ersten 6 Monate zeigt sich allerdings kein Effekt von Depression auf die Mortalität (Barth, Schumacher, and Herrmann-Lingen 2004). In prognostischen Untersuchungen fand sich ebenfalls ein erhöhtes Mortalitätsrisiko für Depression mit einem relativen Risiko RR von 1,53, korrigiert für Risikofaktoren und andere Einflussfaktoren (Nicholson, Kuper, and Hemingway 2006). Eine höhere Rate an kardiovaskulären Ereignissen bei Patienten mit depressiven Symptomen verlor nach der Korrektur für weitere Einflussfaktoren auf biologischer und Verhaltensebene, vor allem körperliche Inaktivität, allerdings an Signifikanz (Whooley et al. 2008).

In klinischen Scores zur Berechnung des Risikos für die Koronarvaskularisation haben bekannte Risikofaktoren wie Alter, Creatinin-Clearance, LV-EF, Geschlecht, chronische obstruktive Lungenerkrankung und pAVK Eingang gefunden (zum Beispiel Syntax Score II) (Naqvi et al. 2017). Für andere Komplikationen wie das AKI konnte aber auch ein Zusammenhang mit operationsbezogenen Parametern, OP-Zeit ($p=0.001$), gezeigt werden (Oezkur et al. 2015). Längere OP-Zeiten fördern inflammatorische Prozesse und die Bildung von Stoffwechselprodukten aufgrund von oxidativem Stress (Oezkur et al. 2015). Deshalb ist der Trend zu einer längeren OP-Zeit bei depressiven Patienten in der vorliegenden Untersuchung kritisch zu hinterfragen, insbesondere im Hinblick auf einen möglichen moderierenden Effekt; dieser Gruppenunterschied tritt allerdings nur in der Gruppenunterteilung nach HADS-D-Ergebnissen auf.

Ebenfalls überraschend ist die signifikante Assoziation von postoperativer Revision mit depressiven Symptomen. Hier ist erneut die längere OP-Zeit und daraus resultierende Veränderungen im Gerinnungssystem zu diskutieren. Bezüglich der Medikation mit Antidepressiva zeigte sich bisher allerdings kein erhöhtes Blutungsrisiko unter SSRI und SNRI (Kim et al. 2009; Andreasen et al. 2006; Tully et al. 2012). Als mögliche Einflussfaktoren sind wiederum Patientenmerkmale, insbesondere im Hinblick auf die generalisierte Atherosklerose, zu diskutieren. So waren im vorliegenden Kollektiv Nikotinabusus, pAVK und arterielle Hypertonie, etwas häufiger

bei depressiven Patienten zu finden. Somit ist möglich, dass sich beispielsweise pAVK-bedingte Blutungskomplikationen an den Graffentnahmestellen der unteren Extremitäten häufiger in der Gruppe mit depressiven Patienten finden. Zudem sollten die Ergebnisse im Hinblick auf die erhöhte Revisionsrate bei Depression zurückhaltend interpretiert werden, da andere mögliche Einflussfaktoren wie die Gabe von Blutprodukten und die Anzahl der Grafts und arteriellen Anschlüsse in der vorliegenden Untersuchung nicht erfasst wurden.

HbA1c ist als Risikofaktor mit hoher Effektstärke zur Vorhersage von Mortalität und Morbidität nach ACB-Operationen gut untersucht (Tennyson, Lee, and Attia 2013) und während des operationsbezogenen Krankenhausaufenthaltes mit erhöhter Mortalität, längerem Intensivaufenthalt, erhöhtem Verbrauch von Blutprodukten, erhöhter Rate an Infektionen, Nierenversagen und cerebrovaskulären Ereignissen assoziiert (Halkos, Puskas, et al. 2008; Halkos, Thourani, et al. 2008; Sato et al. 2010; Alserius et al. 2008).

Patienten mit DMT2 erreichen schlechtere Ergebnisse nach operativer Revaskularisation (Razzouk, Feit, and Farkouh 2017). Insofern überrascht nicht, dass gezeigt werden konnte, dass der HbA1c ein unabhängiger Risikofaktor für Minor Complications ist. Für den kurzen Beobachtungszeitraum während des operationsbezogenen Krankenhausaufenthaltes war der HbA1c allerdings kein unabhängiger Risikofaktor für Major Complications.

4.3 Entzündungsparameter bei depressiven Patienten mit koronarer Herzkrankheit

Erhöhte Entzündungswerte wurden in einer Vielzahl von Studien bei depressiven Patienten gefunden (Pikhart et al. 2009; Cardiovascular Risk in Young Finns et al. 2006; Elovainio et al. 2009). Erhöhte inflammatorische Parameter in depressiven Patienten, darunter das C-reaktive Protein (CRP), zeigten unter Therapieansprechen auf eine antidepressive Behandlung rückläufige Werte, blieben bei Therapieversagen aber erhöht (Furtado and Katzman 2015). In einer anderen Untersuchung wurden zwar erhöhte CRP-Werte bei depressiven Patienten gefunden, dieser Zusammenhang verlor aber an Signifikanz mit der Berücksichtigung des BMI (Douglas, Taylor, and O'Malley 2004). Eine systematische Übersichtsarbeit und Meta-Analyse fand zwar ein deutlich erhöhtes Risiko für cerebrovaskuläre Ereignisse bei Patienten mit erhöhtem CRP, die Ergebnisse für Depression waren aber nicht einheitlich (Kuo et al. 2005).

Die Persistenz erhöhter Werte für CRP auch nach der Remission depressiver Symptome könnte ein Hinweis darauf sein, dass sich das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen durch die Behandlung der Depression alleine nicht beeinflussen lässt (Nemeroff and Goldschmidt-Clermont 2012). Höhere CRP-Werte fanden sich auch bei depressiven Patienten mit MDD für die melancholischen und atypischen Verlaufsformen (Karlovic et al. 2012). Auch in der Allgemeinbevölkerung sind höhere CRP-Werte mit einem höheren Risiko für psychischen Stress und Depression assoziiert (Wium-Andersen et al. 2013).

Das erhöhte Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen und deren schlechtere Prognose bei Patienten mit Depression scheint mit erhöhten Entzündungswerten einherzugehen, wobei vor allem durch die Depression modifizierte Verhaltensweisen eine Rolle zu spielen scheinen: körperliche Inaktivität, Nikotinabusus und Übergewicht (Whooley et al. 2008).

In einer Untersuchung mit 984 ambulanten Patienten mit koronarer Herzkrankheit wurden bei depressiven Patienten niedrigere CRP-Werte gefunden ($p=0.09$) (Whooley et al. 2007). Whooley et al. (2007) untersuchten CRP, Fibrinogen und Interleukin-6 bei ambulanten Patienten mit stabiler koronarer Herzkrankheit. Ein ähnlicher Prozentsatz wie in der vorliegenden Studie (22 %) wies eine depressive Symptomatik auf. Die inflammatorischen Marker zeigten keinen Zusammenhang zwischen aktueller oder zurückliegender Depression, der Anzahl an depressiven Episoden oder der Schwere der Symptomatik. Niedrigere CRP-Werte bei depressiven Patienten waren mit männlichem Geschlecht, Statin-Therapie und Normalgewichtigkeit assoziiert (Whooley et al. 2007). Die KHK in ihrem chronischen Verlauf ist an sich bereits eine Erkrankung, die mit einem erhöhten Entzündungsgeschehen einhergeht (Schins et al. 2005). Whooley et al. (2007) diskutieren daher einen Ceiling-Effekt bezüglich der Entzündungsparameter bei Patienten mit KHK und komorbider Depression, der insbesondere in deren Kollektiv aus älteren, multimorbideren Patienten zum Tragen kommt. Möglicherweise spielen aber auch Auswirkungen von Veränderungen der HPA-Achse eine Rolle. Depressive Patienten weisen häufiger erhöhte Plasma-Cortisol-Werte auf (Otte et al. 2004), möglicherweise trägt dieser Zusammenhang in einem späteren Krankheitsstadium zu niedrigeren inflammatorischen Werten bei. In der vorliegenden Untersuchung wurden mit 74,7 % vor allem männliche und ältere Patienten untersucht, die einen chronischen Krankheitsverlauf bezüglich der KHK aufweisen. Die HPA-Achse wurde in der vorliegenden Untersuchung nicht untersucht, somit sind hierzu keine Aussagen möglich. Unterschiede in den CRP-Werten ließen sich aber für Patienten mit oder ohne Depression nicht zeigen.

Eine andere Untersuchung bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom von Lesperance et al. (2004) ergab, dass Depression bei Patienten ohne Statin-Therapie mit erhöhten Entzündungswerten vergesellschaftet war, nicht aber bei Patienten mit Statin-Therapie. Passend dazu wurde gezeigt, dass eine Statin-Therapie mit einer niedrigeren Wahrscheinlichkeit für Depression 3 beziehungsweise 9 Monate nach Revaskularisation oder akutem Myokardinfarkt assoziiert ist (Risikoreduktion um 69 % beziehungsweise 79 %) (Stafford and Berk 2011). In der vorliegenden Untersuchung ist ein solcher Zusammenhang ebenfalls zu diskutieren, da weit mehr als die Mehrzahl der Patienten Statine erhielten (80,2 %). Zwischen Patienten ohne und mit Statin-Therapie ließ sich für die CRP-Werte in der vorliegenden Untersuchung kein Gruppenunterschied darstellen ($p=0.90$). Beim Vergleich der HADS-D Gruppen unter allen Patienten mit einer Statin-Therapie zeigte sich ein Trend zu niedrigeren CRP-Werten bei Patienten mit HADS-D ≥ 8 Punkte (CRP 0,75 mg/dl verglichen mit 1,34 mg/dl bei HADS-D < 8 Punkte; $p=0.12$). Bei Annahme von Normalverteilung wurde dieser Gruppenunterschied signifikant. Für Patienten ohne eine Statin-Therapie zeigten sich keine Gruppenunterschiede ($p=0.18$), wobei diese Ergebnisse aufgrund der kleinen Gruppengröße mit $n=57$ nur eingeschränkt zu verwerthen sind.

4.4 Chronische Hyperglykämie

Neuere Untersuchungen weisen auf einen möglichen pathophysiologischen Zusammenhang zwischen Depression und DM hin (Yilmaz et al. 2015). Hierbei sind vor allem die HPA-Achse und Glukokortikoide von Interesse. In beiden Krankheitsentitäten wurde eine Volumenreduktion in hippocampalen Strukturen gefunden (Yilmaz et al. 2015). Der Hippocampus ist als Bestandteil im Regelkreis der HPA-Achse eine wichtige Struktur. Eine Volumenreduktion des Hippocampus war mit einer erhöhten Synthese von Glukokortikoiden über eine Störung des negativen Feedback-Mechanismus der HPA-Achse vergesellschaftet (Hoschl and Hajek 2001). Daneben ist bekannt, dass eine zerebrale Insulinresistenz mit Erkrankungen wie DM, Adipositas und Depression vergesellschaftet ist (Riederer et al. 2011). Störungen der HPA-Achse bei einer Untergruppe von depressiven Patienten führen zu einer Hypercortisolämie (Silverman and Sternberg 2012; Carroll et al. 2007).

Azimova et al. (2015) zeigten einen Zusammenhang zwischen HbA1c-Werten und Depression und der Schwere der depressiven Symptomatik bei hispanischen Patienten auf einer kardiologischen Intensivstation. In der Untersuchung fand sich ein vergleichbarer Anteil von Patienten mit der Diagnose eines DM (45 %) wie in der vorliegenden Untersuchung. Für jeden Anstieg des HbA1c pro Einheit war das Depressionsrisiko um 34 % erhöht, wobei sich Patienten mit und ohne diagnostizierten DMT2 diesbezüglich nicht unterschieden (Azimova et al. 2015). Eine Untersuchung in der mexikanischen Allgemeinbevölkerung nahe der US-Grenze fand keine Unterschiede in den HbA1c-Werten zwischen depressiven und nicht-depressiven Patienten, wobei sich allerdings erhöhte Nüchtern-glucose-Werte bei den depressiven Studienteilnehmern zeigten (Kendzor et al. 2014). In derselben Untersuchung zeigte sich aber auch ein Unterschied zwischen der Herkunft und dem Bildungsstand bezogen auf die HbA1c-Werte bei depressiven Teilnehmern, was in der vorliegenden Untersuchung nicht untersucht wurde. Eine andere Untersuchung zeigte bei einer repräsentativen Studie der US-Bevölkerung erhöhte HbA1c-Werte bei Patienten mit klinisch relevanter Depression im PHQ-9 (Rosedale et al. 2015)

In anderen Untersuchungen waren höhere HbA1c-Werte beziehungsweise eine schlechtere glykämische Kontrolle mit einem erhöhten Depressionsrisiko assoziiert (Ikeda et al. 2003; Gary et al. 2000; Calhoun et al. 2010; Bouwman et al. 2010), wobei vielfach depressive Symptome abhängig vom HbA1c untersucht wurden (Calhoun et al. 2010; Ikeda et al. 2003). Dabei scheint auch die Zusammensetzung des untersuchten Kollektivs eine Rolle zu spielen; so fand sich bei Frauen ein höheres Depressionsrisiko bei höheren HbA1c-Werten (Calhoun et al. 2010; Adriaanse et al. 2008) beziehungsweise eine schlechtere glykämische Kontrolle bei depressiven Frauen (Toker, Shirom, and Melamed 2008), wobei sich auch uneinheitliche Ergebnisse finden (Icks et al. 2008). Chronische Hyperglykämie, gemessen am HbA1c, war bei Probanden mit DMT2 nicht mit depressiven Symptomen, gemessen für Werte auf der HADS-Depressionsskala, assoziiert (Engum et al. 2005). Es fand sich ein Zusammenhang zwischen der Anzahl chronischer Komorbiditäten und Depression bei Patienten mit DMT2, DMT2 allein war allerdings bei dieser Untersuchung in der Allgemeinbevölkerung nicht mit einem erhöhten Depressionsrisiko assoziiert (Engum et al. 2005).

Untersuchungen bei Patienten mit einem DM zeigten, dass eine Depression mit Hyperglykämie und erhöhten HbA1c-Werten assoziiert ist (Papalbaum et al. 2010; Papalbaum et al. 2011; Lustman et al. 2000; Lustman and Clouse 2005; Werremeyer et al. 2016), wobei dem Diabetes-Distress

eine moderierende Rolle zugeschrieben wird (Schmitt et al. 2015; van Bastelaar et al. 2010). Eine andere Untersuchung in älteren Patienten mit DMT2 fand dagegen keinen Zusammenhang zwischen Depression und erhöhten HbA1c-Werten (Palta et al. 2014), wobei hier Patienten mit guter glykämischer Kontrolle untersucht wurden und mögliche Einflussfaktoren einer typischen Depression mit Appetitlosigkeit und Gewichtsabnahme nicht evaluiert wurden. Die Nachfolgerhebung einer Querschnittsuntersuchung zeigte ebenfalls keinen Zusammenhang über mehrere Jahre (Gary et al. 2005), wobei dieses Ergebnis möglicherweise auf eine zu kleine Probandenzahl zurückzuführen ist.

In einer großen Untersuchung der Allgemeinbevölkerung mit über 60 000 Teilnehmern fanden sich keine Unterschiede bezüglich soziodemografischer Faktoren bei Patienten mit DM mit und ohne Depression. Das Risiko für eine Depression war bei Probanden mit DMT2 gegenüber der Normalbevölkerung (10,7% gegenüber 19,0%), aber auch gegenüber Probanden mit Diabetes mellitus Typ I (DMT1) erhöht (15,2%) (Engum et al. 2005). Probanden mit DMT2 waren weniger körperlich aktiv, hatten mehr Komorbiditäten und beklagten eine größere Anzahl somatischer Beschwerden (Engum et al. 2005).

In der vorliegenden Untersuchung fanden sich für Ergebnisse der HADS-D keine Gruppenunterschiede, für PHQ-2 in der Tendenz höhere HbA1c-Werte bei Patienten mit depressiven Symptomen. Wenn nicht die Absolutwerte des HbA1c, sondern Cut-off-Werte von 6,5 % und 7,0 % zugrunde gelegt wurden, zeigten sich für die PHQ-2 ebenfalls höhere Punktwerte für höhere HbA1c-Werte (26,8 % beziehungsweise 12,7 % für PHQ-2 < 4 Punkte und 37,3 % beziehungsweise 21,7 % für PHQ-2 ≥ 4 Punkte für HbA1c für Cut-off von 6,5 % und 7,0 %). Im PHQ-2 und der HADS-D zeigten sich keine Gruppenunterschiede zwischen Patienten mit und ohne DMT2. Allerdings ist der Ausprägungsgrad der depressiven Symptome, nicht mit denen in einem psychiatrischen Kollektiv vergleichbar. Zudem liegen bei dem untersuchten Kollektiv eine Vielzahl von Einflussfaktoren vor, unter anderem eine deutlich größere Zahl an Komorbiditäten und ein höheres Lebensalter als üblicherweise in einem psychiatrischen Kollektiv.

Die leicht höheren HbA1c-Werte bei den PHQ-2+ Patienten stellen am ehesten ein Epiphänomen dar, das sich auf eine Vielzahl von Einflussfaktoren zurückführen lässt. Zu nennen sind hier beispielsweise eine reduzierte Medikamentencompliance, Schwierigkeiten in der Anwendung der antidiabetischen Medikation beispielsweise des Insulins oder eine restriktivere Verordnungspraxis von Ärzten von Insulin bei Patienten mit depressiven Symptomen, die oftmals durch eine

psychomotorische Verlangsamung oder kognitive Defizite auffallen. In depressiven Patienten nach ACB wurden beispielsweise eingeschränkte Alltagsfähigkeiten in einer Skala zur Erfassung eingeschränkter Alltagsfähigkeiten IADL (instrumental activities of daily living) beobachtet (McKenzie, Simpson, and Stewart 2009). Daneben sind ein ungesünderes Essverhalten mit der Bevorzugung hochkalorischer Nahrung sowie eine reduzierte Bewegung zu nennen (Azimova et al. 2015; Chiu et al. 2010). Die HbA1c-Werte waren nicht mit der Schwere der depressiven Symptomatik in der HADS-D oder dem PHQ-2 assoziiert.

Bei der Betrachtung der von Patienten berichteten Dauer der depressiven Symptome fiel eine negative Korrelation auf; eine längere Dauer der depressiven Symptomatik war mit tendenziell niedrigeren HbA1c-Werten assoziiert, wobei diese Korrelation im gesamten Kollektiv für insgesamt $n=111$ Patienten schwach war (Spearman-Rho Korrelationskoeffizient $-0,07$, $p=0,47$), sich aber mit stärkeren Symptomen (≥ 4 Punkte im PHQ-2) allerdings bei kleiner Patientenzahl ebenfalls darstellen ließ ($n=52$, Spearman-Rho Korrelationskoeffizient $-0,25$, $p=0,08$). Wurde nur der Teil der Patienten ohne DM und antidiabetische Behandlung herangezogen, zeigte sich dieser Effekt nicht ($n=61$, Spearman-Rho Korrelationskoeffizient $0,02$, $p=0,88$).

Durch Depression wird das Risiko einen DMT2 zu entwickeln und das Risiko für DM-assoziierte Komplikationen erhöht (de Groot et al. 2001; Talbot and Nouwen 2000). Als Mechanismen werden stress-induzierte Veränderungen in der HPA-Achse diskutiert (Rosmond 2005, 2003). Ein erhöhtes Risiko für Depression bei Patienten mit DMT2 fand sich auch in der Anwesenheit kardiovaskulärer Erkrankungen (Bisschop et al. 2004). Eine Meta-Analyse zeigte eine Hyperglykämie bei depressiven Patienten mit DMT1 und DMT2, allerdings waren aufgrund heterogener Untersuchungsergebnisse keine Aussagen zur Richtung des Zusammenhangs oder zum pathophysiologischen Zusammenhang möglich (Lustman et al. 2000). Stärkere Effekte wurden bei klinischer Depression als bei subklinischen Syndromen gefunden (Lustman et al. 2000).

In einer Untersuchung der Allgemeinbevölkerung wurden affektive Erkrankungen häufiger bei Probanden mit niedrigen HbA1c-Werten unter 7% gefunden (Kruse et al. 2003), beziehungsweise höhere HbA1c-Werte waren eher mit Wohlbefinden assoziiert (Naess et al. 1995), was jedoch durch sozioökonomische Faktoren moderiert war.

Im Allgemeinen wird bei Patienten mit DM die erhöhte Prävalenz von Depression durch die Belastung durch eine chronische Erkrankung erklärt (Engum et al. 2005), Patienten mit bereits

diagnostiziertem DM zeigen häufiger depressive Symptome als solche mit neu diagnostiziertem DM (Palinkas, Barrett-Connor, and Wingard 1991).

Bisherige Untersuchungen zeigten eine höhere Prävalenz von Depression bei Patienten mit chronischen körperlichen Erkrankungen (Engum et al. 2005). Dabei spielen für die Entwicklung einer Komorbidität neben den gesundheitlichen Problemen, persönliche, soziale und gesellschaftliche Faktoren eine Rolle (Engum et al. 2005).

Die Notwendigkeit einer adäquaten antidepressiven Behandlung zur Reduktion kardiovaskulärer Risikofaktoren lässt sich an einer neueren Untersuchung belegen, die zeigt, dass psychopharmakologisch behandelte Patienten mit DMT2 eine deutlich bessere glykämische Kontrolle aufweisen (Brieler et al. 2016). Zum gegenwärtigen Zeitpunkt lässt sich nicht differenzieren, ob es sich dabei um Auswirkungen auf der Verhaltensebene durch die Behandlung der depressiven Symptomatik und damit besseren Gesundheitsfürsorge, direkte Medikamenteneffekte beispielsweise auf die HPA-Achse oder eine Kombination aus beiden Faktoren handelt, was Gegenstand weiterer Untersuchungen sein sollte.

4.5 Limitationen

Die vorliegende Untersuchung weist einige Einschränkungen auf. Zum einen ist die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf andere Patientenkollektive nur eingeschränkt möglich. Bei den untersuchten Patienten handelt es sich um ein selektiertes Kollektiv, das im Rahmen der OP-Vorbereitung der optimalen Behandlung kardiovaskulärer Risikofaktoren zugeführt wurde. Somit ist es möglich, dass Effekte von Depression auf den HbA1c durch die Behandlung der Komorbiditäten, allen voran des DM, beispielsweise im Rahmen einer intensivierten oralen oder Insulin-Therapie, maskiert sind. Andererseits findet sich auch ein kleiner Anteil von Notfallpatienten, für die dies gegebenenfalls nicht zutreffen mag.

Daneben sind unterschiedliche Auswirkungen von depressiver Psychopathologie auf der Verhaltensebene von Patienten zu bedenken: es wurde nicht zwischen klinischen Präsentationsformen depressiver Episoden mit gehemmten oder agitierten depressiven Syndromen oder einer typischen und atypischen depressiven Symptomatik mit unterschiedlichen Auswirkungen auf Appetit und Essverhalten und körperliche Aktivität unterschieden. Daneben sind

unterschiedliche biologische Mechanismen bei depressiven Subtypen bekannt, die Auswirkungen auf die HPA-Achse und das autonome Nervensystem mit Noradrenalinausschüttung und parabeziehungsweise sympathischer Aktivierung haben, die in der vorliegenden Untersuchung keine Berücksichtigung finden.

Zur Bewertung der peri- und postoperativen Komplikationen lässt sich sagen, dass einige wichtige Merkmale zur Interpretation von Ergebnissen im Vorfeld nicht berücksichtigt wurden. So erfolgte keine Dokumentation der Anzahl an Bypässen oder der Anzahl an erhaltenen Blutprodukten, was die Bewertung von höheren Revisionsraten in der Gruppe der depressiven Patienten einschränkt.

Durch das Studiendesign bedingt ist natürlich auch keine Aussagekraft bezüglich pathophysiologischer und kausaler Zusammenhänge möglich. Um Aussagen bezüglich der biologischen Endophänotypen und deren Zusammenhang mit depressiver Phänotypologie treffen zu können, ist eine Untersuchung biologischer Marker, beispielsweise der HPA-Achse mit morgendlichem Cortisolspiegel oder Challenge Tests mit Untersuchung der Reaktivität der HPA-Achse auf die Gabe von Glukokortikoiden, sowie eine Bestimmung der Katecholamine und weiterer biologischer Variablen, beispielsweise der Herzratenvariabilität, wünschenswert.

Für die vorliegende Arbeit waren allerdings weniger eine Untersuchung pathophysiologischer Zusammenhänge Ziel, als vielmehr ein schnelles Screeningtool für den klinischen chirurgischen Alltag zu überprüfen. Bezüglich einer Abschätzung der perioperativen Mortalität spielt Anhedonie wie sie beispielsweise durch PHQ-2.2 abgebildet wird, eine Rolle. Zur Berechnung des perioperativen Risikos anhand somatischer Parameter und Umgebungsfaktoren steht beispielsweise mit dem EuroScore II bereits ein Messinstrument zur Verfügung. Möglicherweise ist es sinnvoll zu überprüfen, ob auch psychische Ausgangsfaktoren wie beispielsweise die Anhedonie Eingang in die präoperative Evaluation finden sollten. Hierfür ist aber sicherlich entscheidend, ob sich beispielsweise durch eine Intervention im Sinne einer Behandlung der depressiven Symptome bei Patienten, die sich einer elektiven ACB-Operation unterziehen, eine perioperative Risikoreduktion erreichen lässt.

Für die kurze Beobachtungszeit während des rein perioperativen Krankenhausaufenthaltes spielen vor allem somatische Komorbiditäten und Einflussfaktoren eine Rolle. Die Auswirkung von Anhedonie als Kernkriterium von depressiven Syndromen ist interessant, jedoch bleibt fraglich, ob wirklich die Anhedonie als depressives Syndrom gemessen wurde. Dies ist insbesondere vor dem

Hintergrund interessant und wichtig, dass sich in der Gruppe mit depressiven Patienten nach PHQ-2 signifikant häufiger Patienten fanden, die bezüglich der Grunderkrankung KHK im perioperativen Kontext als kränker, gemessen an der LV-EF und dem EuroScore II, eingeschätzt wurden. Besonders körperliche Schwäche und Erschöpfungsgefühl, Appetitverlust, psychomotorische Verlangsamung, Schlaflosigkeit und Konzentrationsstörungen könnten direkte Folge der schweren körperlichen Erkrankung und des Krankenhausaufenthaltes sein (Koenig 1997; Koenig et al. 1998). Die für die PHQ-2 und PHQ-2.2 gezeigten Effekte könnten somit durch die körperliche Grunderkrankung moderiert sein.

4.6 Ausblick

Ein Depressionsscreening für Patienten von kardiochirurgischen Eingriffen ist aufgrund der gut bekannten Risikoerhöhung für postoperative Morbidität und Mortalität gefordert und sinnvoll. Gegebenenfalls lassen sich so weitere Risikopatienten identifizieren. Das Screening ohne mögliche Intervention ist dennoch nicht zielführend, da sich hierdurch durch ein differenziertes perioperatives Management bisher keine Risikoreduktion herstellen ließ (Tully and Baker 2012). Vielmehr wird eine starke, auch über den perioperativen Aufenthalt hinausgehende Versorgungsstruktur benötigt.

Von der American Heart Association wurde empfohlen, dass bei einer positiven Antwort im PHQ-2-Screening bereits eine weiterführende Diagnostik, zunächst mit dem PHQ-9 erfolgen sollte (Lichtman et al. 2008). Bezüglich der klinischen Praktikabilität sei im chirurgischen Setting auf die Whooley Questions (Bosanquet et al. 2015) verwiesen. Diese sind ähnlich formuliert wie die Fragen des PHQ-2, mit dem Unterschied, dass als Zeitrahmen eine Dauer der Symptomatik von einem Monat abgefragt wird und nur dichotome Antworten gewertet werden. Eine positive Antwort auf eine der Fragen, wird bereits als auffällig angesehen (Bosanquet et al. 2015). Die Sensitivität liegt in einer Meta-Analyse bei 95 %, die Spezifität bei 65 % (Bosanquet et al. 2015).

Möglicherweise eignet sich diese weitere Verkürzung des Depressionsscreenings zur Detektion von Patienten, die ein erhöhtes Risiko für schwere perioperative Ereignisse aufgrund von psychologischen Risikofaktoren aufweisen. Gerade für ein chirurgisches Kollektiv könnte ein derartiges Screening praktikabler als die mehrstufige Graduierung im PHQ-2 sein. Hierzu sind allerdings weitere Untersuchungen zur Validierung der Whooley Questions erforderlich.

5 Zusammenfassung

Depression und die koronare Herzkrankheit zeigen hohe Komorbiditäten. Dabei ist das Vorliegen einer Depression nicht nur für die Lebensqualität der Patienten, sondern auch für die Prognose der koronaren Herzkrankheit bezüglich Morbidität und Mortalität relevant. Als pathophysiologische Ursache des Zusammenhangs spielen Folgen der depressiven Symptome auf der Verhaltensebene eine wichtige Rolle, die zu einem schlechteren Gesundheitsverhalten und einer geringeren Modifikation von Risikofaktoren als bei Patienten ohne depressive Symptome führen. Daneben werden aber auch gemeinsame pathophysiologische Prozesse für beide Krankheitsentitäten diskutiert, dazu gehören Veränderungen in der HPA-Achse, dem Immunsystem und einer Aktivierung des sympathischen Nervensystems, die sowohl bei der koronaren Herzkrankheit als auch bei der Depression nachgewiesen wurden.

In der vorliegenden Untersuchung wurden depressive Symptome anhand der Hospital Anxiety and Depression Scale und des Patient Health Questionnaire-2 systematisch in Form einer prospektiven Beobachtungsstudie an 288 herzchirurgischen Patienten erfasst, bevor sich diese einer ACB-Operation unterzogen. Der Zusammenhang von depressiven Symptomen und präoperativem HbA1c- beziehungsweise präoperativem CRP-Wert sowie peri- und postoperative Komplikationen während des operationsbezogenen Krankenhausaufenthaltes wurde untersucht.

Zwischen Patienten mit depressiven und solchen ohne depressive Symptome ließen sich keine Unterschiede bezüglich der präoperativen HbA1c-Werte im Gesamtkollektiv feststellen. Höhere HbA1c-Werte fanden sich bei depressiven Patienten nach Ausschluss der Patienten mit notfallmäßiger Koronarrevaskularisation. Präoperative CRP-Werte unterschieden sich bei Patienten mit und ohne depressive Symptome nicht. Bezüglich peri- und postoperativer Komplikationen waren auffällige Ergebnisse in der HADS-D nicht mit einem erhöhten Komplikationsrisiko während des operationsbezogenen Krankenhausaufenthaltes assoziiert. Auffällige Punktwerte im PHQ-2 waren signifikant mit verlängerter Beatmungszeit und postoperativer Revision assoziiert, für Minor Complications gesamt, therapiebedürftige Wundheilungsstörung und postoperative Mortalität zeigte sich ein Trend zu einem höheren Risiko bei Vorliegen einer Depression. Unterschiede ließen sich aber auch bereits für einzelne Items des PHQ-2 darstellen. Anhedonie war signifikant mit einem erhöhten Risiko für postoperative Mortalität, Major Complications und Revision assoziiert.

Depressive Symptome stellen mit mittlerer Effektstärke einen wichtigen Risikofaktor für postoperative Komplikationen noch während des operationsbezogenen Krankenhausaufenthaltes, insbesondere bezüglich der frühen Mortalität, dar. Die systematische Erfassung depressiver Symptome sollte daher Eingang in die präoperative Vorbereitung von Patienten vor operativer Koronarrevaskularisation finden. Inwieweit sich durch spezifische Interventionen präoperativ oder in der präoperativen Vorbereitung das Depressions-assoziierte perioperative Risiko beeinflussen lässt, sollte Gegenstand zukünftiger Untersuchungen sein.

6 Literatuurverzechnis

- Adriaanse, M. C., J. M. Dekker, R. J. Heine, F. J. Snoek, A. J. Beekman, C. D. Stehouwer, L. M. Bouter, G. Nijpels, and F. Pouwer. 2008. 'Symptoms of depression in people with impaired glucose metabolism or Type 2 diabetes mellitus: The Hoorn Study', *Diabet Med*, 25: 843-9.
- Akbaraly, T. N., M. Kivimaki, E. J. Brunner, T. Chandola, M. G. Marmot, A. Singh-Manoux, and J. E. Ferrie. 2009. 'Association between metabolic syndrome and depressive symptoms in middle-aged adults: results from the Whitehall II study', *Diabetes Care*, 32: 499-504.
- Alserius, T., R. E. Anderson, N. Hammar, T. Nordqvist, and T. Ivert. 2008. 'Elevated glycosylated haemoglobin (HbA1c) is a risk marker in coronary artery bypass surgery', *Scand Cardiovasc J*, 42: 392-8.
- Anacker, C., P. A. Zunszain, L. A. Carvalho, and C. M. Pariante. 2011. 'The glucocorticoid receptor: pivot of depression and of antidepressant treatment?', *Psychoneuroendocrinology*, 36: 415-25.
- Anda, R. 1993. 'Depressed affect, hopelessness, and the risk of ischemic heart disease in a cohort of US adults', *Epidemiology*, 4: 285-94.
- Anderson, R. J., K. E. Freedland, R. E. Clouse, and P. J. Lustman. 2001. 'The prevalence of comorbid depression in adults with diabetes: a meta-analysis', *Diabetes Care*, 24: 1069-78.
- Andreasen, J. J., A. Riis, V. E. Hjortdal, J. Jorgensen, H. T. Sorensen, and S. P. Johnsen. 2006. 'Effect of selective serotonin reuptake inhibitors on requirement for allogeneic red blood cell transfusion following coronary artery bypass surgery', *Am J Cardiovasc Drugs*, 6: 243-50.
- Azimova, K., J. Rude, I. Mallawaarachchi, A. Dwivedi, J. Sarosiek, and D. Mukherjee. 2015. 'Glucose levels and depression in Hispanic patients admitted to the cardiovascular intensive care unit: a cross-sectional study', *Angiology*, 66: 57-64.
- Baker, D. G., S. A. West, W. E. Nicholson, N. N. Ekhtor, J. W. Kasckow, K. K. Hill, A. B. Bruce, D. N. Orth, and T. D. Geraciotti, Jr. 1999. 'Serial CSF corticotropin-releasing hormone levels

- and adrenocortical activity in combat veterans with posttraumatic stress disorder', *Am J Psychiatry*, 156: 585-8.
- Baker, R. A., M. J. Andrew, G. Schrader, and J. L. Knight. 2001. 'Preoperative depression and mortality in coronary artery bypass surgery: preliminary findings', *ANZ J Surg*, 71: 139-42.
- Barth, J., M. Schumacher, and C. Herrmann-Lingen. 2004. 'Depression as a risk factor for mortality in patients with coronary heart disease: a meta-analysis', *Psychosom Med*, 66: 802-13.
- Baune, B. T., M. Stuart, A. Gilmour, H. Wersching, V. Arolt, and K. Berger. 2012. 'Moderators of the relationship between depression and cardiovascular disorders: a systematic review', *Gen Hosp Psychiatry*, 34: 478-92.
- Beresnevaite, M., R. Benetis, G. J. Taylor, K. Jureniene, S. Kinduris, and V. Barauskiene. 2010. 'Depression predicts perioperative outcomes following coronary artery bypass graft surgery', *Scand Cardiovasc J*, 44: 289-94.
- Bisschop, M. I., D. M. Kriegsman, D. J. Deeg, A. T. Beekman, and W. van Tilburg. 2004. 'The longitudinal relation between chronic diseases and depression in older persons in the community: the Longitudinal Aging Study Amsterdam', *J Clin Epidemiol*, 57: 187-94.
- Bjelland, I., A. A. Dahl, T. T. Haug, and D. Neckelmann. 2002. 'The validity of the Hospital Anxiety and Depression Scale. An updated literature review', *J Psychosom Res*, 52: 69-77.
- Blumenthal, J. A., H. S. Lett, M. A. Babyak, W. White, P. K. Smith, D. B. Mark, R. Jones, J. P. Mathew, M. F. Newman, and Norg Investigators. 2003. 'Depression as a risk factor for mortality after coronary artery bypass surgery', *Lancet*, 362: 604-9.
- Bom, M. J., D. J. van der Heijden, E. Kedhi, J. van der Heyden, M. Meuwissen, P. Knaapen, S. A. J. Timmer, and N. van Royen. 2017. 'Early Detection and Treatment of the Vulnerable Coronary Plaque: Can We Prevent Acute Coronary Syndromes?', *Circ Cardiovasc Imaging*, 10.
- Bommer, W. J. 2014. 'Coronary revascularization: then, now, future trends', *Rev Cardiovasc Med*, 15: 176-7.
- Borowicz, L., Jr., R. Royall, M. Grega, O. Selnes, C. Lyketsos, and G. McKhann. 2002. 'Depression and cardiac morbidity 5 years after coronary artery bypass surgery', *Psychosomatics*, 43: 464-71.

- Bosanquet, K., D. Bailey, S. Gilbody, M. Harden, L. Manea, S. Nutbrown, and D. McMillan. 2015. 'Diagnostic accuracy of the Whooley questions for the identification of depression: a diagnostic meta-analysis', *BMJ Open*, 5: e008913.
- Bouwman, V., M. C. Adriaanse, E. van 't Riet, F. J. Snoek, J. M. Dekker, and G. Nijpels. 2010. 'Depression, anxiety and glucose metabolism in the general dutch population: the new Hoorn study', *PLoS One*, 5: e9971.
- Breland, J. Y., J. Mignogna, L. Kiefer, and L. Marsh. 2015. 'Models for treating depression in specialty medical settings: a narrative review', *Gen Hosp Psychiatry*, 37: 315-22.
- Brieler, J. A., P. J. Lustman, J. F. Scherrer, J. Salas, and F. D. Schneider. 2016. 'Antidepressant medication use and glycaemic control in co-morbid type 2 diabetes and depression', *Fam Pract*, 33: 30-6.
- Burg, M. M., M. C. Benedetto, R. Rosenberg, and R. Soufer. 2003. 'Presurgical depression predicts medical morbidity 6 months after coronary artery bypass graft surgery', *Psychosom Med*, 65: 111-8.
- Burg, M. M., M. C. Benedetto, and R. Soufer. 2003. 'Depressive symptoms and mortality two years after coronary artery bypass graft surgery (CABG) in men', *Psychosom Med*, 65: 508-10.
- Burns, A., S. Hofer, P. Curry, E. Sexton, and F. Doyle. 2014. 'Revisiting the dimensionality of the Hospital Anxiety and Depression Scale in an international sample of patients with ischaemic heart disease', *J Psychosom Res*, 77: 116-21.
- Bush, D. E., R. C. Ziegelstein, M. Tayback, D. Richter, S. Stevens, H. Zahalsky, and J. A. Fauerbach. 2001. 'Even minimal symptoms of depression increase mortality risk after acute myocardial infarction', *Am J Cardiol*, 88: 337-41.
- Calhoun, D., J. Beals, E. A. Carter, M. Mete, T. K. Welty, R. R. Fabsitz, E. T. Lee, and B. V. Howard. 2010. 'Relationship between glycemic control and depression among American Indians in the Strong Heart Study', *J Diabetes Complications*, 24: 217-22.
- Cardiovascular Risk in Young Finns Study, M. Elovainio, L. Keltikangas-Jarvinen, L. Pulkki-Raback, M. Kivimaki, S. Puttonen, L. Viikari, L. Rasanen, K. Mansikkaniemi, J. Viikari, and O. T. Raitakari. 2006. 'Depressive symptoms and C-reactive protein: the Cardiovascular Risk in Young Finns Study', *Psychol Med*, 36: 797-805.

- Carney, R. M., and K. E. Freedland. 2008. 'Depression in patients with coronary heart disease', *Am J Med*, 121: S20-7.
- Carney, R. M., and K. E. Freedland. 2012. 'Is there a high-risk subtype of depression in patients with coronary heart disease?', *Curr Psychiatry Rep*, 14: 1-7.
- Carney, R. M., and K. E. Freedland. 2017. 'Depression and coronary heart disease', *Nat Rev Cardiol*, 14: 145-55.
- Carney, R. M., K. E. Freedland, and R. C. Veith. 2005. 'Depression, the autonomic nervous system, and coronary heart disease', *Psychosom Med*, 67 Suppl 1: S29-33.
- Carney, R. M., K. E. Freedland, R. C. Veith, and A. S. Jaffe. 1999. 'Can treating depression reduce mortality after an acute myocardial infarction?', *Psychosom Med*, 61: 666-75.
- Carroll, B. J., F. Cassidy, D. Naftolowitz, N. E. Tatham, W. H. Wilson, A. Iranmanesh, P. Y. Liu, and J. D. Veldhuis. 2007. 'Pathophysiology of hypercortisolism in depression', *Acta Psychiatr Scand Suppl*: 90-103.
- Ceccarini, M., G. M. Manzoni, and G. Castelnuovo. 2014. 'Assessing depression in cardiac patients: what measures should be considered?', *Depress Res Treat*, 2014: 148256.
- Centers for Disease Control and Prevention. 2011. 'Prevalence of coronary heart disease--United States, 2006-2010.', *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 60: 1377-81.
- Celano, C. M., and J. C. Huffman. 2011. 'Depression and cardiac disease: a review', *Cardiol Rev*, 19: 130-42.
- Chiu, C. J., L. A. Wray, E. A. Beverly, and O. G. Dominic. 2010. 'The role of health behaviors in mediating the relationship between depressive symptoms and glycemic control in type 2 diabetes: a structural equation modeling approach', *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*, 45: 67-76.
- Connerney, I., P. A. Shapiro, J. S. McLaughlin, E. Bagiella, and R. P. Sloan. 2001. 'Relation between depression after coronary artery bypass surgery and 12-month outcome: a prospective study', *Lancet*, 358: 1766-71.
- Connerney, I., R. P. Sloan, P. A. Shapiro, E. Bagiella, and C. Seckman. 2010. 'Depression is associated with increased mortality 10 years after coronary artery bypass surgery', *Psychosom Med*, 72: 874-81.

- Cooper, D. C., L. M. Tomfohr, M. S. Milic, L. Natarajan, W. A. Bardwell, M. G. Ziegler, and J. E. Dimsdale. 2011. 'Depressed mood and flow-mediated dilation: a systematic review and meta-analysis', *Psychosom Med*, 73: 360-9.
- Cowles, M., C. B. Nemeroff, and C. Pariente. 2009. "Understanding depression: a translational approach." In, 7-16.
- Coyne, James C., and Eric van Sonderen. 2012. 'No further research needed: Abandoning the Hospital and Anxiety Depression Scale (HADS)', *J Psychosom Res*, 72: 173-74.
- Cuijpers, P., and F. Smit. 2002. 'Excess mortality in depression: a meta-analysis of community studies', *J Affect Disord*, 72: 227-36.
- Cuminetti, G., S. Gelsomino, S. Curello, R. Lorusso, J. G. Maessen, and J. C. Hoorntje. 2017. 'Contemporary use of arterial and venous conduits in coronary artery bypass grafting: anatomical, functional and clinical aspects', *Neth Heart J*, 25: 4-13.
- Currier, M. B., and C. B. Nemeroff. 2010. 'Inflammation and mood disorders: proinflammatory cytokines and the pathogenesis of depression', *Anti-Inflammatory & Anti-Allergy Agents in Medicinal Chemistry*, 9: 212-20.
- Dantzer, R., J. C. O'Connor, G. G. Freund, R. W. Johnson, and K. W. Kelley. 2008. 'From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain', *Nat Rev Neurosci*, 9: 46-56.
- Davidson, K. W., M. M. Burg, I. M. Kronish, D. Shimbo, L. Dettenborn, R. Mehran, D. Vorchheimer, L. Clemow, J. E. Schwartz, F. Lesperance, and N. Rieckmann. 2010. 'Association of anhedonia with recurrent major adverse cardiac events and mortality 1 year after acute coronary syndrome', *Arch Gen Psychiatry*, 67: 480-8.
- Davidson, K. W., D. J. Kupfer, J. T. Bigger, R. M. Califf, R. M. Carney, J. C. Coyne, S. M. Czajkowski, E. Frank, N. Frasure-Smith, K. E. Freedland, E. S. Froelicher, A. H. Glassman, W. J. Katon, P. G. Kaufmann, R. C. Kessler, H. C. Kraemer, K. R. Krishnan, F. Lesperance, N. Rieckmann, D. S. Sheps, J. M. Suls, National Heart, Lung, and Blood Institute Working Group. 2006. 'Assessment and treatment of depression in patients with cardiovascular disease: National Heart, Lung, and Blood Institute Working Group Report', *Psychosom Med*, 68: 645-50.

- Davidson, K. W., N. Rieckmann, and M. A. Rapp. 2005. 'Definitions and distinctions among depressive syndromes and symptoms: implications for a better understanding of the depression-cardiovascular disease association', *Psychosom Med*, 67 Suppl 1: S6-9.
- Davierwala, P. M. 2016. 'Current outcomes of off-pump coronary artery bypass grafting: evidence from real world practice', *J Thorac Dis*, 8: S772-S86.
- de Groot, M., R. Anderson, K. E. Freedland, R. E. Clouse, and P. J. Lustman. 2001. 'Association of depression and diabetes complications: a meta-analysis', *Psychosom Med*, 63: 619-30.
- de Jonge, P., J. Ormel, R. H. van den Brink, J. P. van Melle, T. A. Spijkerman, A. Kuijper, D. J. van Veldhuisen, M. P. van den Berg, A. Honig, H. J. Crijns, and A. H. Schene. 2006. 'Symptom dimensions of depression following myocardial infarction and their relationship with somatic health status and cardiovascular prognosis', *Am J Psychiatry*, 163: 138-44.
- Denollet, J., S. S. Pedersen, J. Daemen, P. de Jaegere, P. W. Serruys, and R. T. van Domburg. 2008. 'Reduced positive affect (anhedonia) predicts major clinical events following implantation of coronary-artery stents', *J Intern Med*, 263: 203-11.
- Dickens, C., L. McGowan, C. Percival, B. Tomenson, L. Cotter, A. Heagerty, and F. Creed. 2008. 'Negative illness perceptions are associated with new-onset depression following myocardial infarction', *Gen Hosp Psychiatry*, 30: 414-20.
- Dilling, H. (Herausgeber), and H. J. (Herausgeber) Freyberger. 2012. *Taschenführer zur ICD-10-Klassifikation psychischer Störungen*. (World Health Organization und Verlag Hans Huber, Hogrefe AG, Bern. 5., überarbeitete Auflage unter Berücksichtigung der German Modification der ICD-10.: 132-149.).
- Ding, D., K. D. Lawson, T. L. Kolbe-Alexander, E. A. Finkelstein, P. T. Katzmarzyk, W. van Mechelen, M. Pratt, and Lancet Physical Activity Series 2 Executive Committee. 2016. 'The economic burden of physical inactivity: a global analysis of major non-communicable diseases', *Lancet*, 388: 1311-24.
- Doi-Kanno, M., and H. Fukahori. 2016. 'Predictors of Depression in Patients Diagnosed with Myocardial Infarction after Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: A literature review', *J Med Dent Sci*, 63: 37-43.

- Dornquast, C., L. E. Kroll, H. K. Neuhauser, S. N. Willich, T. Reinhold, and M. A. Busch. 2016. 'Regional Differences in the Prevalence of Cardiovascular Disease', *Dtsch Arztebl Int*, 113: 704-11.
- Douglas, K. M., A. J. Taylor, and P. G. O'Malley. 2004. 'Relationship between depression and C-reactive protein in a screening population', *Psychosom Med*, 66: 679-83.
- Doyle, F., H. M. McGee, D. De La Harpe, E. Shelley, and R. Conroy. 2006. 'The Hospital Anxiety and Depression Scale depression subscale, but not the Beck Depression Inventory-Fast Scale, identifies patients with acute coronary syndrome at elevated risk of 1-year mortality', *J Psychosom Res*, 60: 461-7.
- Doyle, Frank, Theodore Cosco, and Ronán Conroy. 2012. 'Why the HADS is still important: Reply to Coyne & van Sonderen', *J Psychosom Res*, 73: 74.
- Druss, B. G., D. W. Bradford, R. A. Rosenheck, M. J. Radford, and H. M. Krumholz. 2000. 'Mental disorders and use of cardiovascular procedures after myocardial infarction', *JAMA*, 283: 506-11.
- Dunbar, J. A., P. Reddy, N. Davis-Lameloise, B. Philpot, T. Laatikainen, A. Kilkinen, S. J. Bunker, J. D. Best, E. Vartiainen, S. Kai Lo, and E. D. Janus. 2008. 'Depression: an important comorbidity with metabolic syndrome in a general population', *Diabetes Care*, 31: 2368-73.
- Eaton, W. W. 2002. 'Epidemiologic evidence on the comorbidity of depression and diabetes', *J Psychosom Res*, 53: 903-6.
- Egede, L. E., and C. Ellis. 2010a. 'Diabetes and depression: global perspectives', *Diabetes Res Clin Pract*, 87: 302-12.
- Egede, L. E., and C. Ellis. 2010b. 'The effects of depression on metabolic control and quality of life in indigent patients with type 2 diabetes', *Diabetes Technol Ther*, 12: 257-62.
- Egede, L. E., P. J. Nietert, and D. Zheng. 2005. 'Depression and all-cause and coronary heart disease mortality among adults with and without diabetes', *Diabetes Care*, 28: 1339-45.
- Elovainio, M., A. M. Aalto, M. Kivimaki, S. Pirkola, J. Sundvall, J. Lonnqvist, and A. Reunanen. 2009. 'Depression and C-reactive protein: population-based Health 2000 Study', *Psychosom Med*, 71: 423-30.

- Engum, A., A. Mykletun, K. Midthjell, A. Holen, and A. A. Dahl. 2005. 'Depression and diabetes: a large population-based study of sociodemographic, lifestyle, and clinical factors associated with depression in type 1 and type 2 diabetes', *Diabetes Care*, 28: 1904-9.
- Ford, D. E., L. A. Mead, P. P. Chang, L. Cooper-Patrick, N. Y. Wang, and M. J. Klag. 1998. 'Depression is a risk factor for coronary artery disease in men - The precursors study', *Archives of Internal Medicine*, 158: 1422-26.
- Fraguas, R., Jr., D. V. Iosifescu, J. Alpert, S. R. Wisniewski, J. L. Barkin, M. H. Trivedi, A. J. Rush, and M. Fava. 2007. 'Major depressive disorder and comorbid cardiac disease: is there a depressive subtype with greater cardiovascular morbidity? Results from the STAR*D study', *Psychosomatics*, 48: 418-25.
- Frasure-Smith, N., and F. Lesperance. 2008. 'Depression and anxiety as predictors of 2-year cardiac events in patients with stable coronary artery disease', *Arch Gen Psychiatry*, 65: 62-71.
- Frasure-Smith, N., and F. Lesperance. 2010. 'Depression and cardiac risk: present status and future directions', *Heart*, 96: 173-6.
- Frasure-Smith, N., F. Lesperance, M. R. Irwin, M. Talajic, and B. G. Pollock. 2009. 'The relationships among heart rate variability, inflammatory markers and depression in coronary heart disease patients', *Brain Behav Immun*, 23: 1140-7.
- Frasure-Smith, N., F. Lesperance, and M. Talajic. 1993. 'Depression following myocardial infarction. Impact on 6-month survival', *JAMA*, 270: 1819-25.
- Frenneaux, M. P. 2004. 'Autonomic changes in patients with heart failure and in post-myocardial infarction patients', *Heart*, 90: 1248-55.
- Fudulu, D., U. Benedetto, G. G. Pecchinenda, P. Chivasso, V. D. Bruno, F. Rapetto, A. Bryan, and G. D. Angelini. 2016. 'Current outcomes of off-pump versus on-pump coronary artery bypass grafting: evidence from randomized controlled trials', *J Thorac Dis*, 8: S758-S71.
- Furlanetto, L. M., S. von Ammon Cavanaugh, J. R. Bueno, S. D. Creech, and L. H. Powell. 2000. 'Association between depressive symptoms and mortality in medical inpatients', *Psychosomatics*, 41: 426-32.

- Furtado, M., and M. A. Katzman. 2015. 'Examining the role of neuroinflammation in major depression', *Psychiatry Res*, 229: 27-36.
- Gan, Y., Y. Gong, X. Tong, H. Sun, Y. Cong, X. Dong, Y. Wang, X. Xu, X. Yin, J. Deng, L. Li, S. Cao, and Z. Lu. 2014. 'Depression and the risk of coronary heart disease: a meta-analysis of prospective cohort studies', *BMC Psychiatry*, 14: 371.
- Gary, T. L., K. Baptiste-Roberts, R. M. Crum, L. A. Cooper, D. E. Ford, and F. L. Brancati. 2005. 'Changes in depressive symptoms and metabolic control over 3 years among African Americans with type 2 diabetes', *Int J Psychiatry Med*, 35: 377-82.
- Gary, T. L., R. M. Crum, L. Cooper-Patrick, D. Ford, and F. L. Brancati. 2000. 'Depressive symptoms and metabolic control in African-Americans with type 2 diabetes', *Diabetes Care*, 23: 23-9.
- Gehi, A., D. Haas, S. Pipkin, and M. A. Whooley. 2005. 'Depression and medication adherence in outpatients with coronary heart disease: findings from the Heart and Soul Study', *Arch Intern Med*, 165: 2508-13.
- Gold, P. W. 2015. 'The organization of the stress system and its dysregulation in depressive illness', *Mol Psychiatry*, 20: 32-47.
- Goldbacher, E. M., J. Bromberger, and K. A. Matthews. 2009. 'Lifetime history of major depression predicts the development of the metabolic syndrome in middle-aged women', *Psychosom Med*, 71: 266-72.
- Goyal, T. M., E. L. Idler, T. J. Krause, and R. J. Contrada. 2005. 'Quality of life following cardiac surgery: impact of the severity and course of depressive symptoms', *Psychosom Med*, 67: 759-65.
- Gu, G., Y. Zhou, Y. Zhang, and W. Cui. 2016. 'Increased prevalence of anxiety and depression symptoms in patients with coronary artery disease before and after percutaneous coronary intervention treatment', *BMC Psychiatry*, 16: 259.
- Haasenritter, J., D. Stanze, G. Widera, C. Wilimzig, M. Abu Hani, A. C. Sonnichsen, S. Bosner, J. Rochon, and N. Donner-Banzhoff. 2012. 'Does the patient with chest pain have a coronary heart disease? Diagnostic value of single symptoms and signs--a meta-analysis', *Croat Med J*, 53: 432-41.

- Halkos, M. E., J. D. Puskas, O. M. Lattouf, P. Kilgo, F. Kerendi, H. K. Song, R. A. Guyton, and V. H. Thourani. 2008. 'Elevated preoperative hemoglobin A1c level is predictive of adverse events after coronary artery bypass surgery', *J Thorac Cardiovasc Surg*, 136: 631-40.
- Halkos, M. E., V. H. Thourani, O. M. Lattouf, P. Kilgo, R. A. Guyton, and J. D. Puskas. 2008. 'Preoperative hemoglobin a1c predicts sternal wound infection after coronary artery bypass surgery with bilateral versus single internal thoracic artery grafts', *Innovations (Phila)*, 3: 131-8.
- Hance, M., R. M. Carney, K. E. Freedland, and J. Skala. 1996. 'Depression in patients with coronary heart disease. A 12-month follow-up', *Gen Hosp Psychiatry*, 18: 61-5.
- Hasler, G., W. C. Drevets, H. K. Manji, and D. S. Charney. 2004. 'Discovering endophenotypes for major depression', *Neuropsychopharmacology*, 29: 1765-81.
- Herold, G. (Herausgeber) und Mitarbeiter. 2016. *Innere Medizin 2017: Eine vorlesungsorientierte Darstellung; unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges für die Ärztliche Prüfung; mit ICD 10-Schlüssel im Text und Stichwortverzeichnis.* (Herold, Köln.).
- Herrmann, Ch., U. Buss, and R. P. Snaith. 1995. 'HADS-D, Hospital anxiety and depression scale – Deutsche Version', *Verlag Hans Huber, Bern*.
- Hoehn, P. W., M. A. Whooley, E. J. Martens, B. Na, J. P. van Melle, and P. de Jonge. 2010. 'Differential associations between specific depressive symptoms and cardiovascular prognosis in patients with stable coronary heart disease', *J Am Coll Cardiol*, 56: 838-44.
- Holahan, C. J., S. A. Pahl, R. C. Cronkite, C. K. Holahan, R. J. North, and R. H. Moos. 2010. 'Depression and vulnerability to incident physical illness across 10 years', *J Affect Disord*, 123: 222-9.
- Hoschl, C., and T. Hajek. 2001. 'Hippocampal damage mediated by corticosteroids--a neuropsychiatric research challenge', *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 251 Suppl 2: I181-8.
- Huffman, J. C., C. M. Celano, S. R. Beach, S. R. Motiwala, and J. L. Januzzi. 2013. 'Depression and cardiac disease: epidemiology, mechanisms, and diagnosis', *Cardiovasc Psychiatry Neurol*, 2013: 695925.

- Icks, A., J. Kruse, N. Dragano, M. Broecker-Preuss, U. Slomiany, K. Mann, K. H. Jockel, R. Erbel, G. Giani, S. Moebus, and Heinz Nixdorf Recall Study Investigator Group. 2008. 'Are symptoms of depression more common in diabetes? Results from the Heinz Nixdorf Recall study', *Diabet Med*, 25: 1330-6.
- Ikeda, K., H. Aoki, K. Saito, Y. Muramatsu, and T. Suzuki. 2003. 'Associations of blood glucose control with self-efficacy and rated anxiety/depression in type II diabetes mellitus patients', *Psychol Rep*, 92: 540-4.
- Janszky, I., A. Ahlbom, J. Hallqvist, and S. Ahnve. 2007. 'Hospitalization for depression is associated with an increased risk for myocardial infarction not explained by lifestyle, lipids, coagulation, and inflammation: the SHEEP Study', *Biol. Psychiatry*, 62: 25-32.
- Januzzi, J. L., Jr., T. A. Stern, R. C. Pasternak, and R. W. DeSanctis. 2000. 'The influence of anxiety and depression on outcomes of patients with coronary artery disease', *Arch Intern Med*, 160: 1913-21.
- Jokinen, J., and P. Nordstrom. 2009. 'HPA axis hyperactivity and cardiovascular mortality in mood disorder inpatients', *J Affect Disord*, 116: 88-92.
- Jones, D. S. 2017. 'CABG at 50 (or 107?) - The Complex Course of Therapeutic Innovation', *N Engl J Med*, 376: 1809-11.
- Jones, L. E., and C. P. Carney. 2005. 'Mental disorders and revascularization procedures in a commercially insured sample', *Psychosom Med*, 67: 568-76.
- Joynt, K. E., D. J. Whellan, and C. M. O'Connor. 2003. 'Depression and cardiovascular disease: mechanisms of interaction', *Biol Psychiatry*, 54: 248-61.
- Juergens, M. C., B. Seekatz, R. G. Moosdorf, K. J. Petrie, and W. Rief. 2010. 'Illness beliefs before cardiac surgery predict disability, quality of life, and depression 3 months later', *J Psychosom Res*, 68: 553-60.
- Karlovic, D., A. Serretti, N. Vrkic, M. Martinac, and D. Marcinko. 2012. 'Serum concentrations of CRP, IL-6, TNF-alpha and cortisol in major depressive disorder with melancholic or atypical features', *Psychiatry Res*, 198: 74-80.
- Katon, W. J. 2011. 'Epidemiology and treatment of depression in patients with chronic medical illness', *Dialogues Clin Neurosci*, 13: 7-23.

- Kemp, A. H., D. S. Quintana, M. A. Gray, K. L. Felmingham, K. Brown, and J. M. Gatt. 2010. 'Impact of depression and antidepressant treatment on heart rate variability: a review and meta-analysis', *Biol Psychiatry*, 67: 1067-74.
- Kendzor, D. E., M. Chen, B. M. Reininger, M. S. Businelle, D. W. Stewart, S. P. Fisher-Hoch, A. R. Rentfro, D. W. Wetter, and J. B. McCormick. 2014. 'The association of depression and anxiety with glycemic control among Mexican Americans with diabetes living near the U.S.-Mexico border', *BMC Public Health*, 14: 176.
- Khan, F. M., B. Kulaksizoglu, and M. Cilingiroglu. 2010. 'Depression and coronary heart disease', *Curr Atheroscler Rep*, 12: 105-9.
- Kim, D. H., C. Daskalakis, D. J. Whellan, I. R. Whitman, S. Hohmann, S. Medvedev, and W. K. Kraft. 2009. 'Safety of selective serotonin reuptake inhibitor in adults undergoing coronary artery bypass grafting', *Am J Cardiol*, 103: 1391-5.
- Koenig, H. G. 1997. 'Differences in psychosocial and health correlates of major and minor depression in medically ill older adults', *J Am Geriatr Soc*, 45: 1487-95.
- Koenig, H. G., D. Gittelman, S. Branski, S. Brown, P. Stone, and B. Ostrow. 1998. 'Depressive symptoms in elderly medical-surgical patients hospitalized in community settings', *Am J Geriatr Psychiatry*, 6: 14-23.
- Kowalewski, M., W. Pawliszak, P. G. Malvindi, M. P. Boksanski, D. Perlinski, G. M. Raffa, M. E. Kowalkowska, K. Zaborowska, E. P. Navarese, M. Kolodziejczak, J. Kowalewski, G. Tarelli, D. P. Taggart, and L. Anisimowicz. 2016. 'Off-pump coronary artery bypass grafting improves short-term outcomes in high-risk patients compared with on-pump coronary artery bypass grafting: Meta-analysis', *J Thorac Cardiovasc Surg*, 151: 60-77 e1-58.
- Kroenke, K., R. L. Spitzer, and J. B. Williams. 2001. 'The PHQ-9: validity of a brief depression severity measure', *Journal of General Internal Medicine*, 16: 606-13.
- Kroenke, K., R. L. Spitzer, and J. B. Williams. 2003. 'The Patient Health Questionnaire-2: validity of a two-item depression screener', *Med Care*, 41: 1284-92.
- Kruse, J., N. Schmitz, W. Thefeld, Interview German National Health, and Survey Examination. 2003. 'On the association between diabetes and mental disorders in a community sample: results from the German National Health Interview and Examination Survey', *Diabetes Care*, 26: 1841-6.

- Kubzansky, L. D., D. Sparrow, P. Vokonas, and I. Kawachi. 2001. 'Is the glass half empty or half full? A prospective study of optimism and coronary heart disease in the normative aging study', *Psychosom Med*, 63: 910-6.
- Kuo, H. K., C. J. Yen, C. H. Chang, C. K. Kuo, J. H. Chen, and F. Sorond. 2005. 'Relation of C-reactive protein to stroke, cognitive disorders, and depression in the general population: systematic review and meta-analysis', *Lancet Neurol*, 4: 371-80.
- Ladwig, K. H., B. Marten-Mittag, H. Lowel, A. Doring, W. Koenig, and Monica-Kora Augsburg Cohort Study. 2005. 'C-reactive protein, depressed mood, and the prediction of coronary heart disease in initially healthy men: results from the MONICA-KORA Augsburg Cohort Study 1984-1998', *Eur Heart J*, 26: 2537-42.
- Laghrissi-Thode, F., W. R. Wagner, B. G. Pollock, P. C. Johnson, and M. S. Finkel. 1997. 'Elevated platelet factor 4 and beta-thromboglobulin plasma levels in depressed patients with ischemic heart disease', *Biol Psychiatry*, 42: 290-5.
- Lamers, F., P. de Jonge, W. A. Nolen, J. H. Smit, F. G. Zitman, A. T. Beekman, and B. W. Penninx. 2010. 'Identifying depressive subtypes in a large cohort study: results from the Netherlands Study of Depression and Anxiety (NESDA)', *J Clin Psychiatry*, 71: 1582-9.
- Leroy, M., G. Loas, and F. Perez-Diaz. 2010. 'Anhedonia as predictor of clinical events after acute coronary syndromes: a 3-year prospective study', *Comprehensive Psychiatry*, 51: 8-14.
- Lesperance, F., N. Frasere-Smith, M. Talajic, and M. G. Bourassa. 2002. 'Five-year risk of cardiac mortality in relation to initial severity and one-year changes in depression symptoms after myocardial infarction', *Circulation*, 105: 1049-53.
- Lesperance, F., N. Frasere-Smith, P. Theroux, and M. Irwin. 2004. 'The association between major depression and levels of soluble intercellular adhesion molecule 1, interleukin-6, and C-reactive protein in patients with recent acute coronary syndromes', *Am J Psychiatry*, 161: 271-7.
- Licht, C. M., E. J. de Geus, F. G. Zitman, W. J. Hoogendijk, R. van Dyck, and B. W. Penninx. 2008. 'Association between major depressive disorder and heart rate variability in the Netherlands Study of Depression and Anxiety (NESDA)', *Arch Gen Psychiatry*, 65: 1358-67.

- Lichtman, J. H., J. T. Bigger, Jr., J. A. Blumenthal, N. Frasure-Smith, P. G. Kaufmann, F. Lesperance, D. B. Mark, D. S. Sheps, C. B. Taylor, and E. S. Froelicher. 2009. 'AHA science advisory. Depression and coronary heart disease. Recommendations for screening, referral, and treatment. A science advisory from the American Heart Association Prevention Committee to the Council on Cardiovascular Nursing, Council on Clinical Cardiology, Council on Epidemiology and Prevention, and Interdisciplinary Council on Quality of Care Outcomes Research. Endorsed by the American Psychiatric Association', *Prog Cardiovasc Nurs*, 24: 19-26.
- Lichtman, J. H., J. T. Bigger, Jr., J. A. Blumenthal, N. Frasure-Smith, P. G. Kaufmann, F. Lesperance, D. B. Mark, D. S. Sheps, C. B. Taylor, E. S. Froelicher, American Heart Association Prevention Committee of the Council on Cardiovascular Nursing, American Heart Association Council on Clinical Cardiology, American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention, American Heart Association Interdisciplinary Council on Quality of Care, Outcomes Research and American Psychiatric Association. 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: 1768-75.
- Lichtman, J. H., E. S. Froelicher, J. A. Blumenthal, R. M. Carney, L. V. Doering, N. Frasure-Smith, K. E. Freedland, A. S. Jaffe, E. C. Leifheit-Limson, D. S. Sheps, V. Vaccarino, L. Wulsin, American Heart Association Statistics Committee of the Council on Epidemiology and Prevention, the Council on Cardiovascular and Stroke Nursing. 2014. 'Depression as a risk factor for poor prognosis among patients with acute coronary syndrome: systematic review and recommendations: a scientific statement from the American Heart Association', *Circulation*, 129: 1350-69.
- Lippi, G., M. Montagnana, E. J. Favaloro, and M. Franchini. 2009. 'Mental depression and cardiovascular disease: a multifaceted, bidirectional association', *Semin Thromb Hemost*, 35: 325-36.

- Lowe, B., K. Kroenke, and K. Grafe. 2005. 'Detecting and monitoring depression with a two-item questionnaire (PHQ-2)', *J Psychosom Res*, 58: 163-71.
- Lustman, P. J., R. J. Anderson, K. E. Freedland, M. de Groot, R. M. Carney, and R. E. Clouse. 2000. 'Depression and poor glycemic control: a meta-analytic review of the literature', *Diabetes Care*, 23: 934-42.
- Lustman, P. J., and R. E. Clouse. 2005. 'Depression in diabetic patients: the relationship between mood and glycemic control', *J Diabetes Complications*, 19: 113-22.
- Malpas, S. C. 2010. 'Sympathetic nervous system overactivity and its role in the development of cardiovascular disease', *Physiol Rev*, 90: 513-57.
- Manea, L., S. Gilbody, C. Hewitt, A. North, F. Plummer, R. Richardson, B. D. Thombs, B. Williams, and D. McMillan. 2016. 'Identifying depression with the PHQ-2: A diagnostic meta-analysis', *J Affect Disord*, 203: 382-95.
- Martens, E. J., P. W. Hoen, M. Mittelhaeuser, P. de Jonge, and J. Denollet. 2010. 'Symptom dimensions of post-myocardial infarction depression, disease severity and cardiac prognosis', *Psychol Med*, 40: 807-14.
- Martin, C. R., R. J. Lewin, and D. R. Thompson. 2003. 'A confirmatory factor analysis of the Hospital Anxiety and Depression Scale in coronary care patients following acute myocardial infarction', *Psychiatry Res*, 120: 85-94.
- McKenzie, L. H., J. Simpson, and M. Stewart. 2009. 'The impact of depression on activities of daily living skills in individuals who have undergone coronary artery bypass graft surgery', *Psychol Health Med*, 14: 641-53.
- Meijer, A., H. J. Conradi, E. H. Bos, B. D. Thombs, J. P. van Melle, and P. de Jonge. 2011. 'Prognostic association of depression following myocardial infarction with mortality and cardiovascular events: a meta-analysis of 25 years of research', *Gen Hosp Psychiatry*, 33: 203-16.
- Mezuk, B., W. W. Eaton, S. Albrecht, and S. H. Golden. 2008. 'Depression and type 2 diabetes over the lifespan: a meta-analysis', *Diabetes Care*, 31: 2383-90.

- Mitchell, R. H., E. Robertson, P. J. Harvey, R. Nolan, G. Rodin, S. Romans, B. L. Abramson, S. J. Brister, J. Ivanov, and D. E. Stewart. 2005. 'Sex differences in depression after coronary artery bypass graft surgery', *Am Heart J*, 150: 1017-25.
- Morone, N. E., D. K. Weiner, B. H. Belnap, J. F. Karp, S. Mazumdar, P. R. Houck, F. He, and B. L. Rollman. 2010. 'The impact of pain and depression on recovery after coronary artery bypass grafting', *Psychosom Med*, 72: 620-5.
- Murray, C. J., and A. D. Lopez. 1996. 'Evidence-based health policy--lessons from the Global Burden of Disease Study', *Science*, 274: 740-3.
- Murray, C. J., and A. D. Lopez. 2013. 'Measuring the global burden of disease', *N Engl J Med*, 369: 448-57.
- Musselman, D. L., D. L. Evans, and C. B. Nemeroff. 1998. 'The relationship of depression to cardiovascular disease: epidemiology, biology, and treatment', *Arch Gen Psychiatry*, 55: 580-92.
- Naess, S., K. Midthjell, T. Moum, T. Sorensen, and K. Tambs. 1995. 'Diabetes mellitus and psychological well-being. Results of the Nord-Trondelag health survey', *Scand J Soc Med*, 23: 179-88.
- Naqvi, S. Y., J. Klein, T. Saha, D. J. McCormick, and S. Goldberg. 2017. 'Comparison of Percutaneous Coronary Intervention Versus Coronary Artery Bypass Grafting for Unprotected Left Main Coronary Artery Disease', *Am J Cardiol*, 119: 520-27.
- Nelson, J. C., and D. S. Charney. 1981. 'The symptoms of major depressive illness', *Am J Psychiatry*, 138: 1-13.
- Nemeroff, C. B., and P. J. Goldschmidt-Clermont. 2012. 'Heartache and heartbreak--the link between depression and cardiovascular disease', *Nat Rev Cardiol*, 9: 526-39.
- Nicholson, A., H. Kuper, and H. Hemingway. 2006. 'Depression as an aetiologic and prognostic factor in coronary heart disease: a meta-analysis of 6362 events among 146 538 participants in 54 observational studies', *Eur Heart J*, 27: 2763-74.
- Norton, S., T. Cosco, F. Doyle, J. Done, and A. Sacker. 2013. 'The Hospital Anxiety and Depression Scale: a meta confirmatory factor analysis', *J Psychosom Res*, 74: 74-81.

- Oezkur, M., M. Wagner, D. Weismann, J. H. Krannich, C. Schimmer, C. Riegler, V. Rucker, R. Leyh, and P. U. Heuschmann. 2015. 'Chronic hyperglycemia is associated with acute kidney injury in patients undergoing CABG surgery--a cohort study', *BMC Cardiovasc Disord*, 15: 41.
- Ostir, G. V., K. S. Markides, S. A. Black, and J. S. Goodwin. 2000. 'Emotional well-being predicts subsequent functional independence and survival', *J Am Geriatr Soc*, 48: 473-8.
- Otte, C., S. M. Gold, B. W. Penninx, C. M. Pariante, A. Etkin, M. Fava, D. C. Mohr, and A. F. Schatzberg. 2016. 'Major depressive disorder', *Nat Rev Dis Primers*, 2: 16065.
- Otte, C., C. R. Marmar, S. S. Pipkin, R. Moos, W. S. Browner, and M. A. Whooley. 2004. 'Depression and 24-hour urinary cortisol in medical outpatients with coronary heart disease: The Heart and Soul Study', *Biol Psychiatry*, 56: 241-7.
- Otte, C., T. C. Neylan, S. S. Pipkin, W. S. Browner, and M. A. Whooley. 2005. 'Depressive symptoms and 24-hour urinary norepinephrine excretion levels in patients with coronary disease: findings from the Heart and Soul Study', *Am J Psychiatry*, 162: 2139-45.
- Oxlad, M., J. Stubberfield, R. Stuklis, J. Edwards, and T. D. Wade. 2006. 'Psychological risk factors for cardiac-related hospital readmission within 6 months of coronary artery bypass graft surgery', *J Psychosom Res*, 61: 775-81.
- Palinkas, L. A., E. Barrett-Connor, and D. L. Wingard. 1991. 'Type 2 diabetes and depressive symptoms in older adults: a population-based study', *Diabet Med*, 8: 532-9.
- Palta, P., S. H. Golden, J. A. Teresi, W. Palmas, P. Trief, R. S. Weinstock, S. Shea, J. J. Manly, and J. A. Luchsinger. 2014. 'Depression is not associated with diabetes control in minority elderly', *J Diabetes Complications*, 28: 798-804.
- Papelbaum, M., H. M. Lemos, M. Duchesne, R. Kupfer, R. O. Moreira, and W. F. Coutinho. 2010. 'The association between quality of life, depressive symptoms and glycemic control in a group of type 2 diabetes patients', *Diabetes Res Clin Pract*, 89: 227-30.
- Papelbaum, M., R. O. Moreira, W. Coutinho, R. Kupfer, L. Zagury, S. Freitas, and J. C. Appolinario. 2011. 'Depression, glycemic control and type 2 diabetes', *Diabetol Metab Syndr*, 3: 26.
- Pariante, C. M., and S. L. Lightman. 2008. 'The HPA axis in major depression: classical theories and new developments', *Trends Neurosci*, 31: 464-8.

- Penninx, B. W., Y. Milaneschi, F. Lamers, and N. Vogelzangs. 2013. 'Understanding the somatic consequences of depression: biological mechanisms and the role of depression symptom profile', *BMC Med*, 11: 129.
- Perski, A., E. Feleke, G. Anderson, B. A. Samad, H. Westerlund, C. G. Ericsson, and N. Rehnqvist. 1998. 'Emotional distress before coronary bypass grafting limits the benefits of surgery', *Am Heart J*, 136: 510-7.
- Pikhart, H., J. A. Hubacek, R. Kubinova, A. Nicholson, A. Peasey, N. Capkova, R. Poledne, and M. Bobak. 2009. 'Depressive symptoms and levels of C-reactive protein: a population-based study', *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*, 44: 217-22.
- Pogosova, N., K. Kotseva, D. De Bacquer, R. von Kanel, D. De Smedt, J. Bruthans, M. Dolzhenko, and Euroaspire Investigators. 2017. 'Psychosocial risk factors in relation to other cardiovascular risk factors in coronary heart disease: Results from the EUROASPIRE IV survey. A registry from the European Society of Cardiology', *Eur J Prev Cardiol*: 2047487317711334.
- Pragani, M. A., K. P. Desai, D. Morrone, M. S. Sidhu, and W. E. Boden. 2017. 'The Role of Nitrates in the Management of Stable Ischemic Heart Disease: A Review of the Current Evidence and Guidelines', *Rev Cardiovasc Med*, 18: 14-20.
- Raedler, T. J. 2011. 'Inflammatory mechanisms in major depressive disorder', *Curr Opin Psychiatry*, 24: 519-25.
- Razzouk, L., F. Feit, and M. E. Farkouh. 2017. 'Revascularization for Advanced Coronary Artery Disease in Type 2 Diabetic Patients: Choosing Wisely Between PCI and Surgery', *Curr Cardiol Rep*, 19: 37.
- Riederer, P., J. Bartl, G. Laux, and E. Grunblatt. 2011. 'Diabetes type II: a risk factor for depression-Parkinson-Alzheimer?', *Neurotox Res*, 19: 253-65.
- Robert Koch-Institut (Herausgeber). 2015. "Gesundheit in Deutschland. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. ." Gemeinsam getragen von RKI und Destatis. RKI, Berlin. Unter: https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GesInDtld/GesInDtld_inhalt.html; [zuletzt abgerufen am 25.06.2017].
- Robert Koch-Institut (Herausgeber) 2014. "Daten und Fakten: Ergebnisse der Studie "Gesundheit in Deutschland aktuell 2012". Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes." In

- RKI, Berlin. <http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsB/GEDA12.pdf>; [zuletzt abgerufen am 25.06.2017].
- Rocha, V. Z., and P. Libby. 2009. 'Obesity, inflammation, and atherosclerosis', *Nat Rev Cardiol*, 6: 399-409.
- Roest, A. M., B. D. Thombs, S. L. Grace, D. E. Stewart, S. E. Abbey, and P. de Jonge. 2011. 'Somatic/affective symptoms, but not cognitive/affective symptoms, of depression after acute coronary syndrome are associated with 12-month all-cause mortality', *J Affect Disord*, 131: 158-63.
- Rollman, B. L., B. Herbeck Belnap, S. Mazumdar, P. R. Houck, F. He, R. J. Alvarez, H. C. Schulberg, C. F. Reynolds, 3rd, and D. M. McNamara. 2012. 'A positive 2-item Patient Health Questionnaire depression screen among hospitalized heart failure patients is associated with elevated 12-month mortality', *J Card Fail*, 18: 238-45.
- Rosedale, M., S. M. Strauss, C. Knight, and D. Malaspina. 2015. 'Awareness of Prediabetes and Diabetes among Persons with Clinical Depression', *Int J Endocrinol*, 2015: 839152.
- Rosmond, R. 2003. 'Stress induced disturbances of the HPA axis: a pathway to Type 2 diabetes?', *Med Sci Monit*, 9: RA35-9.
- Rosmond, R. 2005. 'Role of stress in the pathogenesis of the metabolic syndrome', *Psychoneuroendocrinology*, 30: 1-10.
- Rothenhausler, H. B., B. Grieser, G. Nollert, B. Reichart, G. Schelling, and H. P. Kapfhammer. 2005. 'Psychiatric and psychosocial outcome of cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: a prospective 12-month follow-up study', *Gen Hosp Psychiatry*, 27: 18-28.
- Rugulies, R. 2002. 'Depression as a predictor for coronary heart disease. a review and meta-analysis', *Am J Prev Med*, 23: 51-61.
- Rymaszewska, J., A. Kiejna, and T. Hadrys. 2003. 'Depression and anxiety in coronary artery bypass grafting patients', *Eur Psychiatry*, 18: 155-60.
- Sabatine, M. S., D. A. Morrow, K. A. Jablonski, M. M. Rice, J. W. Warnica, M. J. Domanski, J. Hsia, B. J. Gersh, N. Rifai, P. M. Ridker, M. A. Pfeffer, E. Braunwald, and Peace Investigators. 2007. 'Prognostic significance of the Centers for Disease Control/American Heart

- Association high-sensitivity C-reactive protein cut points for cardiovascular and other outcomes in patients with stable coronary artery disease', *Circulation*, 115: 1528-36.
- Salami, J. A., J. Valero-Elizondo, O. Ogunmoroti, E. S. Spatz, J. S. Rana, S. S. Virani, R. Blankstein, A. Younus, A. Arrieta, M. J. Blaha, E. Veledar, and K. Nasir. 2017. 'Association Between Modifiable Risk Factors and Pharmaceutical Expenditures Among Adults With Atherosclerotic Cardiovascular Disease in the United States: 2012-2013 Medical Expenditures Panel Survey', *J Am Heart Assoc*, 6.
- Sato, H., G. Carvalho, T. Sato, R. Lattermann, T. Matsukawa, and T. Schricker. 2010. 'The association of preoperative glycemic control, intraoperative insulin sensitivity, and outcomes after cardiac surgery', *J Clin Endocrinol Metab*, 95: 4338-44.
- Schins, A., D. Tulner, R. Lousberg, G. Kenis, J. Delanghe, H. J. Crijns, G. Grauls, F. Stassen, M. Maes, and A. Honig. 2005. 'Inflammatory markers in depressed post-myocardial infarction patients', *J Psychiatr Res*, 39: 137-44.
- Schmitt, A., A. Reimer, B. Kulzer, T. Haak, A. Gahr, and N. Hermanns. 2015. 'Negative association between depression and diabetes control only when accompanied by diabetes-specific distress', *J Behav Med*, 38: 556-64.
- Serebruany, V. L., A. H. Glassman, A. I. Malinin, D. C. Sane, M. S. Finkel, R. R. Krishnan, D. Atar, V. Lekht, and C. M. O'Connor. 2003. 'Enhanced platelet/endothelial activation in depressed patients with acute coronary syndromes: evidence from recent clinical trials', *Blood Coagul Fibrinolysis*, 14: 563-7.
- Silverman, M. N., and E. M. Sternberg. 2012. 'Glucocorticoid regulation of inflammation and its functional correlates: from HPA axis to glucocorticoid receptor dysfunction', *Ann N Y Acad Sci*, 1261: 55-63.
- Skilton, M. R., P. Moulin, J. L. Terra, and F. Bonnet. 2007. 'Associations between anxiety, depression, and the metabolic syndrome', *Biol Psychiatry*, 62: 1251-7.
- Snaith, R. P., and A. S. Zigmond. 1986. 'The hospital anxiety and depression scale', *Br Med J (Clin Res Ed)*, 292: 344.
- Stafford, L., and M. Berk. 2011. 'The use of statins after a cardiac intervention is associated with reduced risk of subsequent depression: proof of concept for the inflammatory and oxidative hypotheses of depression?', *J Clin Psychiatry*, 72: 1229-35.

- Stafford, L., M. Berk, and H. J. Jackson. 2007. 'Validity of the Hospital Anxiety and Depression Scale and Patient Health Questionnaire-9 to screen for depression in patients with coronary artery disease', *Gen Hosp Psychiatry*, 29: 417-24.
- Sullivan, M. D., A. Z. LaCroix, J. A. Spertus, J. Hecht, and J. Russo. 2003. 'Depression predicts revascularization procedures for 5 years after coronary angiography', *Psychosom Med*, 65: 229-36.
- Surtees, P. G., N. W. Wainwright, R. N. Luben, N. J. Wareham, S. A. Bingham, and K. T. Khaw. 2008. 'Depression and ischemic heart disease mortality: evidence from the EPIC-Norfolk United Kingdom prospective cohort study', *Am J Psychiatry*, 165: 515-23.
- Talbot, F., and A. Nouwen. 2000. 'A review of the relationship between depression and diabetes in adults: is there a link?', *Diabetes Care*, 23: 1556-62.
- Tennyson, C., R. Lee, and R. Attia. 2013. 'Is there a role for HbA1c in predicting mortality and morbidity outcomes after coronary artery bypass graft surgery?', *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 17: 1000-8.
- Thombs, B. D., R. C. Ziegelstein, and M. A. Whooley. 2008. 'Optimizing detection of major depression among patients with coronary artery disease using the patient health questionnaire: data from the heart and soul study', *J Gen Intern Med*, 23: 2014-7.
- Thorndike, A. N., S. Regan, K. McKool, R. C. Pasternak, S. Swartz, N. Torres-Finnerty, and N. A. Rigotti. 2008. 'Depressive symptoms and smoking cessation after hospitalization for cardiovascular disease', *Arch Intern Med*, 168: 186-91.
- Toker, S., A. Shirom, and S. Melamed. 2008. 'Depression and the metabolic syndrome: gender-dependent associations', *Depress Anxiety*, 25: 661-9.
- Tully, P. J., and R. A. Baker. 2012. 'Depression, anxiety, and cardiac morbidity outcomes after coronary artery bypass surgery: a contemporary and practical review', *J Geriatr Cardiol*, 9: 197-208.
- Tully, P. J., T. Cardinal, J. S. Bennetts, and R. A. Baker. 2012. 'Selective serotonin reuptake inhibitors, venlafaxine and duloxetine are associated with in hospital morbidity but not bleeding or late mortality after coronary artery bypass graft surgery', *Heart Lung Circ*, 21: 206-14.

- Tully, P. J., S. S. Pedersen, H. R. Winefield, R. A. Baker, D. A. Turnbull, and J. Denollet. 2011. 'Cardiac morbidity risk and depression and anxiety: a disorder, symptom and trait analysis among cardiac surgery patients', *Psychol Health Med*, 16: 333-45.
- Tully, P. J., H. R. Winefield, R. A. Baker, J. Denollet, S. S. Pedersen, G. A. Wittert, and D. A. Turnbull. 2015. 'Depression, anxiety and major adverse cardiovascular and cerebrovascular events in patients following coronary artery bypass graft surgery: a five year longitudinal cohort study', *Biopsychosoc Med*, 9: 14.
- Tusek-Bunc, K., and D. Petek. 2016. 'Comorbidities and characteristics of coronary heart disease patients: their impact on health-related quality of life', *Health Qual Life Outcomes*, 14: 159.
- van Bastelaar, K. M., F. Pouwer, P. H. Geelhoed-Duijvestijn, C. J. Tack, E. Bazelmans, A. T. Beekman, R. J. Heine, and F. J. Snoek. 2010. 'Diabetes-specific emotional distress mediates the association between depressive symptoms and glycaemic control in Type 1 and Type 2 diabetes', *Diabet Med*, 27: 798-803.
- Van der Kooy, K., H. van Hout, H. Marwijk, H. Marten, C. Stehouwer, and A. Beekman. 2007. 'Depression and the risk for cardiovascular diseases: systematic review and meta analysis', *Int J Geriatr Psychiatry*, 22: 613-26.
- Vanhala, M., J. Jokelainen, S. Keinanen-Kiukaanniemi, E. Kumpusalo, and H. Koponen. 2009. 'Depressive symptoms predispose females to metabolic syndrome: a 7-year follow-up study', *Acta Psychiatr Scand*, 119: 137-42.
- Vogelzangs, N., A. T. Beekman, I. G. Boelhouwer, S. Bandinelli, Y. Milaneschi, L. Ferrucci, and B. W. Penninx. 2011. 'Metabolic depression: a chronic depressive subtype? Findings from the InCHIANTI study of older persons', *J Clin Psychiatry*, 72: 598-604.
- Vogelzangs, N., A. T. Beekman, M. G. Dik, M. A. Bremmer, H. C. Comijs, W. J. Hoogendijk, D. J. Deeg, and B. W. Penninx. 2009. 'Late-life depression, cortisol, and the metabolic syndrome', *Am J Geriatr Psychiatry*, 17: 716-21.
- Vogelzangs, N., A. T. Beekman, Y. Milaneschi, S. Bandinelli, L. Ferrucci, and B. W. Penninx. 2010. 'Urinary cortisol and six-year risk of all-cause and cardiovascular mortality', *J Clin Endocrinol Metab*, 95: 4959-64.
- Vogelzangs, N., S. B. Kritchevsky, A. T. Beekman, G. A. Brenes, A. B. Newman, S. Satterfield, K. Yaffe, T. B. Harris, B. W. Penninx, and Health A. B. C. Study. 2010. 'Obesity and onset of

- significant depressive symptoms: results from a prospective community-based cohort study of older men and women', *J Clin Psychiatry*, 71: 391-9.
- Vogelzangs, N., K. Suthers, L. Ferrucci, E. M. Simonsick, A. Ble, M. Schrage, S. Bandinelli, F. Lauretani, S. V. Giannelli, and B. W. Penninx. 2007. 'Hypercortisolemic depression is associated with the metabolic syndrome in late-life', *Psychoneuroendocrinology*, 32: 151-9.
- Weber-Hamann, B., D. Kopf, F. Lederbogen, M. Gilles, I. Heuser, M. Colla, and M. Deuschle. 2005. 'Activity of the hypothalamus-pituitary-adrenal system and oral glucose tolerance in depressed patients', *Neuroendocrinology*, 81: 200-4.
- Wellenius, G. A., K. J. Mukamal, A. Kulshreshtha, S. Asonganyi, and M. A. Mittleman. 2008. 'Depressive symptoms and the risk of atherosclerotic progression among patients with coronary artery bypass grafts', *Circulation*, 117: 2313-9.
- Werremeyer, A., B. Maack, M. A. Strand, M. Barnacle, and N. Petry. 2016. 'Disease Control Among Patients With Diabetes and Severe Depressive Symptoms', *J Prim Care Community Health*, 7: 130-4.
- Whooley, M. A., C. M. Caska, B. E. Hendrickson, M. A. Rourke, J. Ho, and S. Ali. 2007. 'Depression and inflammation in patients with coronary heart disease: findings from the Heart and Soul Study', *Biol Psychiatry*, 62: 314-20.
- Whooley, M. A., P. de Jonge, E. Vittinghoff, C. Otte, R. Moos, R. M. Carney, S. Ali, S. Dowray, B. Na, M. D. Feldman, N. B. Schiller, and W. S. Browner. 2008. 'Depressive symptoms, health behaviors, and risk of cardiovascular events in patients with coronary heart disease', *JAMA*, 300: 2379-88.
- Wilder Schaaf, K. P., L. K. Artman, M. A. Peberdy, W. C. Walker, J. P. Ornato, M. R. Gossip, J. S. Kreutzer, and Arctic Investigators Virginia Commonwealth University. 2013. 'Anxiety, depression, and PTSD following cardiac arrest: a systematic review of the literature', *Resuscitation*, 84: 873-7.
- Wium-Andersen, M. K., D. D. Orsted, S. F. Nielsen, and B. G. Nordestgaard. 2013. 'Elevated C-reactive protein levels, psychological distress, and depression in 73, 131 individuals', *JAMA Psychiatry*, 70: 176-84.

- Wulsin, L. R., and B. M. Singal. 2003. 'Do depressive symptoms increase the risk for the onset of coronary disease? A systematic quantitative review', *Psychosom Med*, 65: 201-10.
- Yilmaz, S., M. S. Kuyumcu, A. Kuyumcu, and S. Aydogdu. 2015. 'Glucose levels may predict depression in patients with cardiovascular diseases', *Angiology*, 66: 491-2.
- Zhang, Y., L. Liu, Y. L. Peng, Y. Z. Liu, T. Y. Wu, X. L. Shen, J. R. Zhou, D. Y. Sun, A. J. Huang, X. Wang, Y. X. Wang, and C. L. Jiang. 2014. 'Involvement of inflammasome activation in lipopolysaccharide-induced mice depressive-like behaviors', *CNS Neurosci Ther*, 20: 119-24.
- Zigmond, A. S., and R. P. Snaith. 1983. 'The hospital anxiety and depression scale', *Acta Psychiatr Scand*, 67: 361-70.

7 Verzeichnis der Tabellen und Abbildungen

7.1 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	Durch Arbeitsunfähigkeit oder Behinderung beeinträchtigte Lebensjahre (disability-adjusted life-years, DALYs) weltweit von 1990 bis 2020.....	1
Tabelle 2	Ausschnitt aus den Top 10 der Todesursachen, der verlorenen Lebensjahre durch vorzeitigen Tod, der Lebensjahre mit Behinderung (years lived with disability, YLDs) und der durch Arbeitsunfähigkeit oder Behinderung beeinträchtigten Lebensjahre (disability-adjusted life-years, DALYs) in den USA 2010.....	2
Tabelle 3	Präoperative Patientenmerkmale, PHQ-2	28
Tabelle 4	Präoperative Patientenmerkmale, HADS-D	30
Tabelle 5	Perioperative Patientenmerkmale und Komplikationen, PHQ-2	36
Tabelle 6	Perioperative Patientenmerkmale und Komplikationen, HADS-D	38
Tabelle 7	Ergebnisse des PHQ-2 und der HADS-D im Vergleich	40
Tabelle 8	Peri- und postoperative Komplikationen, Items des PHQ-2	47
Tabelle 9	Determinanten postoperativen Schocks gesamt (logistische Regressionsanalyse).....	50
Tabelle 10	Determinanten postoperativer Minor Complications (logistische Regressionsanalyse).....	52
Tabelle 11	Determinanten postoperativer Major Complications (logistische Regressionsanalyse).....	54

7.2 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1	Verteilung der Eingriffsarten im untersuchten Patientenkollektiv	34
Abbildung 2	Boxplot. HbA1c-Werte in den HADS-D Gruppen	41
Abbildung 3	Boxplot. HbA1c-Werte in den PHQ-2 Gruppen unter Ausschluss der Notfallpatienten (n=259).....	43
Abbildung 4	Boxplot. Werte für CRP in den HADS-D Gruppen.....	45
Abbildung 5	Boxplot. Werte für CRP in den PHQ-2 Gruppen	46

Abbildung 6	Peri- und postoperative Komplikationen in Abhängigkeit von HADS-D und PHQ-2, Schock	48
Abbildung 7	Peri- und postoperative Komplikationen in Abhängigkeit von HADS-D und PHQ-2, Major Complications	48
Abbildung 8	Peri- und postoperative Komplikationen in Abhängigkeit von HADS-D und PHQ-2, Minor Complications	49

Danksagung

Mit der Fertigstellung dieser Arbeit möchte ich an dieser Stelle meinen herzlichen Dank all den Personen aussprechen, die zur Entstehung dieser Arbeit beigetragen und mich während dieses Prozesses unterstützt haben:

Ein besonderes Wort des Dankes gilt

Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Rainer G. Leyh, Direktor der Klinik für Thorax-, Herz- und Thorakale Gefäßchirurgie des Universitätsklinikums Würzburg, für die Möglichkeit, diese Dissertation zu erstellen, für die freundliche Überlassung des Themas, für die Übernahme des Erstreferats und für die konstruktive und hilfreiche Unterstützung,

Herrn Univ.-Prof. Dr. med. J. Deckert, Direktor der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie des Universitätsklinikums Würzburg, nicht nur für die Übernahme des Koreferats, sondern auch für seine beständige Unterstützung, Inspiration und Motivation in klinischer und wissenschaftlicher Hinsicht.

Besonderer Dank gilt auch Herrn Dr. med. Mehmet Özkur für die engagierte Betreuung und Begleitung während der gesamten Promotionsphase, den Freiraum, den er mir für die Fertigstellung der Arbeit ließ sowie seine konstruktiven Anmerkungen,
und

Herrn Dipl.-Psych. Dr. rer. medic. Jens-Holger Krannich für die Unterstützung bei der Konzeption und Datenaufbereitung.

Nicht zuletzt möchte ich meiner Familie danken – für ihr offenes Ohr, für den liebevollen Rückhalt und die verlässliche Unterstützung in jeder Lebenslage, ganz besonders meinen Eltern, die in jeglicher Hinsicht die Grundsteine für meinen Weg gelegt haben.