

Aus der Klinik und Poliklinik für Thorax-, Herz- und thorakale  
Gefäßchirurgie  
der Universität Würzburg  
Direktor: Professor Dr. med. Rainer Leyh

Perioperativer Verlauf bei kardiochirurgischen Patienten mit und  
ohne gesicherter Depression.  
Eine retrospektive Studie.

Inaugural – Dissertation

Zur Erlangung der Doktorwürde der

Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von

Paula Sophia Juliane Engel

aus Berlin

Würzburg, Januar 2019

Referent: Prof. Dr. med. Christoph Schimmer

Korreferentin: Prof. Dr. med. Christiane Angermann

Dekan: Prof. Dr. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 06.06.2019

Die Promovendin ist Ärztin.

Meinen Eltern,  
Flavia, Janis und Levin.

## **Inhaltsverzeichnis**

### **Verzeichnis verwendeter Abkürzungen**

<b>1. Einleitung</b>	<b>1</b>
1.1 Die koronare Herzkrankheit	1
1.2 Komorbidität: Koronare Herzkrankheit und Depression	2
1.3 Manifeste Depression nach koronarchirurgischen Eingriffen	4
1.4 Studienhypothese	4
<b>2. Patienten und Methodik</b>	<b>5</b>
2.1 Patienten	5
2.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien	5
2.1.2 Primäre und sekundäre Endpunkte	6
2.2 Datenerhebung und Datenverarbeitung	6
2.2.1 Präoperative Parameter	9
2.2.2 Komorbiditäten	9
2.2.3 Psychiatrische Erkrankung	14
2.2.4 Medikation	15
2.2.5 Intraoperative Parameter	15
2.2.6 Outcome	16
2.3 Statistik	18
<b>3. Ergebnisse</b>	<b>18</b>
3.1 Deskriptive Statistik und induktive univariate Analyse	18
3.1.1 Demographische Daten	18
3.1.2 Komorbiditäten	20
3.1.3 Depressive Episode	22
3.1.4 Kardiovaskuläre Medikation	23
3.1.5 Antidepressive Medikation	24
3.1.6 Art der Operation	26
3.1.7 OP-Zeiten	27
3.1.8 Postoperatives Outcome	29
3.2 Subgruppenanalyse	31
3.3 Multivariate Analyse	42
<b>4. Diskussion</b>	<b>45</b>
4.1 Diskussion primärer und sekundärer Endpunkte	45
4.1.1 Postoperative Mortalität	45
4.1.2 Postoperative Morbidität	49
4.2 Diskussion präoperativer Parameter	57
4.4 Limitationen	63
<b>5. Zusammenfassung</b>	<b>64</b>
<b>6. Literaturverzeichnis</b>	<b>66</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b>	<b>73</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b>	<b>74</b>
<b>Danksagung</b>	
<b>Lebenslauf</b>	

## Verzeichnis verwendeter Abkürzungen

ACE	Angiotension-Converting-Enzym
ACVB	Aorto-Coronarer-Venen-Bypass
AP	Angina Pectoris
BDI	Beck-Depressions-Inventar
BMI	Body-Mass-Index
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disorder
CES-D	Center for Epidemiological Studies Depression Scale
CRP	C-reaktives Protein
CSE	Cholesterin-Synthese-Enzym
DASS	Depression Anxiety Stress Scale
DSMI-IV	Diagnostiv and Statistical Manual for Mental Disorders, 4. Ausgabe
DSWI	Deep Sternal Wound Infection
EDV	Enddiastolisches Volumen
EF	Ejektionsfraktion
HADS	Hospital Anxiety and Depression Scale
HDL	High Density Lipoprotein
HWI	Warnwegsinfektion
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health-Problems, 10. Ausgabe
ITS	Intensiv Station
KHK	Koronare Herzkrankheit
LDL	Low-Density Lipoprotein
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MAO	Monoaminoxidase
NKCC	Natural Killer Cell Cytotoxicity
NSTEMI	Non-ST-elevation myocardial infarction
NYHA	New Year Heart Classification
OP	Operation
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PCI/PTCI	Percutaneous coronary intervention/ Perkutane transluminale koronare Angioplastik
SSRI	Selektive Serotonin Reuptake Inhibitoren
STEMI	ST-elevation myocardial infarction
SV	Schlagvolumen
WHO	World-Health-Organisation
ZVK	Zentraler Venenkatheter

# 1. Einleitung

## 1.1 Die koronare Herzkrankheit

Erkrankungen des Herzkreislaufsystems stellen die häufigste Todesursache der westlichen Industrienationen dar. Knapp die Hälfte dieser Todesfälle resultiert aus den Folgen der koronaren Herzkrankheit (KHK) [1]. Bei dieser handelt es sich um die Manifestation der generalisierten Gefäßerkrankung Arteriosklerose in den Herzkranzgefäßen. Die bekannten Risikofaktoren eine KHK zu entwickeln sind in der heutigen Gesellschaft weit verbreitet: Rauchen, Übergewicht, Bluthochdruck, Fettstoffwechselerkrankungen, Diabetes mellitus Typ II, Bewegungsmangel und psychosoziale Stressfaktoren wirken nicht nur additiv, sondern potenzieren sich gegenseitig [2]. In den Koronararterien kommt es im Rahmen der arteriosklerotischen Grunderkrankung durch Bildung von sogenannten Plaques, verursacht durch mechanische Endothelwandschädigungen, Entzündungsreaktionen in den Arterien und Lipid- und Cholesterinablagerung im subendothelialen Raum zu einer progressiven Verengung des Gefäßdurchmessers, der sogenannten Koronarstenose. Die Verengung proximal gelegener Gefäßabschnitte resultiert in einer verminderten Durchblutung und damit einhergehender mangelhafter Sauerstoffversorgung, was bei fortschreitender Erkrankung zur Ischämie des Myokards führt [3]. Dieses Missverhältnis zwischen Sauerstoffbedarf und Versorgung mit arteriell-gesättigtem Blut des Gewebes wird als Koronarinsuffizienz bezeichnet. Das klassische Leitsymptom der KHK ist die Angina Pectoris, ein retrosternaler Brustschmerz, der bei Belastung, oder bei hochgradigen Stenosen bereits in Ruhe, ausgelöst wird. Durch Ruptur eines Plaques kann bei vollständiger Verlegung eines Gefäßes ein ischämischer Infarkt mit konsekutiver Gewebsnekrose des betreffenden Myokardareals verursacht werden. Die ähnliche Klinik von instabiler Angina Pectoris, d.h. neu aufgetretener oder in seiner Qualität veränderter Angina Pectoris, oder akuten Myokardinfarkts werden unter dem Begriff Akutes Koronarsyndrom zusammengefasst [4].

Die Therapie der KHK basiert auf drei Grundprinzipien, die nicht einzeln für sich betrachtet werden dürfen, sondern sich vielmehr gegenseitig ergänzen. Dazu zählt auf

der einen Seite die konservative Therapie, die sich entsprechend den aktuellen Leitlinien aus Nitraten, Angiotensin-Converting-Enzym (ACE)-Hemmern, Angiotensin-Rezeptor-Blockern, Beta-Rezeptor-Blockern, Calciumantagonisten und Cholesterin-Synthese-Enzym (CSE)-Hemmern zusammensetzt. Der konservativen Therapie kann je nach Ausprägungsgrad der Erkrankung gegebenenfalls durch invasive oder operative myokardrevaskularisierende Techniken ergänzt werden [5]. Während symptomatische Eingefäßerkrankungen zumeist mit einer perkutanen koronaren Intervention (PCI) versorgt werden können, wird bei Mehrgefäßerkrankungen oder Beteiligung des proximalen linkskoronaren Hauptstammes die Indikation zur Bypass-Operation gestellt [6]. Bei der Bypass-Operation wird mit einem körpereigenen Gefäß die Koronarstenose überbrückt und somit eine Revaskularisation des Herzmuskels ermöglicht. Der Eingriff kann am stillgelegten Herzen mit Hilfe der Herz-Lungen-Maschine oder in seltenen Fällen am schlagenden Herzen durchgeführt werden.

## **1.2 Komorbidität: Koronare Herzkrankheit und Depression**

Während die gängigen, oben genannten Risikofaktoren für die Entwicklung einer KHK in den letzten Jahrzehnten gut untersucht und erforscht wurden [7, 8], häuften sich in jüngster Zeit die Hinweise, dass ein möglicher weiterer wichtiger Faktor nicht zu verachtende Auswirkungen auf Mortalität und Morbidität der KHK haben und von entscheidendem Einfluss sein könnte: die Depression [9, 10].

Dass ein enger Zusammenhang, im Sinne einer gehäuften Komorbidität zwischen der KHK und dem Vorliegen von depressiver Symptomatik besteht, konnte inzwischen in zahlreichen Studien nachgewiesen werden [11, 12]. Weitere Untersuchungen ergaben, dass bei bestehender Depression koronare Herzerkrankungen nicht nur gehäuft auftraten, sondern auch mit einer schlechteren Prognose und einer erhöhten Mortalität einhergingen. Zudem konnte ein zweifach erhöhtes Mortalitätsrisiko nach ACS gezeigt werden [13, 14, 15].

Depressionen gehören zum Formenkreis der affektiven Störungen und zählen zu den weltweit häufigsten psychischen Störungen. Man unterscheidet formell zwischen dem

Auftreten einer einmaligen depressiven Episode und der chronifizierten Form, der rezidivierenden depressiven Störung. Das Erstmanifestationsalter liegt zumeist vor dem 31. Lebensjahr. Frauen sind doppelt so häufig betroffen wie Männer. Depressionen treten familiär gehäuft auf [15].

Man geht heutzutage von einer multifaktoriellen Genese aus, bei der zahlreiche genetische, neurobiologische und psychosoziale Faktoren eine Rolle spielen. Klinisch äußert sich eine Depression durch psychische als auch somatische Symptome wie gedrückte, depressive Stimmung, Interessensverlust, Freudlosigkeit, Antriebsmangel, Ermüdbarkeit, verminderte Konzentration und Aufmerksamkeit, negative und pessimistische Zukunftsperspektiven, Schlafstörungen und Gewichtszunahme. Die Therapie der Depression besteht je nach Schweregrad aus aktiv-abwartender Begleitung („watchful waiting“), medikamentöser Intervention, psychotherapeutischer Behandlung oder Kombinationstherapie. In der medikamentösen Therapie kommen Selektive-Monoamin-Wiederaufnahme-Hemmer, Tri- und Tetrazyklische Antidepressiva, Hemmer der Monoaminoxidase und Melatoninanaloga zum Einsatz [16]. Die in der Diagnostik meist verwendeten Selbstbeurteilungsverfahren sind der Becks-Depression-Inventar nach Beck et al. [17] (dt. Überarbeitung von Hauptzinger et al. [18]) und der Patient Health Questionnaire nach Spitzer et al. [19] (dt. Übersetzung von Löwe et al. 2002 [20]). Als Fremdbeurteilungsverfahren hat sich die Hamilton-Depressionsskala nach Hamilton 2005 [21] etabliert.

Die Lebenszeitprävalenz von Depressionen in der Allgemeinbevölkerung liegt bei 16-20% [22, 23]. Auffällig ist, dass Patienten, die an einer KHK leiden, annähernd doppelt so häufig depressive Symptome zeigen [14, 24]. Betrachtet man physiologische und biologische Aspekte, die sich im Rahmen einer Depression manifestieren, wird das Ausmaß des Einflusses der Depression als negativer Prädiktor für die Manifestation und Progression einer KHK deutlich: Psychologischer Stress, wie er bei depressiven Patienten ausgelöst wird, kann ursächlich sein für eine Dysregulierung des sympathischen Nervensystems und der Hypophysen-Hypothalamus-Achse. Dies hat negative Auswirkungen auf Blutdruckregulierung, Plättchenaktivierung, endotheliale Dysfunktion und Vasokonstriktion, was wiederum die Entwicklung einer KHK begünstigt [10]. Des Weiteren können eine erhöhte Insulinresistenz, viszerale Adipositas und Fettstoffwechselstörungen negative Auswirkungen auf die klassischen



Risikofaktoren einer KHK haben. Auch das häufig dysfunktionale Verhalten, das depressive Patienten zeigen, in Form von Non-Compliance, Nikotinabusus, Diätfehler und Bewegungsmangel ist ein negativer Risikoprädiktor für die Progression einer KHK [15]. Neuere Studien gehen inzwischen von Depression als eigenem, unabhängigen Risikofaktor, für die Entwicklung einer KHK, aus [10, 25].

### **1.3 Manifeste Depression nach koronarchirurgischen Eingriffen**

Im Zusammenhang mit koronarchirurgischen Eingriffen werden gehäuft postoperativ depressive Symptome bis hin zu klinisch manifesten Depressionen beobachtet [26, 27, 28, 29, 30]. Das allgemeine Risiko, nach einer Bypass-Operation zu versterben, liegt innerhalb der ersten 30 Tage bei 3-8% [31] und innerhalb des ersten Jahres bei 2%. Die 10-Jahre-Überlebensrate beträgt 80%. Das Mortalitätsrisiko steigt mit Alter und Komorbidität der Patienten [4].

Ein evidenter Zusammenhang zwischen Depression und KHK bzw. Depression nach herzchirurgischen Eingriffen fordert einen detaillierten Vergleich der Mortalität und Morbidität von depressiven Patienten, im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung nach herzchirurgischen Eingriffen.

### **1.4 Studienhypothese**

Gegenstand der vorliegenden Arbeit ist die Analyse der Auswirkung einer präoperativ diagnostizierten Depression auf das postoperative Outcome nach herzchirurgischen Operationen.

Postuliert wird ein negativer Einfluss der Depression auf Mortalität, Komplikationen und Rehospitalisierungsrate im peri- und postoperativen Verlauf.

## **2. Patienten und Methodik**

### **2.1 Patienten**

Die Klinik für Thorax-, Herz- und thorakale Gefäßchirurgie des Universitätsklinikum Würzburg führt seit 2003 eine digitale Arztbriefablage. Mit Hilfe der Suchbegriffe „Depression“ und „depressive Episode“ wurden aus dieser Ablage alle Patienten ausgewählt, die im Zeitraum vom 1. Januar 2008 bis einschließlich März 2013 am Herzen oder der Aorta thoracica operiert wurden. Insgesamt konnte für die Beobachtungsgruppe die Daten von 147 Patienten ausgewertet werden. Konsekutiv zu den Patienten der Beobachtungsgruppe wurden die Daten von 147 Patienten ohne Depression in einer Vergleichsgruppe erfasst und der Beobachtungsgruppe gegenübergestellt. Die Patienten der Vergleichsgruppe entsprachen den Patienten mit klinisch diagnostizierter Depression in den Kriterien Geschlecht, Alter (+/-5 Jahre), BMI (+/- 3) und Art der Operation und wurden ebenfalls im Beobachtungszeitraum operiert.

Im Folgenden wird die Gruppe der Patienten mit Depression als Beobachtungsgruppe und die Gruppe ohne Depression als Vergleichsgruppe bezeichnet.

#### **2.1.1. Ein- und Ausschlusskriterien**

In die Studie eingeschlossen wurden Patienten, die folgenden Kriterien entsprachen:

1. Operationszeitraum: 1/2008 bis 03/2013
2. Herzoperation (einzeln oder kombiniert):
  - a. Aorto-Koronarer-Venen-Bypass (ACVB-Operation)
  - b. Aortenklappenoperation
  - c. Mitralklappenoperation
  - d. Operation an der Aorta thoracica
  - e. Andere, nicht näher bezeichnete Herz-OP
3. Präoperativ nach ICD-10 diagnostizierte und in der digitalen Arztbriefablage dokumentierte leichte, mittelgradige, schwere oder sonstige depressive Episode.

Es wurden keine Ausschlusskriterien definiert.

### **2.1.2 Primäre und sekundäre Endpunkte**

Als primärer Endpunkt dieser Arbeit wurde die postoperative 30-Tages-Mortalität definiert. Als sekundäre Endpunkte wurden postoperative Komplikationen kardiologischer, pulmonaler, neurologischer/psychologischer, gastrointestinaler, infektiologischer, nephrologischer und revisionschirurgischer Art, die postoperative Beatmungszeit, Aufenthaltsdauer auf Intensivstation, sowie die stationäre Aufenthaltsdauer und die Rehospitalisationsrate festgelegt (für genauere Erläuterung siehe 2.2.6 Outcome).

## **2.2 Datenerhebung und Datenverarbeitung**

Mithilfe eines standardisierten Erhebungsbogens (Abb. 1) wurden einheitliche Patientendaten systematisch ermittelt, die es ermöglichten einen Überblick über den präoperativen Status der Patienten mit Hinblick auf Risikofaktoren und Komorbiditäten der KHK, kardiovaskuläre Medikation, intra- und perioperativer Parameter, als auch postoperativer Verlaufparameter während des Klinikaufenthaltes und nach Entlassung zu erheben. Der Erhebungsbogen der Beobachtungsgruppe (Abb. 2) wurde zusätzlich um Dokumentationsparameter bezüglich des Schweregrades der Depression, als auch der antidepressiven Medikation erweitert (siehe hier 2.2.3 Psychiatrische Erkrankung und 2.2.4 Medikation).

Alle Daten entstammten aus den elektronisch vorliegenden Patientenakten, den Protokollen der Herz-Lungen-Maschinen, Anästhesie und Intensivstation, der digitalen Arztbriefablage und OP-Dokumentation des Krankenhausinformationssystems der Firma SAP (SAP IS-H und i.s.h.med von Siemens Medical Solutions GSD GmbH). In einigen Fällen konnte das Fehlen von Daten in der digitalen Arztbriefablage durch die Recherche in Papierakten ergänzt werden.

Alle Daten wurden retrospektiv und anonymisiert erhoben, so dass die Identifikation der einzelnen Patienten nicht mehr möglich war und auf eine individuelle Patienteneinwilligung verzichtet werden konnte. Für die Datenerhebung wurden zunächst alle Parameter in Word-Dokumente eingegeben und danach verschlüsselt in Excel-Tabellen übertragen.

## Erhebungsbogen

Name:

Fallnummer:

<b>Präoperative Parameter</b>	
Geschlecht	
Alter	
BMI	
Raucher	
Familiäre Belastung KHK	
<b>Komorbiditäten</b>	
Diabetes	
Hyperlipoproteinämie	
Arterielle Hypertonie	
Zerebrovaskuläre Erkrankungen	
Periphere Gefäßerkrankungen	
Erworbene Herzfehler	
Vorherige Bypässe	
Ein-, Zwei-, Dreigefäßerkrankungen	
Präoperativer Myokardinfarkt	
NYHA Klasse	
Linksventrikuläre Ejektionsfraktion	
<b>Medikation</b>	
<b>Kardio-vaskulär</b>	
Aspirin	
B-Blocker	
ACE-Hemmer	
Nitrate	
Statine	
Diuretika	
Antikoagulantien	
sonstige	
<b>Intraoperative Parameter</b>	
Art der OP	
OP Dauer	
Bypass Zeit	
Aortenabklemmzeit	
Aufenthaltsdauer Intensiv	
Beatmungszeit postoperativ	
Stationäre Aufenthaltsdauer	
<b>Outcome</b>	
Mortalität	
Komplikationen	
Rehospitalisation	

**Abbildung 1: Erhebungsbogen der Vergleichsgruppe**

Erhebungsbogen

Name:  
Fallnummer:

<b>Präoperative Parameter</b>	
Geschlecht	
Alter	
BMI	
Raucher	
Familiäre Belastung KHK	
<b>Komorbiditäten</b>	
Diabetes	
Hyperlipoproteinämie	
Arterielle Hypertonie	
Zerebrovaskuläre Erkrankungen	
Periphere Gefäßerkrankungen	
Erworbene Herzfehler	
Vorherige Bypässe	
Ein-, Zwei-, Dreigegefäßerkrankungen	
Präoperativer Myokardinfarkt	
NYHA Klasse	
Linksventrikuläre Ejektionsfraktion	
<b>Psychiatrische Erkrankung</b>	
Leicht depressive Episode	
Mittelgradige depressive Episode	
Schwere depressive Episode	
sonstige depressive Episode	
<b>Medikation</b>	
<b>Kardio-vaskulär</b>	
Aspirin	
B-Blocker	
ACE-Hemmer	
Nitrate	
Statine	
Diuretika	
Antikoagulantien	
sonstige	
<b>Psychopharmaka/Antidepressiva</b>	
Trizyklische Antidepressiva	
Alpha2-Antagonisten	
SSRI	
Benzodiazepine	
sonstige	
<b>Intraoperative Parameter</b>	
Art der OP	
OP Dauer	
Bypass Zeit	
Aortenabklemmzeit	
Aufenthaltsdauer Intensiv	
Beatmungszeit postoperativ	
Stationäre Aufenthaltsdauer	
<b>Outcome</b>	
Mortalität	
Komplikationen	
Rehospitalisation	

**Abbildung 2: Erhebungsbogen der Beobachtungsgruppe**

Eine genaue Definition der erhobenen und analysierten Daten liegt im Folgenden vor, dabei werden die Parameter in genau der Reihenfolge, wie sie im Erhebungsbogen aufgeführt wurden, dargestellt und besprochen.

### 2.2.1 Präoperative Parameter

- Geschlecht
- Alter
- BMI

$$\text{Body-Mass-Index} = \text{Körpergewicht (kg)} / \text{Körpergröße in Quadrat (m}^2\text{)}$$

**Tabelle 1: Stadieneinteilung des Body-Mass-Indexes. [32]**

Untergewic ht	Normalgewic ht	Übergewic ht	Adiposita s Grad I	Adiposita s Grad 2	Adiposita s Grad 3
<18,5	18,5-24,9	>/=25	30-34,9	35-39,9	>/=40

- Raucher: Als Raucher wurden die Patienten registriert, die zum Zeitpunkt der Operation Nikotin konsumierten. Patienten, die mehr als ein halbes Jahr vor der Operation aufgehört oder niemals geraucht hatten, wurden als Nichtraucher verzeichnet.
- Familiäre Disposition: Das Vorkommen von KHK beziehungsweise Myokardinfarkten bei erstgradigen weiblichen Familienangehörigen vor dem 65. und bei männlichen Familienangehörigen vor dem 55. Lebensjahr [33].

### 2.2.2 Komorbiditäten

- Diabetes mellitus Typ 2: Definiert durch eine erworbene Stoffwechselerkrankung mit chronischer Hyperglykämie, verursacht durch Insulinresistenz in den Körperzellen und verminderter Sekretion von Insulin in den Beta-Zellen des Pankreas. Häufig im Rahmen des metabolischen Syndroms

- (stammbetonte Adipositas, Dyslipoproteinämie, Hypertonie, Glukosetoleranzstörung), sowie in familiärer Häufung auftretend. Klinisch wird ein Typ 2 Diabetes anhand folgender Parameter diagnostiziert:
- Plasma-Glucose  $\geq 126\text{mg/dl}$  bzw.
  - Gelegenheitsblutzucker  $\geq 200\text{mg/dl}$  bzw.
  - Oraler Glukose-Toleranztest 2h-Wert  $\geq 200\text{mg/dl}$  [34]
- Fettstoffwechselerkrankungen: Heterogene Gruppe von Pathologien des Blutstoffwechsels, welche ebenfalls im Rahmen des metabolischen Syndroms auftreten und durch arterielle Ablagerung von Lipiden und Cholesterin maßgeblich zur Entstehung von Arteriosklerose beitragen. Häufig durch Ernährungs- und Lebensstilfaktoren beeinflusst. Klinisch diagnostiziert wird das Vorliegen einer Dyslipoproteinämie durch folgende klinische Parameter:
    - Gesamtcholesterin  $\geq 200\text{mg/dl}$
    - Triglyzeride  $\geq 200\text{mg/dl}$
    - LDL-Cholesterin  $\geq 160\text{mg/dl}$
    - HDL-Cholesterin  $\leq 40\text{mg/dl}$  (Männer) bzw.  $\leq 50\text{mg/dl}$  (Frauen) [35]
  - Arterielle Hypertonie: erhöhter Blutdruck für den es keine organische Ursache gibt. Es handelt sich dabei um eine polygene multifaktorielle Erkrankung, die durch ungünstige Lebensstil- und Ernährungsfaktoren verursacht wird und ebenfalls zum metabolischen Syndrom hinzugezählt wird. In der Klinik tragen folgende Parameter zur Diagnosestellung bei:
    - Arterieller Blutdruck systolisch  $\geq 140\text{mm Hg}$  und/oder diastolisch  $\geq 90\text{mm Hg}$  [32]
  - Zerebrovaskuläre Erkrankungen: Erkrankungen der hirnversorgenden Gefäße, unterschiedlicher Pathogenese. Diese werden unterteilt in:
    - Ischämische/hämorrhagische Infarkte der Hirngefäße
    - zerebrovaskuläre Gefäßmissbildungen
    - intrakranielle Aneurysmen
    - arteriovenöse Malformationen [36]
  - Periphere Gefäßerkrankung (periphere arterielle Verschlusskrankheit, pAVK): Periphere Manifestation der Artherosklerose in der Aorta, den Iliakal- und

Beinarterien, die sich in Ischämieschmerzen in der Unterextremität äußert und nach Fontaine klassifiziert wird [37].

Es wurde bei der Datenerhebung keine Differenzierung des Ausprägungsgrades vorgenommen.

- Erworbene Herzfehler: Verursacht durch unterschiedliche Pathomechanismen (degenerative Erscheinungen, Infektionen, kardiale Grunderkrankungen), die entweder zur einer Klappenverengung (Stenosen) oder einer Klappenundichtigkeit (Insuffizienz) führen:
  - Aortenklappenstenose: Klappenöffnungsfläche  $\leq 1,5\text{cm}^2$
  - Mitralklappenstenose: Klappenöffnungsfläche  $< 2,5\text{cm}^2$
  - Aortenklappeninsuffizienz: Regurgitationsfraktion  $\geq 20\%$  [38]
  - Mitralklappeninsuffizienz: Regurgitationsrate  $\geq 30\%$  [39]

Zur besseren Vergleichbarkeit wurde bei der Erhebung der Daten nur eine Unterteilung in Stenose und Insuffizienz gemacht.

- Zustand nach ACVB: Positive Anamnese für ACVB-Operationen. Dabei wurden keine zeitlichen Einschränkungen gesetzt.
- Koronare Herzerkrankung: Bei der Einteilung der KHK wird zwischen dem Befall eines oder mehrere Herzkranzgefäße oder ihrer Äste unterteilt [5].
- Präoperativer Myokardinfarkt: Es wurde erhoben, ob anamnestisch ein Infarkt ereignis stattgefunden hatte. Dabei wurde nicht unterschieden, ob es sich um einen Infarkt ohne ST-Streckenhebung (NSTEMI) oder mit ST-Streckenhebung (STEMI) handelte. Es wurde keine zeitlichen Einschränkungen gesetzt.
- NYHA-Klasse: Klassifikation der New-York-Heart-Association zur Einteilung des Grades der Herzinsuffizienz von I bis IV.



**Tabelle 2: NYHA-Klassifikation [5]**

0	Stumme Ischämie
I	AP bei schwerer körperlicher Belastung
II	Geringe Beeinträchtigung der normalen körperlichen Aktivität durch AP
III	Erhebliche Beeinträchtigung der normalen körperlichen Aktivität durch AP
IV	AP bei geringster körperlicher Belastung oder Ruheschmerzen

Konnte einem Patienten keine genaue NYHA-Klasse zugeordnet werden, sondern lag in den Patientenakten die Dokumentation „NYHA II-III“ vor, wurde dies gesondert vermerkt.

- Linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF): Maß zur Einschätzung der Pumpfunktion bei Herzinsuffizienz, zum Beispiel mithilfe der transthorakalen Echokardiographie.

$$EF = \frac{\text{Linksventrikuläres Schlagvolumen (SV)}}{\text{enddiastolisches Ventrikelvolumen (EDV)}} \times 100$$

**Tabelle 3: Einteilung der linksventrikulären Ejektions-Fraktion (LVEF)**

Pumpfunktion	Schlecht	Mittel	gut
EF	<30%	30-50%	>51%.

- COPD  
Kombination aus chronisch obstruktiver Bronchitis und Lungenemphysem, zumeist verursacht durch jahrelanges Zigarettenrauchen [40]. Die Stadien der Erkrankung werden nach der Nationalen Versorgungsleitlinie und den Richtlinien der Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease eingeteilt. Die Einteilung in GOLD-Stadien erfolgt nach spirometrisch ermittelter Einsekundenkapazität bzw. Forced Expiratory Pressure in 1 Second (FEV1) (s. Tab. 4). Weiterhin ergänzt man seit 2017 die GOLD Stadien mit einer ABCD-Einteilung nach Häufigkeit der Exazerbationen und Ausmaß der Symptome (s. Tab. 5).

**Tabelle 4 Einteilung der Schweregrade der COPD nach GOLD**

Gold 1	FEV1 $\geq$ 80% des Sollwertes
Gold 2	FEV1 $<$ 80% und $\geq$ 50% des Sollwertes
Gold 3	FEV1 $<$ 50% und $\geq$ 30% des Sollwertes
Gold 4	FEV1 $<$ 30% des Sollwertes

**Tabelle 5 Einteilung der COPD in Gruppen**

Gruppe A	0-1 Exazerbation im letzten Jahr, nicht im Krankenhaus behandelt; wenige Symptome
Gruppe B	0-1 Exazerbation im letzten Jahr, nicht im Krankenhaus behandelt; mehr Symptome
Gruppe C	$\geq$ 2 Exazerbationen im letzten Jahren, im Krankenhaus behandelt; wenige Symptome
Gruppe D	$\geq$ 2 Exazerbationen im letzten Jahr o. $\geq$ 1 Exazerbation, im Krankenhaus behandelt; mehr Symptome

### 2.2.3 Psychiatrische Erkrankung

#### Depressive Episode

Zu den Diagnosekriterien nach ICD-10-Klassifikation zählen:

**Tabelle 6 zeigt Haupt- und Zusatzsymptome zur Diagnosestellung Depression**

Hauptsymptome	Zusatzsymptome
<ul style="list-style-type: none"><li>• Gedrückte, depressive Stimmung</li><li>• Interessensverlust und Freudlosigkeit</li><li>• Antriebsmangel und Ermüdbarkeit</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Verminderte Konzentration und Aufmerksamkeit</li><li>• Vermindertem Selbstwertgefühl und Selbstvertrauen</li><li>• Gefühle von Schuld und Wertlosigkeit</li><li>• Negative und Pessimistische Zukunftsperspektiven</li><li>• Suizidgedanken/-handlungen</li><li>• Schlafstörungen</li><li>• Gestörter Appetit</li></ul>

Zur Diagnosestellung müssen obligat zwei Hauptsymptome über einen Zeitraum von mindestens zwei Wochen bestehen. Die weitere Unterteilung in Schweregrade erfolgt nach Vorliegen von Zusatzsymptomen.

- Leichte depressive Episode: Vorliegen von zwei Zusatzsymptomen.
- Mittlere depressive Episode: Vorliegen von drei bis vier Zusatzsymptomen.
- Schwere depressive Episode: Es liegen alle Hauptsymptome und mindestens vier Zusatzsymptome vor.
- Sonstige depressive Episode:
  - Vorliegen einer atypischen Depression, definiert durch den Erhalt von Schwingungsfähigkeit und affektive Reaktionsfähigkeit. Appetit und Schlafbedürfnis sind gesteigert.
  - Eine larvierte bzw. maskierte Depression definiert sich durch eine vollständige Überlagerung psychischer Symptome durch typische somatische Symptome. Zusätzlich treten hierbei Beschwerden wie Kopf- und Rückenschmerzen, Schwindel, Herz-, Atem- und Magen-Darm-Beschwerden ohne organische Ursache auf [15, 41, 42].

#### **2.2.4 Medikation**

- **Kardiovaskulär:** Die Einnahme von Aspirin, Beta-Blockern, ACE-Hemmern, Nitraten, Diuretika und Antikoagulantien wurde einzeln vermerkt. Darüber hinausgehende antihypertensive und antiarrhythmische Medikamente wurden unter sonstige zusammengefasst.  
Es wurde nicht zwischen anti-tachykarder oder anti-bradykarder Medikation unterschieden.
- **Psychiatrisch:** Die Einnahme von Trizyklischen Antidepressiva, Alpha-2-Antagonisten, SSRIs und Benzodiazepinen wurde gesondert notiert. Weitere antidepressive Medikation wurde unter sonstige dokumentiert.

#### **2.2.5 Intraoperative Parameter**

- **Art der OP**
  - ACVB
  - Klappenchirurgie
  - Kombinationschirurgie
  - Aortenchirurgie
  - Andere
- **OP-Dauer:** Zeitraum zwischen „Schnitt“ und „letzter ärztlicher Handlung im OP“.
- **Bypass-Zeit:** Dauer des Zeitraumes, in dem die Herz-Lungen-Maschine an das Herz angeschlossen und aktiv ist.
- **Aortenabklemmzeit:** Zeitraum zwischen Abklemmen der Aorta ascendens vor Aktivierung der Herz-Lungen-Maschine und Wiederherstellung des Blutflusses (Ischämiezeit).
- **Aufenthaltsdauer Intensiv:** Dauer des routinemäßigen postoperativen Aufenthalts auf Intensivstation bis zur Verlegung auf Normalstation.
- **Postoperative Beatmungszeit:** Zeitspanne zwischen Ende der OP und Extubation.
- **Stationäre Aufenthaltsdauer:** Hospitalisierungszeitraum, inklusive des Aufenthaltes auf Intensivstation.

## 2.2.6 Outcome

- Mortalität: Es wurde unterschieden, ob intraoperativ oder postoperativ ein Exitus letalis stattgefunden hat. Als postoperativ wurde ein Todesfall während des stationären Aufenthalts definiert.
- Komplikationen
  - Kardiologisch: Rhythmusstörungen tachykarder oder bradykarder Genese, Schrittmacherabhängigkeit
  - Pulmonal: Reintubationspflichtigkeit
  - Gastrointestinal: Ileus
  - Neurologisch/Psychologisch:
    - Apoplexia cerebri:  
Definiert durch das plötzliche Einsetzen fokal-neurologischer Ausfälle mit einer Dauer von länger als 24h, verursacht durch Störungen der intrakraniellen Blutzirkulation (WHO) [43]. Unterteilt nach Genese hämorrhagischer und ischämischer Genese [44].  
In der vorliegenden Arbeit wurde nicht nach Genese unterschieden.
    - Postoperatives Delir:  
Nach DSM-IV Kriterien, definiert durch das Vorliegen von Störungen des Bewusstseins und der Aufmerksamkeit, Änderungen der Wahrnehmung (Gedächtnis, Orientierung, Sprache und Auffassung), akutem Beginn und fluktuierendem Verlauf, sowie dem Vorliegen einer organischen Grundlage [45].

In der vorliegenden Arbeit wurde postoperatives Delir dokumentiert, wenn anhand der Patientenakten nachgewiesen werden konnte, dass oben genannte Symptome über einen Zeitraum von mindestens drei Tagen bestanden, da nachgewiesen werden konnte, dass mit der Dauer des Vorliegens eines Delirs die Wahrscheinlichkeit von Komplikationen (Mortalität, neurokognitive Spätfolgen, verlängerter Krankenhausaufenthalt) signifikant erhöht ist [46, 47, 48]. Kurzzeitige neurokognitive Defizite und Agitationszustände haben wir nicht als postoperatives Delir definiert.

- Infektiologisch:
  - Tiefe sternale Wundinfektion (Deep Sternal Wound Infection (DSWI))
  - Superfizielle sternale Wundinfektion (Superficial Sternal Wound Infection (SSWI))
  - Wundinfektion an der Venenentnahmestelle
  - Pneumonie
  - Harnwegsinfekt
  - ZVK-assoziierte Infektion
  - Endokarditis.
  - Nephrologisch: Dialysepflichtigkeit
  - Chirurgische Revision: Nachblutung/ Tamponade
- Rehospitalisation
  - Herzthoraxchirurgisch
  - Psychiatrisch

## **2.3 Statistik**

Zur statistischen Auswertung wurde die Statistiksoftware IBM SPSS Statistics Version 22 verwendet. Alle aus den vorliegenden Patientenakten ermittelten Rohdaten wurden manuell in eine Excel-Tabelle übertragen, welche digital als kompletter Datensatz in die Software eingelesen wurden. Alle Parameter des Erhebungsbogens wurden in Häufigkeitstabellen dargestellt. Dabei wurden die Daten des Gesamtkollektivs und der einzelnen Gruppen vergleichend gegenübergestellt. Für metrische Daten wurden Mittelwerte und Standardabweichungen angegeben. In der induktiven univariaten Analyse wurde ermittelt, ob sich für die einzelnen Parameter im Vergleich der beiden Gruppen Unterschiede zeigten und ob diese statistisch signifikant waren. Gearbeitet wurde mit dem T-Test für unabhängige Stichproben für metrische Daten und dem Chi-Quadrat-Test für die Analyse kategorialer Daten. In der multivariaten Analyse wurde mit der binären logistischen Regressionsanalyse gearbeitet um nach eventuellen Störfaktoren (Confounders) zu kontrollieren. In der induktiven univariaten und multivariaten Analyse wurden p-Werte berechnet. Ein statistisch signifikanter Unterschied wurde für Werte  $p \leq 0,05$  angenommen.

Zur Veranschaulichung wurden die Ergebnisse in Tabellen und Abbildungen dargestellt. Zur besseren Übersicht wurde in diesen Tabellen die deskriptiven Ergebnisse mit den p-Werten der induktiven univariaten Analyse zusammengefasst und gegenübergestellt.

## **3. Ergebnisse**

### **3.1 Deskriptive Statistik und induktive univariate Analyse**

#### **3.1.1 Demographische Daten**

Anamnestische und präoperative Parameter wurden für alle Patienten gleichermaßen erhoben um mögliche Einflussfaktoren im Komorbiditätsprofil der zu vergleichenden Gruppen so gering wie möglich zu halten und sicherzustellen, dass Ergebnisse nicht durch Drittfaktoren verfälscht wurden.

Tabelle 7 zeigt die Anzahl der Patienten, das durchschnittliche Alter in Jahren, die Geschlechteraufteilung, den durchschnittlichen Body-Mass-Index, den Anteil der Raucher und die Anzahl der Patienten, bei denen eine positive Familienanamnese für die koronare Herzkrankheit bekannt war. Dargestellt sind das Gesamtkollektiv, die Beobachtungsgruppe und die Vergleichsgruppe. Zusätzlich sind in der Tabelle die ermittelten p-Werte aufgeführt.

**Tabelle 7 zeigt die demographischen Daten der unterschiedlichen Studienkollektive und ihre Häufigkeiten in absoluten und prozentualen Zahlen. Alter der Patienten in Jahren und BMI als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung.**

	Gesamtkollekti v	Beobachtungsgrupp e	Vergleichsgrupp e	p
Anzahl der Patienten	294	147	147	-
Alter in Jahren	67,429 $\pm$ 10,713	67,231 $\pm$ 11,384	67,626 $\pm$ 10,0316	0,753
Geschlecht				0,813
– Männer	124 (42,2%)	61 (41,5%)	63 (42,9%)	-
– Frauen	170 (57,8%)	86 (58,5 %)	84 (57,1%)	-
BMI	27,899 $\pm$ 5,078	28,164 $\pm$ 4,782	27,635 $\pm$ 5,360	0,372
Raucher	46 (15,6%)	38 (25,9%)	8 (5,4%)	<b>0,0001</b>
Positive Familienanamnese KHK	80 (27,2%)	37 (25,2%)	43 (29,3%)	0,432

Wie in Abschnitt 2.1 erläutert, wurden allen Patienten der Beobachtungsgruppe, ein nach Alter, Geschlecht und Body-Mass-Index entsprechender Patient der Vergleichsgruppe ausgewählt und gegenübergestellt. Dementsprechend zeigten sich für diese Parameter, als auch für die Gruppengröße keine relevanten Unterschiede.

Bei dem Unterpunkt Tabakkonsum konnte ermittelt werden, dass wesentlich mehr Patienten der depressiven Gruppe zum Zeitpunkt der Datenerhebung als Raucher



verzeichnet waren als Patienten der Vergleichsgruppe. Dieses Ergebnis ist hochsignifikant ( $p=0,0001$ ).

### **3.1.2. Komorbiditäten**

Tabelle 8 führt an, wie viele Patienten im Gesamtkollektiv und der unterschiedlichen Studienkollektive an Diabetes mellitus Typ 2, Hyperlipidämie, Arterieller Hypertonie, Zerebrovaskulären Erkrankungen, Peripheren Gefäßerkrankungen, Erworbenen Herzfehlern und KHK (unterteilt nach Anzahl der Gefäße in 1, 2 oder 3 Gefäße) litten, Zustand nach ACVB und positive Anamnese für Myokardinfarkt aufwiesen, sowie welcher NYHA-Klasse und linksventrikulären Ejektionsfraktion sie eingeteilt waren.

**Tabelle 8 gibt einen Überblick über die Komorbiditäten der unterschiedlichen Studienkollektive.**

	Gesamt- kollektiv	Beobachtungs- gruppe	Vergleichs- gruppe	p- Wert
Diabetes mell. II	105 (35,7%)	55 (37,4%)	50 (34,0%)	0,543
Hyperlipidämie	145 (49,3%)	71 (48,3%)	74 (50,3%)	0,726
Hypertonie	236 (76,9%)	110 (74,8%)	116 (78,9%)	0,407
Zerebrale Gefäßerkrank.	40 (13,6%)	26 (17,7%)	14 (9,5%)	<b>0,041</b>
pAVK	53 (18,0%)	37 (25,2%)	16 (10,9%)	<b>0,011</b>
Erworb. Herzfehler	134 (45,6%)	69 (43,5%)	70 (47,6%)	0,482
Zustand n. ACVB	6 (2,0%)	3 (2,0%)	3 (2,0%)	1,0
KHK				0,072
– 1-Gefäß	21 (7,1%)	5 (3,4%)	16 (10,9%)	
– 2-Gefäße	39 (13,3%)	19 (12,9%)	20 (13,6%)	
– 3-Gefäße	150 (51%)	76 (51,7%)	74 (50,3%)	
Präop. MI	96 (32,7%)	58 (39,5%)	38 (25,9%)	<b>0,014</b>
NYHA-Klasse				0,336
– I	23 (7,8%)	8 (5,4%)	15 (10,2%)	
– II	64 (21,8%)	27 (18,4%)	37 (25,2%)	
– II-III	7 (2,4%)	3 (2%)	4 (2,7%)	
– III	110 (37,4%)	62 (42,2%)	48 (32,7%)	
– IV	31 (10,5%)	14 (9,5%)	17 (11,6%)	
LVEF				0,456
– <30%	19 (6,5%)	7 (4,8%)	12 (8,2%)	
– 30-50%	87 (29,6%)	46 (31,3%)	41 (27,9%)	
– >50%	175 (59,9%)	87 (59,2%)	88 (59,9%)	
COPD	18 (6,1%)	10 (6,8%)	8 (5,4%)	0,648

Hinsichtlich der Untersuchung nach bestehenden Komorbiditäten konnten signifikante Unterschiede für die Unterpunkte zerebrale und periphere Gefäßerkrankungen, sowie

für präoperative Myokardinfarkte konstatiert werden. Insgesamt litten 40 Patienten an einer zerebralen Gefäßerkrankung. Davon gehörten 26 den depressiven und 14 den gesunden Vergleichs-Patienten an. Dies entsprach einem signifikanten Unterschied ( $p=0,041$ ).

Periphere Gefäßerkrankungen wurden bei 37 Patienten in der Beobachtungsgruppe und 16 Patienten in Kontrolle verzeichnet. Es konnte ein signifikanter Unterschied von  $p=0,011$  nachgewiesen werden.

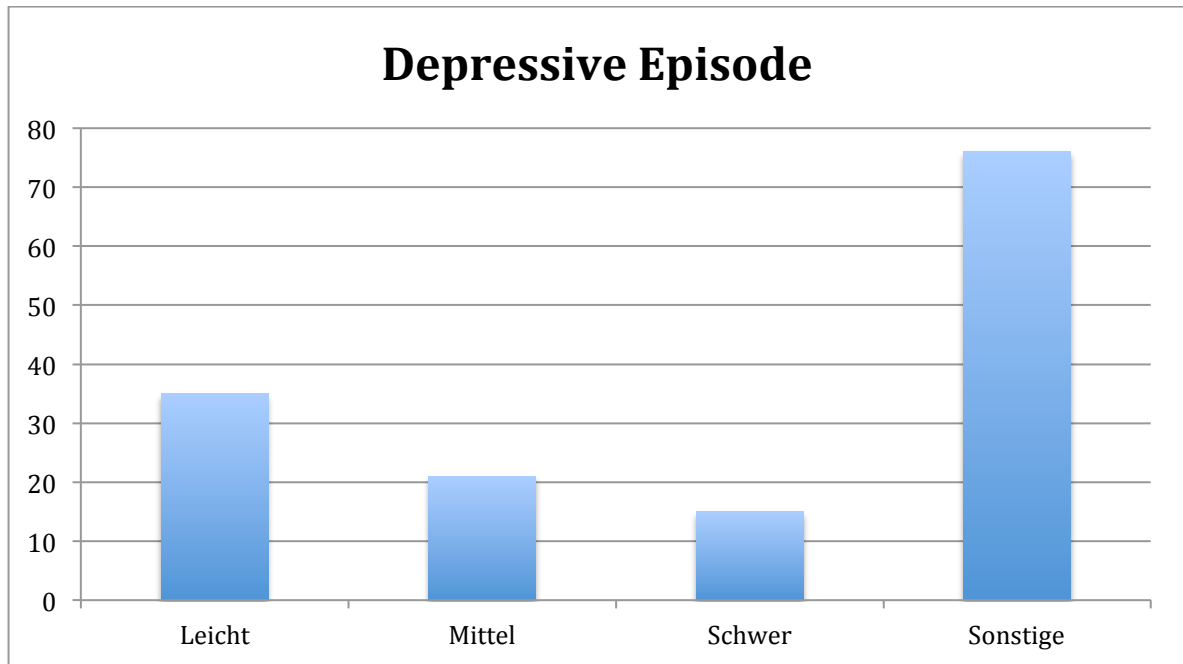
Das Auftreten präoperativer Myokardinfarkte konnte bei 58 Patienten der Beobachtungsgruppe gegenüber 38 Patienten der Vergleichsgruppe festgestellt werden. Auch hier zeigte sich in der statistischen Auswertung ein signifikanter Unterschied ( $p=0,014$ ).

Für den Parameter KHK zeigte sich eine Tendenz mit Übergewicht von KHK in den nicht-depressiven Vergleichspatienten, wobei hier kein statistisch signifikantes Ergebnis nachgewiesen werden konnte ( $0,072$ ).

### **3.1.3. Depressive Episode**

Abb. 3 gibt eine Übersicht über die Verteilung der unterschiedlichen Schweregrade der depressiven Episoden, eingeteilt nach leicht, mittel, schwer und sonstige. Zur klinischen Einteilung der Depressionsgrade siehe 2.2.3.

Die Angaben beziehen sich nur auf die Patienten der Beobachtungsgruppe ( $n=147$ ).



**Abbildung 3 zeigt die Aufteilung der unterschiedlichen Depressionsgrade für das depressive Patientenkollektiv. Angaben in totalen Zahlen.**

Insgesamt 76 der 147 Patienten der Beobachtungsgruppe wurden anhand ihrer Diagnose unter sonstige depressive Episode eingeordnet, dies entspricht mit 51,7% der deutlichen Mehrheit gegenüber 23,8 % der Patienten mit leichter, 14,3% mit mittlerer und 10,2% Patienten mit schwerer depressiver Episode.

#### **3.1.4. Kardiovaskuläre Medikation**

In Tab. 9 wird tabellarisch die Häufigkeit der Einnahme kardiovaskulärer Medikation aufgeführt, aufgeteilt in Patienten des Gesamtkollektivs, der Beobachtungsgruppe und der Vergleichsgruppe. Zusätzlich wurden mit Hilfe des Chi-Quadrat-Testes statistische p-Werte ermittelt und in der Tabelle mit angegeben.

Für zwei der 294 Patienten konnte weder in der digitalen, noch in Papierakten eine Dokumentation über Einnahme von Medikamenten gefunden werden. Diese Parameter wurden im Datensatz als fehlend vermerkt. Die Prozentangaben beziehen sich auf das Gesamtkollektiv von 294 Patienten.

**Tabelle 9** gibt einen Überblick über die Einnahme kardiovaskulärer Medikamente, dargestellt für des Gesamtkollektivs, die Beobachtungsgruppe und die Vergleichsgruppe.

Medikament	Gesamtkollektiv	Beobachtungsgruppe	Vergleichsgruppe	p-Wert
Aspirin	178 (60,5%)	94 (63,9%)	84 (57,1%)	0,292
Beta-Blocker	214 (72,8%)	109 (74,1%)	105 (71,4%)	0,737
ACE-Hemmer	147 (50,0%)	74 (50,3%)	73 (49,7%)	0,999
Nitrate	35 (11,9%)	22 (15%)	13 (8,8%)	0,114
Statine	177 (60,2%)	84 (57,1%)	93 (63,3%)	0,221
Diuretika	143 (48,6%)	79 (53,7%)	64 (43,5%)	0,101
Antikoagulantien	112 (38,1%)	59 (40,1%)	53 (36,1%)	0,529
Sonstige				
– Anthypertonika	111 (37,8%)	51 (34,7%)	60 (40,8%)	0,221
– Antiarrhythmika	77 (26,2%)	33 (22,4%)	44 (29,9%)	0,126

Die am häufigsten eingenommen kardiovaskulären Medikamente im Gesamtkollektiv waren Betablocker (72,8%), gefolgt von Aspirin (60,5%) und Statinen (60,2%). Am seltensten wurden Nitrate eingenommen (11,9%). Bezogen auf die Einnahme von kardiovaskulärer Medikation konnten zwischen den beiden Gruppen keine Unterschiede festgestellt werden.

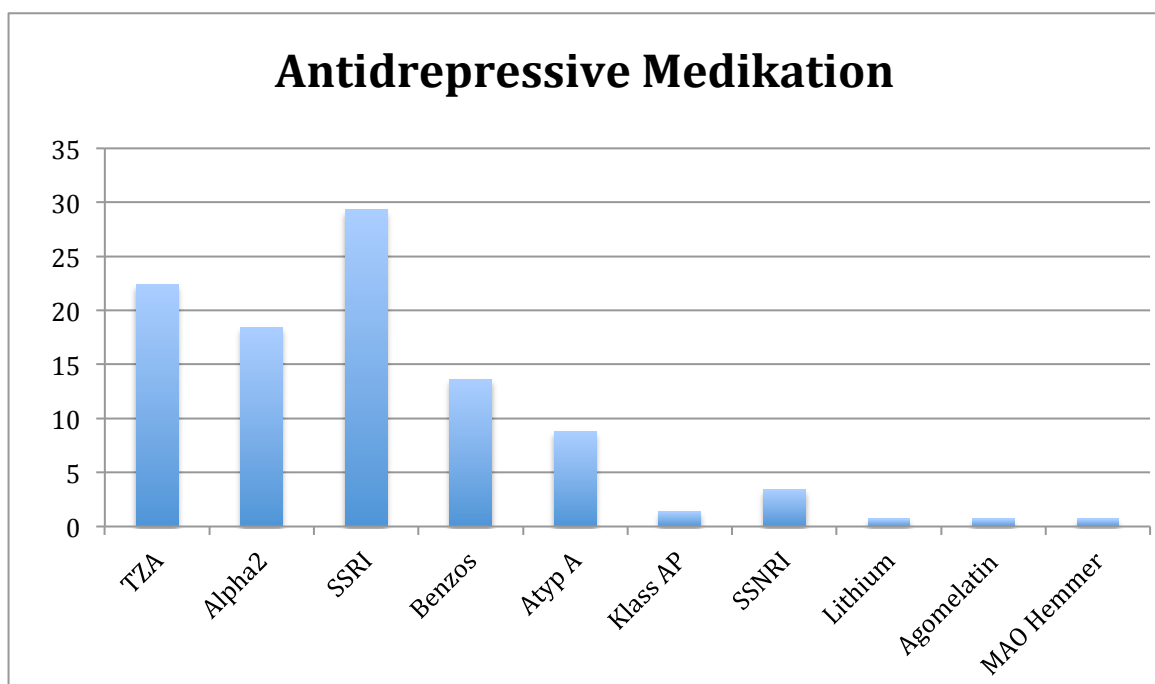
### **3.1.5. Antidepressive Medikation**

Tab. 10 stellt dar, wie viele Patienten der Beobachtungsgruppe in Behandlung mit antidepressiver oder anderer psychopharmazeutischer Medikamente war. Die Prozentangaben beziehen sich somit nicht auf die gesamte Anzahl der Patienten, sondern auf die Gesamtzahl der Patienten der Beobachtungsgruppe (n=147).

**Tabelle 10 zeigt Aufteilung depressiver Patienten in medikamentöser antidepressiver Behandlung gegenüber unbehandelter Patienten**

Patienten mit antidepressiver Medikation	Patienten ohne antidepressive Medikation
104 (70,75%)	43 (29,25%)

Es konnte somit gezeigt werden, dass sich die Mehrheit der Patienten (70,75%) in Behandlung mit Antidepressiva befand. Hierbei wurde kein Unterschied zwischen den einzelnen Psychopharmaka gemacht. Eine Unterteilung dieser erfolgte in Abb. 4.



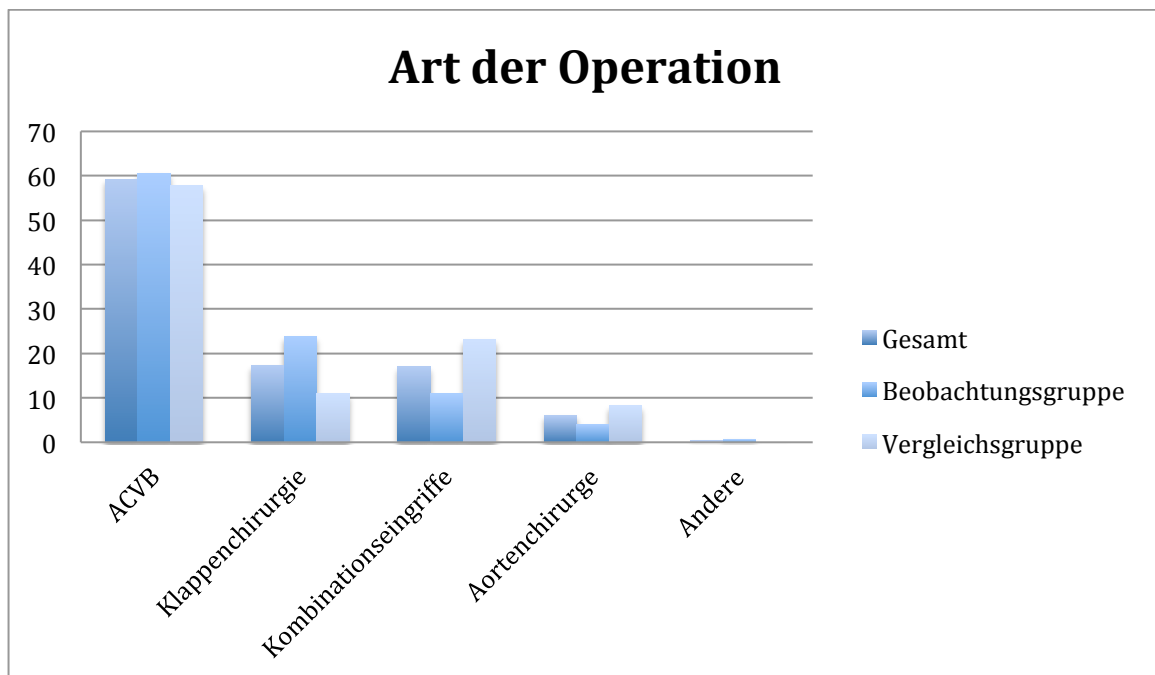
**Abbildung 4 zeigt die Häufigkeit der Einnahme antidepressiver Medikation als Säulendiagramm (Angaben in %)**

Abb. 4 ist zu entnehmen, dass die Patienten der Beobachtungsgruppe am häufigsten in Behandlung mit SSRIs waren. Darauf folgten trizyklische Antidepressiva und Alpha-2-Antagonisten. Seltener wurden Benzodiazepine und atypische Antipsychotika und SSNRIs eingenommen. In geringen Maßen wurde auch die Einnahme von klassischen Antipsychotika, Lithium, Agomelatin und MAO-Hemmer vermerkt.

Im Vergleich nach Unterteilung der Schweregrade der depressiven Episoden zeigten sich keine relevanten oder signifikanten Unterschiede in der Einnahmeverteilung und Häufigkeit der einzelnen Präparate.

### 3.1.6 Art der Operation

Im nachfolgenden werden die Häufigkeiten der einzelnen Operationsarten im Vergleich der beiden Gruppen und im Gesamtkollektiv aufgeführt. Dabei wurde dokumentiert, ob es sich um ACVB-Operationen, Klappen-, Aorten Chirurgie oder Kombinationseingriffe der verschiedenen Operationsarten oder andere Operationen als die oben aufgeführten handelte.



**Abbildung 5 zeigt die Häufigkeit der verschiedenen Operationen im Gruppenvergleich.**

Abb. 5 zeigt, dass die ACVB-Operation sowohl im Gesamtkollektiv (59,2%), als auch in der Beobachtungsgruppe (60,5%) und der Vergleichsgruppe (57,8%) die am häufigsten durchgeführte Operation war. Klappenchirurgische und Kombinationseingriffe wurden im Gesamtkollektiv jeweils bei 17,3% der Patienten durchgeführt. 6,1% der Patienten wurden an der Aorta operiert. Eine einzelne Operation konnte den oben kategorisierten Eingriffen nicht zugeordnet werden. In der Beobachtungsgruppe waren klappenchirurgische Operationen mit 23,8% und Kombinationseingriffe mit 10,9% vertreten. 4,1% der Patienten wurden an der Aorta operiert. Für einen Patienten der Beobachtungsgruppe wurde eine nicht kategorisierte Operation vermerkt.

In der Vergleichsgruppe wurden insgesamt 16 klappenchirurgische Eingriffe durchgeführt, 34 Kombinationseingriffe und 12 Operationen an der Aorta. In der Vergleichsgruppe konnten alle Operationen kategorisiert werden.

### **3.1.7 OP-Zeiten**

Im Folgenden werden OP-Dauer, Bypass-Zeit, Aortenabklemmzeit, postoperative Beatmungszeit und stationäre Aufenthaltsdauer für das Gesamtkollektiv und in Gegenüberstellung der beiden Gruppen tabellarisch dargestellt (Tab. 11). Es wurden Mittelwerte und Standardabweichungen berechnet.

Mit Hilfe des T-Tests für unabhängige Stichproben wurden statistische p-Werte errechnet um Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen darzustellen.

Für die oben genannten Parameter, ausgenommen Alter und BMI, lag keine vollständige Dokumentation vor. Die entsprechende Anzahl der Patienten, für die Werte erhoben werden konnten, sind in Tab. 9 angegeben.



**Tabelle 11 zeigt die OP-Dauer, Bypass-Zeit, Aortenabklemmzeit in Minuten, Aufenthaltsdauer auf Intensivstation und stationäre Aufenthaltsdauer in Tagen. Postoperative Beatmungszeit in Stunden. Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichung.**

	Gesamtkollektiv	Beobachtungsgruppe	Vergleichsgruppe	p
OP-Dauer in min (n=282)	220,443 $\pm$ 70,7798	225,691 $\pm$ 75,7956	215,234 $\pm$ 65,2836	0,223
Bypass-Zeit in min (n=285)	100,486 $\pm$ 52,1493	102,234 $\pm$ 54,9970	98,763 $\pm$ 49,3208	0,581
Aortenabklemmzeit in min (n=283)	70,416 $\pm$ 39,6035	70,485 $\pm$ 41,9117	70,348 $\pm$ 37,3425	0,977
Aufenthaltsdauer Intensiv in Tagen (n=300)	3,515 $\pm$ 4,9587	3,932 $\pm$ 6,0875	3,097 $\pm$ 3,4426	0,151
Postop. Beatmungszeit in Std. (n=285)	15,605 $\pm$ 51,6270	21,202 $\pm$ 70,1567	9,759 $\pm$ 16,1302	0,066
Stationäre Aufenthaltsdauer in Tagen (n=295)	13,420 $\pm$ 14,6221	14,782 $\pm$ 19,9830	12,048 $\pm$ 4,9707	0,110

Die durchschnittliche Operationsdauer lag bei  $220 \pm 70,78$  Minuten. Die mittlere Bypass-Zeit lag bei  $100,49 \pm 52,15$  Minuten, während die totale myokardiale Ischämiezeit durchschnittlich  $70,41 \pm 39,60$  Minuten betrug. Im Mittel lagen die Patienten nach Operation  $3,52 \pm 5$  Tage auf der herzchirurgischen Intensivstation. Postoperativ beatmet wurden sie ca.  $15,61 \pm 51,63$  Stunden. Bezüglich letzteren Parameters ist Tab. 11 zu entnehmen, dass sich hier im Gruppenvergleich Abweichungen zeigten. So wurden die Patienten der Beobachtungsgruppe mit  $21,20 \pm 70,15$  Stunden annähernd doppelt so

lange postoperativ beatmet, wie die Patienten der Vergleichsgruppe. Dies entsprach keinem signifikanten Unterschied ( $p=0,066$ ). Die Entlassung erfolgte im Durchschnitt nach 13,42 Tagen. Für keinen der in Tab. 11 aufgeführten intra- oder postoperativen Parameter konnte ein signifikanter Unterschied zwischen Beobachtungsgruppe und Vergleichsgruppe festgestellt werden.

### **3.1.8 Postoperatives Outcome**

Tab. 12 zeigt einen Überblick über das postoperative Outcome mit Mortalität, kardialen Komplikationen, Reintubationsrate, chirurgischen Komplikationen, neurologischen bzw. psychologischen Komplikationen, Infektionen, Dialysepflichtigkeit, chirurgischen Revisionsraten und Rehospitalisationsraten, ermittelt für die einzelnen Subgruppen. Mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests wurde statistisch analysiert, ob sich die Ergebnisse im Gruppenvergleich signifikant voneinander unterscheiden.

**Tabelle 12 zeigt die postoperativen Daten für Mortalität und Morbidität der Subgruppen. Werte gerundet.**

	Gesamt	Beobachtungs- gruppe	Vergleichs- gruppe	p-Wert
Mortalität	11 (3,7%)	8 (5,4%)	3 (2%)	0,213
– Postoperativ	10 (3,4%)	7 (4,8%)	3 (2%)	
– intraoperativ	1 (0,3%)	1 (0,7%)	0 (0%)	
Apoplexia cerebri	7 (2,4%)	6 (4,1%)	1 (0,7%)	<b>0,056</b>
Postop. Delir	25 (8,5%)	20 (13,6%)	5 (3,4%)	<b>0,002</b>
Kardiale Kompl.				0,184
– Tachykard	78 (26,7%)	42 (28,6%)	36 (24,5%)	
– Bradykard	7 (2,64%)	6 (4,1%)	1 (0,7%)	
– Schrittmacher	10 (3,6%)	4 (2,7%)	6 (4,1%)	
Reintubation	11 (3,7%)	5 (3,4%)	6 (4,1%)	0,950
Ileus	1 (0,3%)	1 (0,7%)	0	0,318
Infektio				0,349
– DSWI	3 (1%)	2 (1,4%)	1 (0,7%)	
– SSWI	27 (9,2%)	12 (8,2%)	15 (10,2%)	
– Bein	5 (1,7%)	4 (2,7%)	1 (0,7%)	
– Pneumonie	11 (3,7%)	8 (5,4%)	3 (2%)	
– HWI	7 (2,4%)	4 (2,7%)	3 (2%)	
– Endokarditis	2 (0,6%)	0	2 (1,4%)	
Dialyse	12 (4,1%)	7 (4,8%)	5 (3,4%)	0,495
Revision	23 (7,8%)	13 (8,8%)	10 (6,8%)	0,515
Rehospitalisation				<b>0,019</b>
– Herz/Thorax.	27 (9,2%)	11 (7,5%)	16 (11%)	0,578
– Psychiatrisch.	7 (2,4%)	7 (4,8%)	0	

Es verstarben insgesamt 11 der 294 Patienten, davon gehörten 8 der Beobachtungsgruppe und 3 der Vergleichsgruppe an. Ein Patient der Beobachtungsgruppe verstarb intraoperativ, die anderen 10 Todesfälle waren postoperativ. Für den Parameter Mortalität, der als primärer Endpunkt der Studie

definiert wurde, konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen festgestellt werden ( $p=0,213$ ). Für einen Patienten konnte durch Studie der Akten nachverfolgt werden, dass 3 Jahre nach Operation ein Todesfall in herzthoraxchirurgischer Rehospitalisation stattgefunden hatte. Von den insgesamt 294 Patienten hatten sieben Patienten einen Schlaganfall im postoperativen Verlauf. Von diesen sieben Patienten gehörten sechs der Beobachtungsgruppe und ein Patient der Vergleichsgruppe an. Hier zeigte sich eine Neigung zum häufigeren Vorkommen eines zerebralen Schlaganfalls bei Patienten mit depressiver Erkrankung und es konnte ein statistisch signifikanter Unterschied ermittelt werden ( $p=0,056$ ). Ein postoperatives Delir wurde bei insgesamt 25 Patienten dokumentiert, von denen 20 Patienten der Beobachtungsgruppe und 5 der Vergleichsgruppe angehörten. Dies entsprach einem p-Wert von 0,002 und zeigte damit einen statistisch signifikanten Unterschied.

Insgesamt wurde für 34 Patienten Wiederaufnahmen dokumentiert. Insgesamt wurden 27 Patienten in herzthoraxchirurgischer Regie wiederaufgenommen, davon gehörten 11 der Beobachtungsgruppe und 16 der Vergleichsgruppe an. In psychiatrischer Regie wurden insgesamt 7 Wiederaufnahmen notiert, deren Patienten alle der depressiven Gruppe angehörten. Im Vergleich der beiden Gruppen bezüglich Wiederaufnahme konnte ein statistisch signifikanter Unterschied mit einem p-Wert von 0,031 verzeichnet werden. Betrachtet man die Rehospitalisationsrate in der Klinik für Herz- und Thoraxchirurgie separat, zeigte sich in den Subgruppen kein statistisch signifikanter Unterschied ( $p=0,578$ ).

### **3.2 Subgruppenanalyse**

Im Folgenden wurden weiterführende Analysen mit unterschiedlichen Subgruppen durchgeführt, wobei man zunächst die mit Antidepressiva behandelten Patienten genauer betrachtete (Tab. 13) und darüberhinausgehend die Patientenkollektive, gefiltert nach Mortalität (Tab. 14) und Delir (Tab. 15) gegenüberstellte und miteinander verglich.

**Tabelle 13 Subgruppenanalyse der depressiven Patienten in medikamentöser Behandlung verglichen mit depressiven Patienten ohne medikamentöse Behandlung**

	Eingestellte Patienten	Nicht-eingestellte Patienten	p
Anzahl	104 (70,75%)	43 (29,25%)	
Alter in Jahren	67,84 ±11,05	65,78 ±12,17	0,318
Geschlecht (w/m)	60 (57,7%)/ 44 (42,3%)	26 (60,5%)/ 17 (39,5%)	0,756
BMI	28,08 ±4,74	28,36 ±4,94	0,747
Raucher	28 (26,9%)	10 (23,3%)	0,644
Familienanamnese	27 (26,0%)	10 (23,3%)	0,731
Diabetes mell. 2	38 (36,5%)	17 (39,5%)	0,733
Hyperlipidämie	51 (49,0%)	20 (46,5%)	0,780
Hypertonie	79 (76,0%)	31 (72,1%)	0,623
Zerebrale Gefäßerkrankungen	19 (18,3%)	7 (16,3%)	0,774
pAVK	25 (24,0%)	12 (27,9%)	0,623
Erwob. Herzfehler	44 (42,3%)	20 (46,5%)	0,640
Zustand nach ACVB	2 (1,9%)	1 (2,3%)	0,875
Gefäßerkrank.			0,825
– 1	4 (3,8%)	1 (2,3%)	
– 2	14 (13,5%)	5 (11,6%)	
– 3	55 (52,9%)	21 (48,8%)	
Präop. MI	38 (36,5%)	20 (46,5%)	0,260
NYHA-Klasse			<b>0,059</b>
– I	5 (4,8%)	3 (7%)	
– II	22 (21,2%)	5 (11,6%)	
– II-III	0	3 (7%)	
– III	41 (39,4%)	21 (48,8%)	
– IV	11 (10,6%)	3 (7%)	
LVEF			0,325
– <30	4 (3,8%)	3 (7%)	
– 30-50	29 (27,9%)	17 (39,1%)	
– >50	66 (63,5%)	21 (48,8%)	
COPD	7 (6,7%)	3 (7%)	0,957

OP-Dauer (min)	224,42 ±71,57	228,75 ±86,0	0,763
Bypass-Zeit (min)	98,73 ±55,17	111,38 ±54,17	0,213
Aortaabklemmzeit (min)	68,33 ±41,12	75,48 ±41,53	0,372
Aufenthaltsdauer Intensiv (d)	3,62 ±4,61	4,71 ±8,76	0,325
Postop. Beatm.zeit (h)	22,85 ±78,99	16,89 ±39,05	0,653
Stat. Aufenthalt (d)	15,12 ±22,88	13,98 ±10,17	0,754
Mortalität	6 (5,8%)	2 (4,7%)	0,811
Apoplex	3 (2,9%)	3 (6,5%)	0,254
Delir	11 (10,6%)	6 (13%)	0,096
Kardiale Kompl.			0,797
– Tachy	31 (29,8%)	11 (25,6%)	
– Brady	4 (3,9%)	2 (4,6%)	
– SM	3 (2,9%)	1 (2,3%)	
Reintubation	5 (4,8%)	0	0,105
Heus	1 (1,0%)	0	0,519
Infektion			0,519
– DSWI	1 (1,0%)	1 (2,3%)	
– SSWI	8 (7,7%)	4 (9,3%)	
– Bein	4 (3,9%)	0	
– Pneumonie	6 (5,8%)	2 (4,7%)	
– HWI	2 (1,9%)	2 (4,7%)	
Dialyse	3 (2,9%)	4 (9,3%)	<b>0,049</b>
Revision	10 (9,6%)	3 (7,0%)	0,608
Rehospitalisation			0,988
– herzthorax	8 (7,7%)	3 (7,0%)	
– psychiatrisch	5 (4,8%)	2 (4,7%)	

Tabelle 13 zeigt eine Subgruppenanalyse des depressiven Patientenkollektivs, in der die Patienten, die sich zum Zeitpunkt der Erhebung in antidepressiver medikamentöser Behandlung befanden (70,75%) denen gegenübergestellt wurden, die nicht medikamentös eingestellt waren (29,25%). Im Folgenden wird von behandelten und nicht behandelten Patienten gesprochen, wobei sich diese Formulierung auf die antidepressive Medikation mit oben angeführten Präparaten bezieht. Dabei konnte für den Unterpunkt der NYHA-

Klasse ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen festgestellt wurde ( $p=0,059$ ). Hier zeigte sich, dass doppelt so viele behandelte Patienten mit einer NYHA-Klasse II eingestuft wurden (21,2% der behandelten gegenüber 11,6% der nicht behandelten) und tendenziell mehr Patienten der nicht behandelten Gruppe NYHA-Klasse III entsprachen (48,8% nicht-behandelte, gegenüber 39,4% behandelte). Für NYHA-Klasse I, IV und die Unterklasse II-III zeigten sich keiner bedeutenden Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass dreimal so viele unbehandelte Patienten (9,3%) postoperativ dialysepflichtig wurden, wie behandelte Patienten (2,9%). Dies entspricht einem signifikanten Unterschied ( $p=0,049$ ).

**Tabelle 14 zeigt eine Subgruppenanalyse unter Betracht der Mortalität in Beobachtungs- und Vergleichsgruppe**

	Beobachtungsgruppe	Vergleichsgruppe	p
Anzahl Todesfälle	8 (4,76%)	3 (2%)	
Alter in Jahren	64,5 ±19,10	72 ±14,73	0,558
Geschlecht (w/m)	4 (50,0%) 4 (50,0%)	2 (66,7%)/ 1 (33,3%)	0,576
BMI	27,55 ±5,93	24,53 ±5,30	0,461
Raucher	2 (25%)	0	0,509
Familienanamnese	1 (12,5%)	0	0,727
Diabetes mell. 2	4 (50%)	2 (66,7%)	0,576
Hyperlipidämie	4 (50%)	0	0,212
Hypertonie	5 (62,5%)	2 (66,7%)	0,721
Zerebrale Gefäßerkrankungen	2 (25%)	1 (33,3%)	0,661
pAVK	2 (25%)	1 (33,3%)	0,661
Erwob. Herzfehler	4 (50%)	2 (66,7%)	0,576
Vorherige Bypässe	1 (12,5%)	0	0,727
KHK			0,632
– 1-Gefäß	0	0	
– 2-Gefäße	1 (12,5%)	0	
– 3-Gefäße	3 (37,5%)	2 (66,7%)	

Präop. MI	1 (12,5%)	2 (66,7%)	0,152
NYHA-Klasse			0,189
- I	0	0	
- II	4 (50%)	0	
- II-III	0	0	
- III	7 (87,5%)	1 (33,3%)	
- IV	0	2 (66,7%)	
LVEF			0,093
- <30	0	2 (66,7%)	
- 30-50	3 (37,5%)	0	
- >50%)	5 (62,5%)	1 (33,3%)	
COPD	0	1 (33,3%)	0,273
OP-Dauer (min)	306,25 ±73,72	223,67 ±154,37	0,3243
Bypass-Zeit (min)	159,25 ±39,68	81,67 ±70,94	<b>0,042</b>
Aortenabklemmzeit (min)	99,13 ±24,86	27,67 ±47,92	<b>0,008</b>
Aufenthaltsdauer Intensiv (d)	8,25 ±10,31	8,33 ±6,81	0,990
Postop. Beatmungszeit (h)	155,50 ±257,39	4,25 ±3,85	0,351
Statiäre Aufenthaltsdauer (d)	9,5 ±10,69	2,33 ±4,04	0,300
Apoplex	1 (12,5%)	0	0,727
Delir	1 (12,5%)	0	0,727
Kardiale Kompl.			0,131
- Tachykard	1 (12,5%)	1 (33,3%)	
- SM	0	1 (33,3%)	
Reintubation	0	0	
Heus	0	0	
Infektion			0,131
- SSWI	0	1 (33,3%)	
- Pneumonie	1 (12,5%)	1 (33,3%)	
Dialyse	1 (12,5%)	0	0,727
Revision	1 (12,5%)	1 (33,3%)	0,491
Rehospitalisation	1 (12,5%)	1 (33,3%)	0,661



Tabelle 14 zeigt eine Auflistung der verstorbenen Patienten, aufgeführt für Beobachtungs- und Vergleichsgruppe. Von den depressiven Patienten verstarben 4,76% gegenüber 2% der nicht-depressiven Patienten. Hinsichtlich der präoperativen Parameter zeigten sich keine wesentlichen Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Im perioperativen Verlauf konnte für die verstorbenen Patienten der Beobachtungsgruppe mit 99,13min eine verlängerte durchschnittliche Aortenabklemmzeit festgestellt werden gegenüber 27,67min in der Vergleichsgruppe. Dies entsprach einem sehr signifikanten Unterschied ( $p=0,008$ ). Auch für den Parameter Bypass-Zeit konnte ein deutlicher Unterschied zwischen den beiden Gruppen festgestellt werden. Während die verstorbenen Patienten der Beobachtungsgruppe durchschnittlich 159,25min an die Herzlungenmaschine angeschlossen waren, konnte für die Todesfälle in der Vergleichsgruppe eine mittlere Bypass-Zeit von 81,67min verzeichnet werden. Dies entsprach einem signifikanten Unterschied ( $p=0,042$ ).

**Tabelle 15 zeigt eine Subgruppenanalyse der Patienten, die postoperativ ein Delir entwickelten**

	Beobachtungsgruppe	Vergleichsgruppe	p
Patienten mit Delir	20 (13,6%)	5 (3,4%)	
Alter in Jahren	70,25 ±	78,60 ±5,32	0,134
Geschlecht (w/m)	12 (60%)/ 8 (40%)	3 (60%)/ 2 (40%)	0,687
BMI	27,15 ±4,44	26,74 ±3,34	0,849
Raucher	4 (40%)	0	0,383
Familienanamnese	5 (25%)	1 (20%)	0,657
Diabetes mell. 2	8 (40%)	3 (60%)	0,378
Hyperlipidämie	11 (55%)	2 (40%)	0,459
Hypertonie	15 (75%)	4 (80%)	0,657
Zerebrale Gefäßerkrankungen	6 (30%)	0	0,219
pAVK	8 (40%)	1 (20%)	0,391
Erwob. Herzfehler	15 (75%)	4 (80%)	0,657
Vorherige Bypässe	0	0	
KHK			<b>0,015</b>

- 1	1 (5,0%)	3 (60%)	
- 2	2 (10,0%)	1 (20%)	
- 3	8 (40,0%)	0	
Präop. MI	8 (40,0%)	0	0,391
NYHA-Klasse			0,825
- I	1 (5,0%)	0	
- II	3 (15,0%)	1 (20%)	
- II-III	1 (5,0%)	0	
- III	7 (35,0%)	3 (60%)	
- IV	2 (10,0%)	0	
LVEF			<b>0,024</b>
- <30	0	0	
- 30-50	7 (35,0%)	5 (100%)	
- >50	11 (55,0%)	0	
COPD	1 (5,0%)	1 (20%)	0,4367
Mortalität	1 (5,0%)	0	0,800
Apoplexia cerebri	6 (30,0%)	1 (20%)	0,564
OP-Dauer (min)	225,78 ±89,65	137,67 ±101,62	0,137
Bypass-Zeit (min)	115,44 ±68,48	76,5 ±88,64	0,339
Aortaabklemmzeit (min)	80,17 ±54,45	52,25 ±60,37	0,373
Aufenthaltsdauer Intensiv (d)	6,53 ±7,26	3,67 ±2,89	0,515
Postop. Beatmungszeit (h)	16,33 ±31,58	11,88 ±7,25	0,848
Statiäre Aufenthaltsdauer (d)	14,45 ±9,91	14,2 ±3,03	0,957
Kardiale Kompl.			0,800
- tachykard	4 (20,0%)	1 (20%)	
- bradykard	1 (5,0%)	0	
- SM	1 (5,0%)	0	
Reintubation	0	0	
Heus	1 (5,0%)	0	0,800
Infekti			0,755
- SSWI	2 (10,0%)	0	
- Pneumonie	1 (5,0%)	0	
- HWI	1 (5,0%)	0	

Dialyse	1 (5,0%)	0	0,800
Revision	2 (10,0%)	0	0,633
Rehospitalisation			0,762
– Herzthorax	1 (5,0%)	0	
– Psych.	1 (5,0%)	0	

Tab. 15 zeigt eine Subgruppenanalyse der Patienten, die postoperativ ein Delir entwickelten. Hier zeigte sich, dass 13,6% der depressiven Patienten ein Delir entwickelten, gegenüber 3,4% der nicht depressiven Gruppe. Für die beiden präoperativen Parameter KHK und LVEF zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. So hatten 60% der deliranten, nicht-depressiven Patienten eine Eingefäßerkrankung gegenüber 5% der depressiven Patienten mit Delir. In der Vergleichsgruppe hatten 20% der Patienten eine Zweigefäßerkrankung und keiner der Patienten eine Dreigefäßerkrankung. In der depressiven Gruppe wiesen 10% der Patienten eine Zwei- und 40% eine Dreigefäßerkrankung auf. Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied ( $p=0,015$ ). Für den Unterpunkt LVEF konnte für alle Patienten der nicht-depressiven deliranten Gruppe eine Ejektionsfraktion von 30-50% dokumentiert werden, während in der depressiven Gruppe der Patienten mit Delir 35% eine LVEF von 30-50%, beziehungsweise 55% eine LVEF von >50% aufwiesen. Diese Ergebnisse entsprachen einem signifikanten Unterschied von  $p=0,024$ . Des Weiteren zeigten sich keine signifikanten Unterschiede.

**Tabelle 16 zeigt eine Subgruppenanalyse zur Morbidität und Mortalität der Patienten des Gesamtkollektives, aufgliedert nach Art der OP**

	ACVB	Klappe	Kombi-OP	Aorten-OP	Ander e	p
Anzahl	174 (59,2%)	51 (17,3%)	50 (17%)	18 (6,1%)	1 (0,3%)	
Mortalität						0,371
– Postoperativ	6 (3,4%)	1 (2,0%)	1 (2,0%)	2(11,1%)	0	
– Intraoperativ	0	1 (2,0%)	0	0	0	
Apoplexia cerebri	3 (1,7%)	1 (2,0%)	1 (2,0%)	2(11,1%)	0	0,177
Postop. Delir	8 (4,6%)	8(15,7%)	5 (10,0%)	4(22,2%)	0	<b>0,023</b>
Kardiale Kompl.						0,066
– Tachykard	40 (23%)	4 (7,8%)	20 (40%)	4(22,2%)	0	
– Bradykard	5 (2,3%)	1 (2,0%)	1 (2,0%)	1 (5,6%)	0	
– SM	4 (2,3%)	1 (2,0%)	4 (8,0%)	1 (5,6%)	0	
Reintubation	6 (3,5%)	2 (3,9%)	2 (4,0)	2(11,2%)	0	<b>0,0001</b>
Ileus	1 (0,6%)	0	0	0	0	0,952
Infektion						0,767
– DSWI	2 (1,1%)	0	1 (2,0%)	0	0	
– SSWI	17(9,8%)	3 (5,9%)	7 (14,0%)	0	0	
– Bein	4 (2,3%)	1 (2,0%)	0	0	0	
– Pneumonie	7 (4,0%)	2 (3,9%)	1 (2,0%)	1 (5,6%)	0	
– HWI	7 (4,0%)	0	0	0	0	
– Endokarditis	1 (0,6%)	0	0	0	0	
Dialyse	7 (4,0%)	2 (4,0%)	2 (4,0%)	2(11,1%)	0	<b>0,001</b>
Revision	14(8,0%)	3 (5,9%)	5 (10,0%)	1 (5,6%)	0	0,936
Rehospitalisation						0,271
– Herz/Thorax.	11(6,3%)	4 (7,8%)	10(20,0%)	2(11,1%)	0	
– Psychiatrisch	4 (2,3%)	1 (2,0%)	1 (2,0%)	1 (5,6%)	0	

Tabelle 16 zeigt eine Subgruppenanalyse hinsichtlich der Morbidität und Mortalität aller Patienten, aufgeteilt nach Art der OP. Hier zeigte sich, dass ACVB-Operationen mit 59,2% die überwiegende Mehrzahl der Operationen darstellte, gefolgt von Klappen- und Kombinationseingriffen mit jeweils 17% und Operationen an der Aorta thoracalis mit 6%. Die an der Aorta operierten Patienten wiesen mit 22,2% am häufigsten ein postoperatives Delir auf gegenüber 15,7% der klappenchirurgischen Patienten und 10% der Patienten mit Kombinationseingriffen. Am seltensten entwickelten Patienten die sich einem ACVB unterzogen hatten ein postoperatives Delir (4,6%). Es konnte ein statistisch signifikanter Unterschied für das Vorkommen von postoperativem Delir ermittelt werden ( $p=0,023$ ). Auch für die Parameter Reintubation und Dialysepflichtigkeit zeigt sich, dass an der Aorta operierten Patienten vermehrt Komplikationen aufwiesen.

**Tabelle 17 zeigt eine Subgruppenanalyse zur Morbidität und Mortalität der Patienten der Beobachtungsgruppe, aufgliedert nach Art der OP**

Beobachtungsgruppe	ACVB	Klappe	Kombi-OP	Aorten-OP	Andere
Anzahl	89	35	16	6	1
Mortalität					
– Postoperativt	4 (4,5%)	1 (2,9%)	1 (6,3%)	1 (16,7%)	0
– Intraoperativ	0	1 (2,9%)	0	0	0
Apoplexia cerebri	3 (3,4%)	1 (2,9%)	0	2 (33,3%)	0
Postop. Delir	8 (9,0%)	7 (20%)	2 (12,5%)	3 (50%)	0
Kardiale Kompl.					
– Tachykard	19 (21,3%)	14 (40%)	7 (43,8%)	2 (33,3%)	0
– Bradykard	4 (4,5%)	1 (2,9%)	1 (6,3%)	0	0
– Schrittmacher	3 (3,3%)	0	1 (6,3%)	0	0
Reintubation	3 (3,3%)	0	1 (6,3%)	1 (16,7%)	0
Ileus	1 (1,1%)	0	0	0	0
Infektion					
– DSWI	2 (2,2%)	0	0	0	0
– SSWI	8 (9,0%)	2 (5,7%)	2 (12,5%)	0	0
– Bein	3 (3,2%)	1 (2,9%)	0	0	0
– Pneumonie	6 (6,7%)	1 (2,9%)	0	1 (16,7%)	0
– HWI	4 (4,5%)	0	0	0	0
– Endokarditis	1 (1,1%)	0	0	0	0
Dialyse	5 (5,6%)	2 (5,8%)	0	1 (16,7%)	0
Revision	9 (10,1%)	2 (5,7%)	2 (12,5%)	0	
Rehospitalisation					
– Herz/Thorax.	4 (4,5%)	3 (8,6%)	4 (25,0%)	0	
– Psychiatrisch	4 (4,5%)	1 (2,9%)	1 (6,3%)	1 (16,7%)	

In Tabelle 17 wurde eine Subgruppenanalyse hinsichtlich der Morbidität und Mortalität innerhalb der Beobachtungsgruppe durchgeführt, unterteilt nach Art des chirurgischen Eingriffes. Auch hier zeigte sich, dass ACVB Operationen am häufigsten durchgeführt wurden. Vier Patienten in der ACVB-Gruppe verstarben (4,5%), gegenüber zwei der klappenoperierten Patienten und jeweils einem Patient, die Kombinationseingriffe und der an der Aorta-operierten Patienten. Prozentual lag damit die Mortalitätsrate der an der Aorta operierten Patienten mit 16,7% deutlich am höchsten. Auch für die Parameter Apoplex, postoperatives Delir, Reintubation, Pneumonie, Dialyse und Wiederaufnahme zeigte sich ein deutlicher Unterschied zwischen der Aorta-Patienten und den restlichen Eingriffen.

**Tabelle 18 zeigt eine Subgruppenanalyse zur Morbidität und Mortalität der Patienten der Vergleichsgruppe, aufgegliedert nach Art der OP**

Vergleichsgruppe	ACVB	Klappe	Kombi-OP	Aorten-OP	Andere
Anzahl	85	16	34	12	0
Mortalität					
– Postoperativ	2 (2,4%)	0	0	1 (8,3%)	
– Intraoperativ	0	0	0	0	
Apoplexia cerebri	0	0	1 (2,9%)	0	
Postop. Delir	0	1 (6,3%)	3 (8,8%)	1 (8,3%)	
Kardiale Kompl.					
– Tachykard	21 (24,7%)	0	13 (38,2%)	2 (16,7%)	
– Bradykard	0	0	0	1 (8,3%)	
– Schrittmacher	1 (1,2%)	1 (6,3%)	3 (8,8%)	1 (8,3%)	
Reintubation	3 (3,5%)	2 (12,5%)	1 (2,9%)	1 (8,3%)	
Ileus	0	0	0	0	
Infektion					
– DSWI	0	0	1 (2,9%)	0	
– SSWI	9 (10,6%)	1 (6,3%)	5 (14,7%)	0	
– Bein	1 (1,2%)	0	0	0	
– Pneumonie	1 (1,2%)	1 (6,3%)	1 (2,9%)	0	
– HWI	3 (3,5%)	0	0	0	
– Endokarditis	0	0	0	0	
Dialyse	2 (2,4%)	0	2 (5,9%)	1 (8,3%)	
Revision	5 (5,9%)	1 (6,3%)	3 (8,8%)	1 (8,3%)	
Rehospitalisation					
– Herz/Thorax.	7 (8,2%)	1 (6,3%)	6 (17,6%)	2 (16,7%)	
– Psychiatrisch	0	0	0	0	

In Tabelle 18 wurde eine Subgruppenanalyse hinsichtlich der Morbidität und Mortalität innerhalb der Vergleichsgruppe durchgeführt, unterteilt nach Art des chirurgischen Eingriffes. Das Aufteilungsverhältnis der Operationsarten entspricht dem in Tabelle 16 und 17. Innerhalb der Patienten der Beobachtungsgruppe konnten für die Parameter weniger deutliche Unterschiede aufgeführt werden.

**Tabelle 19 zeigt die p-Werte der Kreuztabellen zur Subgruppenanalyse zur Morbidität und Mortalität der Patienten der Beobachtungsgruppe und Vergleichsgruppe, aufgegliedert nach Art der OP**

	ACVB	Klappe	Kombi	Aorten-OP	Andere
Mortalität	0,245	0,621	1	1	-
Apoplexia cerebri	0,088	0,495	1	0,98	-
Postop. Delir	<b>0,005</b>	0,210	1	0,83	-
Kardiale Kompl.	0,229	0,843	0,697	0,682	-
Reintubation	0,547	0,175	1	0,282	-
Ileus	0,330	-	-	-	-
Infektion	0,303	0,856	1	0,333	-
Dialyse	0,453	0,621	0,829	1	-
Revision	0,305	0,940	1	1	-
Rehospitalisation	0,091	0,754	0,262	0,223	-

Tabelle 19 zeigt eine Übersicht über die Signifikanzwerte (p-Werte), die die Unterschiede zwischen Beobachtungs- und Vergleichsgruppe markieren, die anhand der oben durchgeführten Subgruppenanalysen (siehe Tabelle 16, 17 und 18) durchgeführt wurden. Es entwickelten 9% der Patienten in der Beobachtungsgruppe nach einem ACVB-Eingriff ein Delir, während in der Vergleichsgruppe keiner der Patienten delirant wurde. Somit zeigte sich für diesen Parameter ein hoch signifikanter Unterschied (p=0,005).

### **3.3 Multivariate Analyse**

Weiterhin wurde geprüft, ob der signifikante Zusammenhang zwischen dem Vorliegen von Depression und dem postoperativen Auftreten von Delir unabhängig von anderen Faktoren auftrat. Mithilfe der binären logistischen Regressionsanalyse kontrollierte man für Confounders (Störfaktoren). Dazu zählten wir Gruppe, Rauchen, zerebrovaskuläre Erkrankungen, periphere Gefäßerkrankungen und präoperativer Myokardinfarkt, da es sich dabei um präoperative Parameter handelte, deren Ergebnisse sich im Gruppenvergleich signifikant voneinander unterschieden. Als abhängige Variable definierten wir das postoperative Delir, für das als einziger Faktor im postoperativen Outcome eine statistische Signifikanz berechnet werden konnte. Es wurde gezeigt, dass das Modell als Ganzes statistisch signifikant war,  $\chi^2(5) = 14,523$ ,  $p < 0,013$ ,  $n=294$ . Für die einzelnen Faktoren konnten wir nachweisen, dass nur der Faktor Gruppe in der logistischen Regressionsanalyse statistisch signifikant war (p=0,010). Für die anderen

Faktoren Rauchen, Zerebrovaskuläre Erkrankungen, Periphere Gefäßerkrankungen und Präoperativer Myokardinfarkt zeigten sich keine signifikanten Zusammenhänge mit der abhängigen Variable Postoperatives Delir, sie stellten somit keine relevanten Störfaktoren für den unabhängigen Zusammenhang zwischen der Gruppenzugehörigkeit und dem Auftreten eines postoperativen Delirs dar.



**Tabelle 20 zeigt die logistische Regressionsanalyse zur Kontrolle nach Störfaktoren**

	B	SE	Wald	df	p	Exp (B)	95 % Konfidenzintervall für EXB (P)	
							Unterer	Oberer
Rauchen	-0,449	0,596	0,567	1	0,451	0,638	0,198	2,054
Zerebrovask. Erkr.	-0,491	0,523	0,879	1	0,348	0,612	0,219	1,707
Periphere Gefäßerkrank.	-0,789	0,452	2,888	1	0,089	2,201	0,886	5,470
Präoperativer Myokardinfarkt	-0,011	0,536	0,001	1	0,980	1,011	0,417	2,453
Vorliegen einer Depression	1,392	0,538	6,697	1	0,010	4,022	1,402	11,543
Konstante	-2,999	0,660	20,674	1	0,000	0,050		

## **4. Diskussion**

Die vorliegende retrospektive Studie beschäftigt sich mit der prä-, peri- und postoperativen Morbidität und Mortalität bei Patienten mit Depression, die sich einer herzchirurgischen Operation unterzogen hatten. Das Patientenkollektiv bestand aus depressiven (Beobachtungsgruppe) und nichtdepressiven Patienten (Vergleichsgruppe), die sich im Zeitraum vom 1. Januar 2008 bis einschließlich März 2013 in der Klinik für Thorax-, Herz- und thorakale Gefäßchirurgie des Universitätsklinikums Würzburg operieren ließen. Insgesamt wurden die Daten von 294 Patienten verglichen, von denen 147 Patienten an einer klinisch diagnostizierten Depression litten und 147 zu keinem Zeitpunkt die Diagnose Depression gestellt bekommen hatten.

Die Auswirkungen von Depressionen auf Prognose und Mortalitätsrisiko in Patienten mit kardiovaskulärer Erkrankung wurde in den letzten Jahrzehnten ausführlich untersucht und dargestellt [13, 14]. Dennoch kritisierten viele Autoren, dass diese Erkenntnisse noch keinen Einzug in die klinische Praxis gefunden haben. KHK Patienten werden nicht routinemäßig auf Depressionen gescreent und dementsprechend nicht adäquat behandelt. Dies gilt nicht nur für die Behandlung im kardiologischen Sektor sondern auch für herzchirurgische Patienten.

Die vorliegende Studie beschäftigte sich mit der Erfassung von Mortalität und Morbidität bei Patienten nach herzchirurgischem Eingriff, bei denen präoperativ die Diagnose Depression gestellt wurde im Vergleich zu einer Vergleichsgruppe ohne diagnostizierte Depression.

Die im Rahmen dieser Arbeit gewonnen Ergebnisse werden im nachfolgenden Abschnitt mit denen anderer Studien verglichen und kritisch diskutiert.

### **4.1 Diskussion primärer und sekundärer Endpunkte**

#### **4.1.1 Postoperative Mortalität**

Als primärer Endpunkt der vorliegenden Arbeit wurde die postoperative Mortalität definiert. Sekundär betrachteten wir die peri- und postoperative Morbidität, definiert durch postoperative Komplikationen, postoperative Beatmungszeit, Aufenthaltsdauer

auf Intensivstation, stationäre Aufenthaltsdauer und stationäre Wiederaufnahmen (Rehospitalisationsrate).

Die postoperative Mortalitätsrate (30-Tages-Mortalität) im Gesamtkollektiv lag bei 3,7% wobei die individuellen Todesursachen nicht erfasst wurden. In der Beobachtungsgruppe verstarben 5,4% der Patienten, davon einer intraoperativ und sieben postoperativ. In der Vergleichsgruppe wurden drei Todesfälle dokumentiert, was 2% der Patienten entsprach. In der Gegenüberstellung dieser Ergebnisse konnte mit einem statistischen p-Wert von 0,213 kein signifikanter Unterschied gezeigt werden.

Im Vergleich mit der gängigen Literatur konnten wir ähnliche Ergebnisse für die 30-Tages-Mortalität bei Stenman et al. [49] und Baker et al. [50] finden. In einer schwedischen Registerstudie untersuchten Stenman et al. [49] Patienten, die sowohl unter der Diagnose klinische Depression registriert waren, als auch einen Bypass angelegt bekommen hatten. Der Anteil der depressiven Patienten betrug 0,6% (324 Patienten). Neben der 30-Tages-Mortalität wurden in einem Follow-Up von durchschnittlich 7,5 Jahren die 1-, 5- und 12-Jahre Überlebensrate und Morbidität erfasst. Für die 30-Tages-Letalität konnten die Autoren keine signifikant erhöhte Mortalität im depressiven Patientenkollektiv zeigen.

Baker und Kollegen [50] screenen ein kleineres Patientenkollektiv von 158 Patienten einen Tag präoperativ und kurz vor Entlassung nach stattgefundener Operation mithilfe der Depression-Anxiety-Stress-Skala (DASS), einem klinischem Screeningverfahren für Depression und Angst, auf depressive Symptome und erfassten in einem 25-Monats Follow-Up die Mortalitäts- und Morbiditätsrate nach Entlassung. Ziel ihrer Untersuchungen war primär die Erfassung der Mortalität nach Entlassung (30-Tages-Mortalität). Innerhalb der ersten 30 Tage verstarb sowohl im depressiven Patientengut als auch in der Vergleichsgruppe keiner der Patienten.

Diese Ergebnisse verhalten sich konträr zu unserer Studienhypothese und der ursprünglichen Annahme, dass das Vorliegen einer Depression mit einem erhöhten postoperativen Mortalitätsrisiko einhergeht. Einer der Hauptgründe dafür könnte sein, dass wir in unserer Studie lediglich die unmittelbare postoperative Mortalität während des Klinikaufenthaltes (durchschnittliche Aufenthaltsdauer  $13,42 \pm 14,782$  Tage) erhoben haben (<30 Tages-Mortalität), und somit keine Aussagen über die Langzeitmortalität treffen konnten. Für einen einzelnen Patienten konnten wir anhand

Aktenstudien nachverfolgen, dass drei Jahre nach Operation ein Todesfall unter Wiederaufnahme in herzthoraxchirurgischer Regie stattgefunden hatte. Aufgrund des retrospektiven Studiendesigns kann nicht ausgeschlossen werden, dass weitere Patienten im Beobachtungszeitraum verstorben waren, dies jedoch in den Akten nicht hinreichend dokumentiert wurde. Es gilt zu erwähnen, dass die wenigsten der vergleichbaren Studien sich ausschließlich mit der 30-Tages-Mortalität auseinandergesetzt hatten, vielmehr wurde in der gängigen Literatur der Fokus auf die Erhebung der Langezeitmortalität gesetzt, da das Eintreffen von kardialen Ereignissen oder Herztod innerhalb der ersten 12 Monate nach Operation eher selten vorkommt [28].

So konnten Stenman et al. [49] in der oben erwähnten Studie im 1-, 5- und 12-Jahres Follow-Up einen hochsignifikanten Zusammenhang zwischen erhöhter Mortalität und Depression zeigen ( $p < 0,001$ ). Baker et al. [50] untersuchte ein Patientenkollektiv von 158 Patienten, von denen 15,2% präoperativ erhöhten depressive Symptome aufwiesen. Von diesen verstarben im 25 Monate Follow-up 12,5% verglichen mit 2,2% der 134 nicht-depressiven Patienten. Die Autoren konnten somit ebenfalls ein signifikant erhöhtes Mortalitätsrisiko ( $p = 0,046$ ) im depressiven Patientenkollektiv zeigen.

In einer 2010 von Connerney et al. [51] publizierten prospektiven Langzeitstudie, fand man in einem Patientenkollektiv von 309 Patienten ein zweifach erhöhtes Risiko innerhalb der ersten 10 Jahre nach Bypass an einem kardialen Ereignis zu versterben, wenn zum Zeitpunkt der Operation eine schwere depressive Episode vorlag. Die Autoren ermittelten das Vorliegen von depressiven Symptomen bzw. die Diagnosestellung Depression mithilfe eines strukturierten diagnostischen Interviews und dem Becks Depression Inventar (BDI). Bei Blumenthal et al. [52] aus dem Jahre 2003 wurden 817 Patienten rekrutiert, die kurz vor einer geplanten Bypass-Operation und sechs Monate postoperativ mithilfe des CES-D (Center for Epidemiological Studies Depression) auf depressive Symptome gecheckt wurden (Patienten, die eine bekannte DSM-IV Diagnose aufwiesen oder in Behandlung für eine psychiatrische Erkrankung waren, wurden ausgeschlossen). Die Gesamtmortalität betrug 15%, wobei die Autoren weiterhin in den Schweregrad der depressiven Symptome unterteilten, sodass letztendlich signifikant gezeigt werden konnte, dass Patienten, die Kriterien für eine mittlere bis schwere Depression aufwiesen, ein zweifach erhöhtes Mortalitätsrisiko zeigten ( $p = 0,015$ ). Die Patienten wurden im Durchschnitt 5,2 Jahre nachverfolgt.

Genauere Daten über die 30-Tages-Mortalität publizierten die Autoren nicht, in der Studie erwähnt wurde jedoch, dass der Ausschluss der 30-Tages-Mortalität aus den Gesamtdaten keinen wesentlichen Unterschied im Endergebnis zeigte.

Im Gegensatz zu den obig dargelegten Arbeiten konnten Korbmacher et al. [53], Foss-Nieradko et al. [54] und Connerney et al. [28] keinen Zusammenhang zwischen präoperativ erhöhten depressiven Symptomen und postoperativ erhöhter Mortalität feststellen. Korbmacher et al. [53] erhoben mittels der Hospital Anxiety and Depression Skala (HADS) unmittelbar vor, als auch eine Woche und sechs Monate nach geplanter Herzbypass-Operation das Ausmaß von depressiven Symptomen. Präoperativ erfüllten 20,7% der 135 Patienten Kriterien für das Vorliegen depressiver Symptomatik, eine Woche nach der Operation 24,0% und sechs Monate nach Operation 28,0%. Die Autoren stellten keinen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Vorliegen depressiver Symptome und der postoperativen Mortalitätsrate fest.

Foss-Nieradko et al. [54] untersuchten die Dynamik von depressiven Symptomen zwei Wochen, drei Monate und zwei Jahre nach Bypass-Operation mittels BDI. Auch sie konnten keine Korrelation zwischen erhöhter Mortalität, Myokardinfarkt, PTCI oder Re-Operation und depressiven Symptomen als unabhängige Risikofaktoren konstatieren.

Auch als Connerney et al. [28] 2001 die ersten Ergebnisse der oben erwähnten Studie nach 12-Monaten publizierten, konnten sie anfänglich keine signifikanten Unterschiede in der Mortalitätsrate bei Patienten mit depressiver Symptomatik oder Depression zeigen. Erst in der Langzeitbeobachtung zeigten sich signifikante Ergebnisse.

Zusammenfassend ließ sich also konstatieren, dass nach vergleichender Literaturrecherche kongruent mit unseren Daten, keine erhöhte 30-Tages-Mortalität nach Herzoperation gezeigt werden konnte [49, 50]. Bei Betrachtung der Langzeitmortalität hingegen, präsentierten mehrere Studien ein signifikant erhöhtes Mortalitätsrisiko nach Bypass-Operationen beim gleichzeitigen Vorliegen von depressiven Symptomen [51, 52] oder klinischer Depression [49], während andere Arbeiten [28, 53, 54] widersprüchliche Ergebnisse publizierten. Bei genauerer Analyse fiel auf, dass der Beobachtungszeitraum hier eine entscheidende Rolle spielen könnte, da die Studien mit signifikanter Assoziation über im Durchschnitt 7,5 Jahre ihre

Patienten verfolgten, während zuletzt genannte Studien im Schnitt 13 Monate beobachteten. Konkretisierend könnte man somit vermuten, dass für eine entscheidende Aussage über den Zusammenhang zwischen Depression und Mortalität ein längerer Beobachtungszeitraum gewählt werden sollte. Eine Möglichkeit für die Optimierung unserer Studie würde die Kontaktaufnahme zu einem späteren Zeitpunkt bieten, um Informationen über die längerfristige Überlebensrate zu erhalten. Ein maßgeblicher Faktor für das adversative Mortalitätsrisiko könnte auch sein, dass ein Großteil der depressiven Patienten unserer Studie (70,5%) zum Zeitpunkt der Operation bereits in antidepressiver Behandlung waren, während dies z.B. bei der Arbeit von Blumenthal et al. ein Ausschlussargument war, um mögliche Zusammenhänge nicht zu verfälschen. Dies könnte darauf hinweisen, dass die präoperative Behandlung depressiver Patienten mit Psychopharmaka einen positiven Effekt auf die postoperative Mortalität habe, wie es die Autoren in oben erwähnter Studie in ihrer Konklusion auch spekulierten.

#### **4.1.2 Postoperative Morbidität**

Ergänzend untersuchten wir die postoperative Morbidität. Als sekundäre Endpunkte definierten wir postoperative Komplikationen unterschiedlicher Genese, postoperative Beatmungszeit, Aufenthaltsdauer auf Intensivstation, sowie stationäre Aufenthaltsdauer und Rehospitalisationsrate (Wiederaufnahmerate). Unter dem Oberbegriff postoperative Komplikationen differenzierten wir weiterhin kardiale Komplikationen, Reintubationspflichtigkeit, neurologische bzw. psychologische Komplikationen wie Apoplexia cerebri (Schlaganfall) und postoperatives Delir, Infektionen, Dialysepflichtigkeit, chirurgische Revision und Rehospitalisation. Für zwei Parameter postoperativer Komplikationen konnten signifikante Unterschiede dargestellt werden: postoperatives Delir und Apoplexia cerebri. Insgesamt wurde für 8,5% unserer Patienten das Vorkommen eines postoperativen Delirs dokumentiert. In der Beobachtungsgruppe entwickelten 13,6% ein postoperatives Delir gegenüber 3,4% in der Kontrollgruppe. Dies stellt einen als hoch signifikant zu wertenden Unterschied dar ( $p=0,002$ ). Das Auftreten von postoperativen Delir nach Herzoperationen wird in der gängigen Literatur zwischen 11-50% angegeben [55, 56, 57, 58], unsere Ergebnisse lagen mit 8,5% also geringfügig unter dem Durchschnitt. Dies könnte an der Größe

unseres Patientenkollektivs liegen oder an der fehlenden Dokumentation in den Akten. Auch Humphreys et al. [56], Koster et al. [55] und Kazmierski et al. [59] konnten eine signifikante Assoziation zwischen präoperativ depressiven Symptomen und deliranten Zuständen nach Herzoperationen nachweisen. Ähnliche Ergebnisse zeigten sich für andere chirurgische Fachgebiete, so zum Beispiel nach akuten Hüftfrakturoperationen [60] oder nach transurethralen Prostataektomie bei benigner Prostatahyperplasie [61]. Es bestehen also zahlreiche Hinweise auf eine unabhängige Assoziationen zwischen dem Vorkommen von postoperativem Delir bei depressiven Patienten. Dieser Zusammenhang könnte möglicherweise durch Dysregulierung der Hypophysen-Hypothalamus-Achse erklärt werden, die durch psychologischen Stress im Rahmen einer Depression ausgelöst wird und sekundär erhöhte Kortisolspiegel verursacht, welcher wiederum einen negativen Einfluss auf die Entwicklung eines postoperativen Delirs haben könnten [56, 59]. MacLulich et al. [62] beschrieben ebenfalls einen Zusammenhang zwischen erhöhtem Kortisollevel in depressiven Patienten und bei postoperativem Delir, konnten die Hypothese, dass depressive Patienten häufiger unter Durchgangssyndrom leiden, jedoch nicht bestätigen. Das Vorkommen von postoperativem Delirium nach Bypass-Operationen ist mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität [63] und verschlechterten Langzeitergebnissen [56] verbunden. Auch bei intensivstationspflichtigen Patienten konnte gezeigt werden, dass postoperatives Delir signifikant mit Mortalität und verlängertem Aufenthalt auf Station assoziiert ist [48, 64]. Es handelt sich bei Delir also um eine ernstzunehmende und nicht zu unterschätzende postoperative Komplikation, deren Vorkommen, wenn möglich unbedingt verhindert werden sollte. Wenn, wie oben beschrieben ein unabhängiger Zusammenhang zwischen präoperativen depressiven Symptomen und postoperativem Delir vorliegen sollte, gilt es diesen zu respektieren und geplante Therapiemaßnahmen, vor allem in der Domäne der elektiven Chirurgie danach auszurichten. Des Weiteren weisen depressive Patienten nicht nur ein erhöhtes Risiko auf ein postoperatives Delir zu entwickeln, die Wahrscheinlichkeit eines prolongierten Verlaufs ist ebenfalls erhöht [65]. Die therapeutische Intervention zur Behandlung depressiver Symptome mit dem Ziel die Inzidenz postoperativer Delirien zu verringern, sollte also unter Berücksichtigung der Ergebnisse der vorliegenden Studie, als auch den Ergebnissen der oben genannten Autoren in Betracht gezogen werden.

Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass mit 13,6% in der Beobachtungsgruppe gegenüber 3,4% in der Vergleichsgruppe deutlich mehr Patienten einen Schlaganfall im postoperativen Verlauf erlitten. Es ließ sich ein signifikanter Zusammenhang bestätigen ( $p=0,056$ ). Ein Blick auf die weiterführende Literatur zeigt, dass es sich bei diesem potentiellen Zusammenhang um ein vielfach diskutiertes Thema hält [66, 67, 68], mit, zum heutigen Zeitpunkt noch divergierender Datenlage. Da es sich bei postoperativen Schlaganfällen um eine potentiell folgenschwere Komplikation nach Bypass-Operationen handelt und mit erhöhter postoperativer Mortalität assoziiert ist [69], wäre es durchaus von klinisch relevantem Interesse herauszufinden, ob die Depression einen eigenständigen Risikofaktor darstellt und sollte auch weiterhin Gegenstand der Forschung bleiben.

Postoperative Infektionen zählen zu den häufigsten Risiken in der Herzchirurgie. Sie erhöhen Morbidität und Mortalität beträchtlich [70] und führen zu häufigerer Wiederaufnahme nach Entlassung [71]. In unserem Patientenkollektiv war die häufigste postoperative Infektion die oberflächliche sternale Wundinfektion mit 9,2%, gefolgt von Pneumonie mit 3,7%. Profunde sternale Wundinfektionen, Infektionen an der Venenentnahmestelle, Harnwegsinfektionen und Endokarditiden traten insgesamt selten auf. Zwischen den beiden Gruppen zeigten sich bezüglich der Infektionsraten keine wesentlichen Unterschiede.

Im Kontrast zu unseren Ergebnissen konnten Doering et al. in ihrer Studie von 2005 schlechtere Wundheilung und erhöhte Infektionsraten sechs Wochen postoperativ, bei Patienten, die bei Entlassung erhöhte postoperative depressive Symptome zeigten, nachweisen [72]. In einer weiteren Studie zwei Jahre später maßen sie die Natural-Killer-Zytotoxizität (NKCC), Infektionsraten und Interleukin-6 und CRP-Konzentration in einem Kollektiv von postoperativ depressiven Frauen nach Bypass-Operation und konnten ein deutlich erhöhtes Vorkommen von Fieber und nosokomialen Infektionskrankheiten in den ersten sechs Monaten nach Bypass-Operation feststellen. Die Autoren erklärten ihre Forschungsergebnisse mit der verminderten NKCC, wie sie einerseits bei depressiven Patienten gemessen werden kann und andererseits eine entscheidende Rolle bei der Entwicklung von Infektionen spielt. Eine weitere Studie aus dem Jahre 2008 ebenfalls von Doering et al. [71] zeigte letztendlich eine



Zusammenhang zwischen verminderter NKCC bei Patienten mit schwerer Depression und dem häufigeren Vorkommen von Nicht-Wundinfektionen wie Pneumonie und Infektionen des oberen Respirationstraktes. Spezifisch für sternale Wundinfektionen konnten Scheier et al. erhöhte signifikante Rehospitalisationsraten bei depressiven Patienten nachweisen [73].

Eine weitere mögliche Erklärung könnte auch das im Allgemeinen schlechte Gesundheitsverhalten von depressiven Patienten bieten (geringe Compliance, Rauchen, Bewegungsmangel), welches einen nachteiligen Effekt auf die physiologischen Regenerationsprozesse ausübt [74] und somit ein erhöhtes Infektionsrisiko darstellt.

Auch frühzeitige Rehospitalisation nach Entlassung nach Herzbybassoperationen sind eine gefürchtete postoperative Komplikation [75]. In der vorliegen Arbeit ergaben sich keine signifikanten Unterschiede für die Rehospitalisationsrate zwischen Beobachtungs- und Vergleichsgruppe. Wir entnahmen den Patientenakten, dass für insgesamt 9,2% der Patienten Wiederaufnahmen in herzthoraxchirurgischer Regie registriert wurden, davon gehörten 7,5% der depressiven Patientengruppe und 11% der nicht-depressiven Gruppe an. Dies stellte einen als nicht signifikant zu wertenden Unterschied dar ( $p=0,578$ ). Insgesamt 7 Patienten des gesamten Patientenkollektives, alle der depressiven Gruppe zugehörig, begaben sich im Beobachtungszeitraum in psychiatrisch-stationäre Behandlung. Im Vergleich der beiden Gruppen unter Einbeziehung aller Wiederaufnahmen (herzthoraxchirurgisch und psychiatrisch), konnte eine signifikant höhere Rate in der Beobachtungsgruppe festgestellt werden ( $p=0,019$ ). Diesen Wert betrachteten wir jedoch als nicht repräsentativ, da die Wahrscheinlichkeit einer Behandlung in psychiatrischer Obhut für Patienten mit präoperativ bekannter Depression folglich wesentlich höher ist. Wir entschlossen uns demnach die beiden Parameter getrennt voneinander zu betrachten. Somit differenzierte sich diese Arbeit in dieser Hinsicht deutlich von denen anderer Untersuchungen mit gleicher Fragestellung, in denen depressive Patienten eine signifikant höhere Wahrscheinlichkeit aufwiesen im postoperativen Verlauf stationär wiederaufgenommen werden zu müssen [73, 76]. Die unterschiedlichen Ergebnisse könnte damit begründet werden, dass wir lediglich die herzthoraxchirurgischen Wiederaufnahmen dokumentierten, ungeachtet des Wiederaufnahmegrundes, während andere Autoren gezielt nach Diagnosen suchten, die

zur Wiederaufnahme geführt hatten. Stenman et al., screenen nach Wiederaufnahme aufgrund Myokardinfarkt, Herzfehlern und Schlaganfall und verzeichneten eine signifikant höhere Rehospitalisationsrate für depressive Patienten [49], ebenso wie Foss-Nieradko et al., die zusätzlich noch Arrhythmie als Einweisungsgrund hinzuzogen [54]. Wiederaufnahmen in kardiologischer Regie wurden somit in unsere Ergebnisse nicht mit einbezogen. Wir haben in der gängigen Literatur keine Daten über Wiederaufnahmen depressiver Patienten in psychiatrischen Kliniken nach Herzoperationen gefunden. Es wurde doch in mehreren Studien darauf hingewiesen, dass depressive Symptome sich nach Bypass-Operationen häufig verschlechtern beziehungsweise, dass eine Depression in der Anamnese die Wahrscheinlichkeit einer postoperativ depressiven Episode erhöht [77], was je nach Schweregrad der depressiven Episode auf Langzeitperspektive in stationärer Behandlung resultieren könnte. Krannich et al. [78] hingegen berichteten über niedrigere Depression-Scores postoperativ und erklärten dies mit einer möglichen Erleichterung der präoperativ psychischen Belastung nach durchgeführter Operation.

Kardiale Komplikationen unterteilten wir in das Vorkommen von tachykarden und bradykarden Rhythmusstörungen, sowie Schrittmacherpflichtigkeit. Postoperative Arrhythmien zählen zu den häufigsten postoperativen Komplikationen nach Herzbybypass-Operationen und sind mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität assoziiert [79, 80, 81]. Außerdem treten Herzrhythmusstörungen im Allgemeinen häufiger bei Patienten mit Depression auf [82]. Die beiden Gruppen zeigten keine wesentlichen Unterschiede für das Auftreten von tachykarden Rhythmusstörungen oder Schrittmacherpflichtigkeit im postoperativen Verlauf. Das Auftreten von bradykarden Rhythmusstörungen wurde insgesamt nur bei 2,64% der Patienten verzeichnet, allerdings konnte hier gezeigt werden, dass mit 4,1% in der Beobachtungsgruppe gegenüber 0,7% der Patienten der deutlich häufiger in der Beobachtungsgruppe vorkamen. Tully et al. [83] erfassten in ihren Untersuchungen das Auftreten von tachykarden Rhythmusstörungen. Ihre Ergebnisse deckten sich mit den unsrigen. Beresnevaite et al. [84] stellten ebenfalls keinen Zusammenhang zwischen dem Faktor Depression und der Inzidenz von Rhythmusstörungen und Schrittmacherpflichtigkeit nach Bypass-Operationen fest. Die Autoren trafen keine Aussagen über die Qualität der

Rhythmusstörungen. Katznelson et al. [85] berichteten sogar über gehäuft vorkommende Arrhythmie-Episoden bei nicht-depressiven Patienten. Inwiefern ein relevanter Zusammenhang zwischen Depression und bradykarden Rhythmusstörungen vorliegt, ist diskutabel. Während Katznelson et al. antidepressive Medikation aufgrund ihres arrhythmogenen Effekts als Ausschlusskriterium definierten, geht aus den beiden anderen Studien keine Auskunft über Medikation hervor. Bei genauerer Untersuchung unserer Daten, zeigten sich keine Hinweise auf Zusammenhänge zwischen der Einnahme antidepressiver Medikamente und dem Auftreten von Bradykardien auf. Da der Anteil der Patienten, die an postoperativen Bradykardien litten, bezogen auf das Gesamtkollektiv sehr gering ausfiel, erachteten wir diese als nicht repräsentabel und gingen in unseren Analysen nicht weiter auf diesen Parameter ein.

Unterschiedliche Studien haben gezeigt, dass Operationsdauer, Bypasszeit und Aortenabklemmzeit einen entscheidenden Einfluss auf Morbidität und Mortalität nach stattgehabter Herzoperation haben können [86, 87, 88]. Der Faktor Depression nahm entsprechend unseren Untersuchungen keinen weiteren Einfluss auf diese Parameter. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Patienten der Beobachtungs- und Vergleichsgruppe.

Die durchschnittliche Bypass-Zeit betrug  $100,49 \pm 52,15$  Minuten. Die durchschnittliche Aortenabklemmzeit belief sich auf  $70,42 \pm 39,6$  Minuten. Es zeigten sich keine Tendenzen oder wesentlichen Unterschiede im Vergleich der beiden Gruppen. Während die Auswirkungen von den intraoperativen Parametern auf postoperative Komplikationen, zum Beispiel auf die Dauer des stationären Aufenthaltes gut untersucht worden sind, liegen nach unserer Erkenntnis für den Einflussfaktor Depression nur spärliche Daten vor. Als eine der wenigen vergleichbaren Studien fanden sich bei Katznelson et al. [85] und Doering et al. [71] Informationen zu intraoperativen Parametern. Keine der beiden Studien konnte nachweisbare Unterschiede zwischen depressiven und nicht-depressiven Patienten feststellen und ermittelten somit mit uns einheitliche Ergebnisse.

In einer weiterführenden Subgruppenanalyse (Tab. 14) konnten wir jedoch zeigen, dass sowohl Bypass-Zeit ( $p=0,042$ ), als auch Aortenabklemmzeit ( $p=0,008$ ) bei den postoperativ verstorbenen Patienten der Beobachtungsgruppe signifikant, bzw. hoch

signifikant länger war, als bei den verstorbenen Patienten der Vergleichsgruppe. Während sich also im groben Vergleich zwischen Patienten der Beobachtungs- und Vergleichsgruppe kein Unterschied für diesen intraoperativen Parameter zeigte, konnte unter Hinzuziehung des Drittfaktors Mortalität eine signifikante Assoziation festgestellt werden. Hier zeigte sich also sehr wohl eine entscheidende Auswirkung des intraoperativen Verlaufs auf die Mortalität der depressiven Patienten. Dementsprechend könnte eine Optimierung der intraoperativen Verhältnisse spezifisch bei depressiven Patienten einen äußerst relevanten Unterschied für das postoperative Outcome haben und sollte in Zukunft berücksichtigt werden. Da die Datenlage zu diesem spezifischen Unterpunkt jedoch pro tempore relativ schwach ist, könnten weiterführende Studien hier von Interesse sein.

Für die Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation zeigten sich keine signifikanten Unterschiede. Diese lag für beide Gruppen im Mittel bei  $3,52 \pm 4,96$  Tagen. Auch hier ergab unsere Literaturrecherche keine vergleichbaren Daten.

Die meisten Patienten können nach Operationen, die mit Herz-Lungen-Maschine durchgeführt werden, nach 6-8 Stunden [89] bzw. 6-24 Stunden extubiert werden [90], wenn die Kriterien zur Extubation erfüllt sind (stabile Herz-Kreislauffunktion, ausreichende Atemfunktion, normaler Sauerstoffverbrauch und Transport, sowieso neurologische Intaktheit). Ist es nicht möglich den Patienten innerhalb des oben genannten Zeitraums von der maschinellen Beatmung zu entwöhnen, spricht man von einer prolongierten Beatmungszeit. Eine genaue Definition ist nicht festgelegt. In der Literatur schwanken die Angaben zwischen  $\geq 6$  Std. bis  $\geq 14$  Tage [91].

Prolongierte maschinelle Beatmung gilt als gefürchtete postoperative Komplikation und wird mit erhöhter Morbidität und Mortalität in Verbindung gebracht [92, 93]. Mit  $9,76 \pm 16,13$  Stunden lag die mittlere postoperative Beatmungszeit der Vergleichsgruppe nur geringfügig über dem Normwert von 6-8 Stunden. Die Patienten der Beobachtungsgruppe hingegen wichen mit einer doppelt so langen mittleren postoperativen Beatmungszeit von  $21,2 \pm 70,16$  Stunden deutlich von diesem Normwert ab. In der statistischen Analyse wurde ein p-Wert von 0,066 ermittelt. Es zeigte sich also eine deutliche Tendenz zur verlängerten postoperativen Beatmungszeit in der depressiven Gruppe auch wenn keine statistische Signifikanz vorlag. Während die gängigen Risikofaktoren für eine prolongierte postoperative Beatmungszeit nach

Operationen an der Herz-Lungen-Maschine ausreichend dokumentiert sind (Alter, hohe NYHA-Klasse, niedrige EF, postoperatives Delir, etc.) [94], konnten wir keine vergleichbaren Studien finden, die sich mit Depression als Risikofaktor für prolongierte postoperative Beatmungszeit beschäftigten. Da es sich bei einer prolongierten Beatmungszeit jedoch um einen Risikofaktor für erhöhte Mortalität und Morbidität [94] handelt und die unsrigen Ergebnisse annähernd signifikant waren, könnten weitere Untersuchungen zu dieser Thematik von Interesse sein um einen möglicherweise weiteren unabhängigen Risikofaktor zu identifizieren.

Unsere Auswertungen ergaben eine mittlere stationäre Aufenthaltsdauer von  $13,42 \pm 14,62$  Tagen. Nur gering lag die Aufenthaltsdauer der Patienten der Beobachtungsgruppe mit  $14,78 \pm 20$  Tagen über der Norm, während Patienten der Vergleichsgruppe geringfügig kürzer stationär blieben ( $12,05 \pm 5$  Tage). Die unsrigen Ergebnisse zeigten damit keinen statistisch signifikanten Unterschied ( $p=0,110$ ). Ähnliche Studien bestätigten unsere Ergebnisse, indem sie weder erhöhte präoperative Depressions-Scores [95], noch präoperativ depressive Symptome [76] als unabhängige Prädiktoren für einen verlängerten stationären Aufenthalt nachweisen konnten. Andere Untersuchungen hingegen konnten durchaus einen nachweisbaren Zusammenhang von präoperativer depressiver Symptomatik und verlängerten stationären Aufenthalten beschreiben [71, 84, 96, 97]. Die Autoren erklärten ihre Ergebnisse unter anderem mit spezifischen kontraproduktiven Verhaltensmustern und pathophysiologischen Ansätzen: Depressive Patienten zeigen allgemein eine schlechtere Compliance bezüglich medikamentöser Behandlung, als auch postoperativer Verhaltensmaßnahmen, was den Erholungsprozess verzögert, wenn nicht sogar verhindert [98]. Auf pathophysiologischer Ebene kann der bei vielen depressiven Patienten erhöhte Sympathikotonus zu postoperativen Komplikationen wie ventrikulären Tachykardien, fatalen Arrhythmien und erhöhter Plättchenaggregation führen [82], welche wiederum mit einem erhöhten Thromboserisiko einhergehen und Komplikationen darstellen, die eine frühzeitige Entlassung verhindern. Vergleichbare Studien zeigten, dass postoperativ verlängerte stationäre Aufenthalte erhöhte ökonomische Ansprüche ans Gesundheitssystem darstellen [96], die Wahrscheinlichkeit der stationären Wiederaufnahme innerhalb der ersten drei Monate nach Entlassung steigern [99], und das Risiko für kardiale Ereignisse innerhalb der ersten 12 Monate nach Operation

erhöhen [28]. Auch hier würde sich, unter Berücksichtigung der stark divergierenden Datenlage eine genauere Untersuchung dieser Fragestellung anbieten, um mögliche Wiederaufnahmen zu verhindern und damit die Langzeitüberlebenswahrscheinlichkeit zu steigern.

## **4.2 Diskussion präoperativer Parameter**

Der nachfolgende Teil beschäftigt sich eingehend mit der Analyse der anamnestischen und präoperativen Parameter. Das mittlere Alter der Patienten lag bei  $67,43 \pm 10,71$  Jahren.

Es konnte in beiden Gruppen eine leichte Mehrheit des weiblichen Geschlechts festgestellt werden (57,8%). Das Geschlechterverhältnis verhielt sich damit konträr zu Vergleichsstudien [29, 52] und dem statistischen Geschlechterverhältnis der Koronaren Herzkrankheit in der Allgemeinbevölkerung [4]. Ein möglicher Erklärungsansatz könnte das von uns gewählte Studiendesign bieten. Unser primäres Auswahlkriterium der Patienten für die Beobachtungsgruppe war die eingetragene Diagnose „depressive Episode“ bzw. „Depression“ in einem genau festgelegten Zeitraum. Da Frauen ein doppelt erhöhtes Risiko haben an einer unipolaren Depression zu erkranken [15], war demnach die Wahrscheinlichkeit höher, dass im genannten Zeitraum mehr Frauen als Männer operiert wurden. Da das Geschlechterverhältnis in Beobachtungs- und Vergleichsgruppe jedoch gleich war, sollte diese Tatsache keinen Einfluss auf die von uns erzielten Ergebnisse haben. Inwiefern sich das umgekehrte Geschlechterverhältnis Auswirkungen auf die postoperative Mortalität und Morbidität haben mag, könnte an anderer Stelle ausführlicher diskutiert werden, war jedoch nicht Gegenstand dieser Arbeit.

Bei den allgemeinen kardiovaskulären Risikofaktoren (Übergewicht, Diabetes mellitus Typ II, Hypertonie, Hyperlipidämie) zeigten die Patienten beider Gruppen zum großen Teil ähnliche Risikoprofile. Lediglich im Unterpunkt Rauchen ergaben sich Differenzen. Unabhängig von Tabakkonsum als eigenständigem Risikofaktor der Koronaren Herzkrankheit, ist bekannt, dass eine enge Assoziation zwischen Rauchen und Depression vorliegt. Es liegen unterschiedliche Erklärungsansätze für dieses Phänomen vor, wie weit sich die beiden Faktoren gegenseitig beeinflussen ist

letztendlich noch nicht hinreichend geklärt [100]. In der vorliegenden Untersuchung konnte zwischen den beiden Gruppen mit einem p-Wert von 0,0001 ein hochsignifikanter Unterschied festgestellt werden. Während 25,9% der Patienten der Beobachtungsgruppe als Raucher vermerkt waren, war das nur bei 5,4% der Vergleichsgruppe der Fall. Damit unterschied sich unser Patientengut mit dem vergleichbarer Studien, bei denen sich keine Unterschiede zwischen dem Anteil der Raucher zeigte [49, 52]. Nach Kontrolle für die Störfaktoren (siehe 3.2 Multivariate Analyse) in der multivariaten Analyse konnte jedoch nachgewiesen werden, dass der Faktor Rauchen keinen wesentlichen Einfluss auf den signifikanten Zusammenhang zwischen postoperativem Delir und Depression hatte ( $p = 0,451$ ).

Des Weiteren waren für lediglich 9,5% Patienten der Vergleichsgruppe gegenüber 17,7% der depressiven Patienten zerebrovaskuläre Erkrankungen vermerkt, was einen signifikanten Unterschied ( $p=0,041$ ) darstellte. Hier könnte ein Blick auf die gängige Literatur einen möglichen Erklärungsansatz bieten, da es sich bei diesem Zusammenhang um ein ausführlich diskutiertes und weitgehend untersuchtes Phänomen handelt. Die Depression ist die am häufigsten mit zerebrovaskulären Erkrankungen assoziierte psychiatrische Erkrankung [101]. Dazu gibt es unterschiedliche Erklärungstheorien, die einerseits die Depression als Reaktion auf die physiologischen Einschränkungen nach stattgehabtem zerebrovaskulären Ereignis interpretieren, andererseits haben Studien gezeigt, dass Patienten mit depressiven Symptomen eine höhere Wahrscheinlichkeit aufweisen, Schlaganfälle zu erleiden [102]. In einer funktionellen Magnetresonanztomographie-Studie konnte dargestellt werden, dass Patienten mit schwerer Depression signifikant häufiger hyperintense Areale ischämischer Natur in der weißen Gehirnmasse aufwiesen. In der Kontrollgruppe konnten dieser Zusammenhang nicht gezeigt werden [103].

Ähnlich verhielt es sich bei der anamnestischen Erhebung peripherer Gefäßerkrankungen. In diesem Fall wurde beobachtet, dass fast dreimal so viele depressive Patienten (25,2%) an peripheren Gefäßerkrankungen litten, wie nichtdepressive Patienten (10,9%). Der Unterschied konnte als signifikant vermerkt werden ( $p<0,011$ ). Auch Grenon et al. konnten in ihren Untersuchungen im Rahmen der Heart and Soul Study eine starke Assoziation zwischen depressiven Symptomen und peripheren Gefäßerkrankungen feststellen, welche sich nach Kontrolle für Störfaktoren

zum Teil jedoch durch das Vorliegen von modifizierbaren Risikofaktoren (Rauchen, Bewegungsmangel) erklären ließ [104]. Ähnliche Ergebnisse erzielten auch Smolderen et al., die in einem 18-Monats-Follow-Up den Verlauf von depressiven Symptomen in Patienten mit pAVK dokumentierten. Sie fanden ebenfalls eine Assoziation der beiden Faktoren und konnten zusätzlich zeigen, dass depressive Patienten deutlich schlechtere Gehstrecken erzielten und dass die depressiven Symptome chronischen Charakters waren [105]. Eine Metaanalyse aus dem Jahre 2016 konkludierte letztendlich, dass die Prävalenz von pAVK und Depression vergleichbar ist mit der Prävalenz von Depression und KHK und plädierte für ein interdisziplinäres Behandlungskonzept der jeweiligen Erkrankungen um das allgemeine Outcome zu verbessern [106]. Ein ersichtlicher Erklärungsansatz für den Zusammenhang der beiden Erkrankungen zeigt sich im ähnlichen Risikoprofil von pAVK und KHK (Tabakkonsum, Diabetes mellitus Typ II, Hypertonus, Fettstoffwechselerkrankungen) [10].

Depression ist eng verknüpft mit dem Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse [14], dies spiegelte sich auch in unserer Beobachtungsgruppe verglichen mit der Vergleichsgruppe wieder. In der depressiven Gruppe war für 39,5% der Patienten ein präoperativer Myokardinfarkt dokumentiert, während dies nur bei 25,9% der Patienten der Vergleichsgruppe der Fall war. Dies entsprach einem signifikanten Unterschied ( $p=0,014$ ). Damit verhielten sich unsere Ergebnisse ähnlich wie die von Katznelson et al. [85], die ebenfalls signifikante Ergebnisse zeigten, im Gegensatz zu Blumenthal et al. [52], Baker et al. [50], Burg et al. [95] und Connerney et al. [51], deren Patientenkollektive keinen Unterschied bezüglich des Vorliegens präoperativer kardialer Ereignisse zeigte. Eine weitere Studie machte es sich zur Aufgabe ein Model für Prädiktoren für präoperative Depression in potentiellen Herzbybypasspatienten zu erstellen und konnte ebenfalls einen signifikanten Zusammenhang zwischen erhöhten Depressionsscores und Myokardinfarkt in der Anamnese feststellen [107]. Als möglicher Erklärungsansätze dienen physiologischen Prozesse (Dysregulation der hypothalämischen-hypophysären-adrenokortikalen Achsen, autonome Dysfunktion, Hypertonie, Entzündungsprozesse, endotheliale Dysfunktion etc.), die im Rahmen einer Depression auftreten und sich negativ auf die Entstehung und Erhaltung der koronaren Herzerkrankung auswirken, sowie die depressionsspezifischen Verhaltensmuster (schlechte Compliance, ungesunder Lebensstil und mangelndes Self-management)



[108]. Letztendlich erwähnten die Autoren eine dritte Theorie, die depressive Symptome als eine Reaktion auf die, den Alltag stark beeinträchtigenden Symptome der KHK, interpretieren [109].

Wie unter Punkt 3.2 ausführlich beschrieben, schlossen wir die Parameter, für die wir signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen nachweisen konnten in der multivariate Analyse ein, um somit für potentielle Störfaktoren (Confounders) im postoperativen Outcome zu kontrollieren. Weder für den Parameter Rauchen, zerebrovaskuläre Erkrankungen, periphere Gefäßerkrankungen oder präoperativer Myokardinfarkt zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zum Postoperativen Delir. Dies bestätigte die Annahme, dass ein unabhängiger Zusammenhang zwischen dem Bestehen einer präoperativen Depression und dem Auftreten eines postoperativen Delirs besteht.

In einer weiterführenden Subgruppenanalyse betrachteten wir nähergehend den Zusammenhang zwischen Depression und Delir, wobei wir die prä-, peri- und postoperativen Daten ausschließlich der Patienten, die ein Delir entwickelt hatten in Beobachtungs- und Vergleichsgruppe verglichen (Tab. 15). Hier zeigten sich für zwei Faktoren signifikante Unterschiede, die im groben Gruppenvergleich nicht aufgetreten waren. Bezüglich des Faktors KHK zeigte sich, dass die Patienten der Beobachtungsgruppe mit Delir deutlich häufiger Mehrgefäßerkrankungen aufwiesen, während nicht-depressive Patienten größtenteils 1-Gefäßerkrankungen aufwiesen. Während der Zusammenhang zwischen Depression und erhöhtem Vorkommen von kardiovaskulären Erkrankungen bereits ausgiebig diskutiert wurde (siehe S.52), konnten wir in der Literatur keine eindeutigen Hinweise auf die unabhängige Assoziation zwischen dem Vorliegen von Mehrgefäßerkrankung und Auftreten von postoperativem Delir finden, da beim Vorliegen von KHK selten nach der gesondert Aufteilung von Ein- oder Mehrgefäßerkrankung ermittelt wurde. Die LVEF hingegen wurde in mehreren Studien als Risikofaktor für das Auftreten von Delir in Betracht gezogen und untersucht. Auch in der oben beschriebenen Subgruppenanalyse konnten wir einen signifikanten Zusammenhang nachweisen. Es zeigte sich, dass alle Delir-Patienten der Vergleichsgruppe eine mittlere LVEF (30-50%) aufwiesen, während im depressiven

Kollektiv circa ein Drittel der Patienten dieser Gruppe angehörten und über die Hälfte eine LVEF von über 50% aufwiesen. Dieser Fund zeigt sich somit widersprüchlich mit der ursprünglichen Vermutung, dass sowohl das Vorliegen von Depression als auch einer schlechteren kardiovaskulären Leistung das Auftreten von postoperativem Delir provozieren. Im Literaturvergleich konnten unsere Ergebnisse nicht mit den Erkenntnissen anderer Autoren Übereinstimmung finden, so konnten zum Beispiel Mariscalco et al. [110] eine schlechte LVEF (<30%) als unabhängigen Risikofaktor für das Entwickeln eines Delirs nach kardiochirurgischem Eingriff identifizieren, während Lin, Chen und Wang [57] in ihrer Meta-Analyse von insgesamt 25 Publikationen keinen Zusammenhang mit der LVEF fanden. Sie konnten hingegen die Assoziation zwischen postoperativem Delir und Depression bestätigen.

Des Weiteren führten wir eine Subgruppenanalyse im depressiven Kollektiv durch, wo wir die prä-, intra- und postoperativen Patienten in antidepressiver Behandlung mit den unbehandelten Patienten verglichen (Tab. 13). Dabei unterstellten wir, dass die Patienten in antidepressiver Behandlung medikamentös korrekt eingestellt waren. Hier konnten wir für den Parameter NYHA-Klassifikation einen signifikanten Unterschied aufzeigen ( $p=0,059$ ). Bei genauerer Auswertung zeigte sich, dass mit 21,2% der behandelten gegenüber 11,6% der unbehandelten Patienten, annähernd doppelt so viele Patienten NYHA-Klasse II zugeordnet waren, was jedoch kritisch betrachtet werden muss, da hingegen 7% der unbehandelten Patienten der Zwischenklasse II-III entsprachen, womit sich dieser Unterschied wieder relativiert. 48,8% der nicht behandelten Gruppe wurden NYHA-Klasse III eingeteilt, gegenüber 39,4% der behandelten Patienten. Die Anteile der Patienten in NYHA-Klasse I und IV zeigten keine relevanten Differenzen.

Nach eingehender Betrachtung und Analyse des Outcomes von depressiven Patienten, nach herzchirurgischem Eingriff, sowie der Betrachtung der präoperativen Parameter, im Vergleich mit der Datenlage der gängigen Literatur ließ sich eine gewisse Tendenz zum nachteiligen Outcome der Patienten in der Beobachtungsgruppe beobachten, auch wenn diese nicht für alle Faktoren gleichermaßen eindeutig ausfiel. Wir konnten das Vorliegen depressiver Symptomatik als unabhängigen und signifikanten Risikofaktor

für das Auftreten eines postoperativen Delirs nach herzchirurgischer Operation identifizieren und für andere Parameter, wie Schlaganfall und postoperative Beatmungszeit starke Assoziationen aufzeigen.

Bezüglich unseres primären Endpunktes, der Mortalität, konnten wir kein erhöhtes Risiko für depressive Patienten innerhalb der ersten 30 Tage zu versterben feststellen und widerlegten damit unsere Studienhypothese. Dennoch zeigten unsere Ergebnisse mit denen anderer, vergleichbarer Studien Übereinstimmungen. Erst in der Langzeitbeobachtung konnten weiterführende Untersuchungen erhöhte Mortalitätsraten für depressive Patienten nachweisen.

Es ist seit mehreren Jahrzehnten bekannt und gut belegt, dass ein starker Zusammenhang zwischen Depression und KHK besteht, welcher fatale Auswirkungen auf den Verlauf beider Erkrankungen, besonders jedoch der KHK haben kann [108].

Ziel dieser Studie war es diese Beobachtungen auf die Relation depressiver Patienten in der Herzchirurgie zu erweitern.

Aus oben dargelegten Daten ließ sich der Schluss ziehen, dass Depression eine wesentliche und wichtige Rolle in der chirurgischen Therapie und im postoperativen Verlauf darstellt. Es empfiehlt sich ein strukturiertes Screening auf erhöhte depressive Symptome aller Patienten, denen eine Operation am Herzen bevorsteht. Dunkel et al. [111] haben in ihrer Studie anhand soziodemographischer, klinischer und Behandlungsvariablen ein Modell entwickelt um das präoperative Risiko von Depressionen abzuschätzen und konnten somit unter anderem aufzeigen, dass gewisse Faktoren, wie weibliches Geschlecht, Alter, Ausbildung und Familienstatus, als auch anamnestische Charakteristika, wie Myokardinfarkt in der Vergangenheit, von erheblichem Interesse waren. Um die bestmögliche Behandlung von herzchirurgischen Patienten zu gewährleisten, sollte sowohl auf Depressionen gescreent, als auch bei positivem Befund eine entsprechende und effektive Behandlung initiiert werden.

Von Interesse wäre an dieser Stelle eine weiterführende, prospektive Studie, die sich gezielt mit der Identifizierung von depressiven Patienten und ihrer zielgerichteten Therapie beschäftigt und nach dem unsrigen Modell das postoperative Outcome nach Eingriffen am Herzen beobachtet und analysiert.

#### 4.4 Limitationen

Die wahrscheinlich wichtigste Limitation der vorliegenden Arbeit ergab sich aus dem Studiendesign, da durch die retrospektive Natur der Arbeit eventuelle Einflussfaktoren nicht auszuschließen waren. Alle verarbeiteten Daten, inklusive Diagnosen und Befunde, wurden nicht selbst erhoben, sondern in der Annahme ihrer Richtigkeit aus den elektronisch vorliegenden Patientenakten übernommen, wodurch Dokumentationsfehler nur bedingt auszuschließen waren.

Während sich das Gros der vergleichbaren Studien lediglich mit dem Outcome depressiver Patienten nach revaskularisierenden Operationen beschäftigte, schlossen wir auch Patienten in unsere Studie mit ein, die sich Herzklappen- oder Kombinationseingriffen unterzogen hatten. Hieraus könnte die exakte Vergleichbarkeit mit anderer Studien angezweifelt werden.

Während eine Stärke unserer Studie das große Patientenkollektiv (n=294) ausmachte, war die Gesamtzahl der postoperativen Komplikationen, insbesondere der Mortalität und des postoperativen Delirs, insgesamt eher gering, was einerseits für die hohe Qualität der Klinik für Thorax-, Herz- und thorakale Gefäßchirurgie in Würzburg spricht, andererseits jedoch mit sich führt, dass die statistischen Ergebnisse nur bedingt aussagekräftig waren.

## 5. Zusammenfassung

Die vorliegende retrospektive Arbeit beschäftigte sich mit dem postoperativen Outcome von Patienten mit depressiver Erkrankung, die sich einem herzchirurgischen Eingriff unterzogen hatten, im Vergleich zu einem Kollektiv psychisch gesunder Patienten. Studienhypothese war, dass Depression das Risiko von postoperativer Mortalität, peri- und postoperativer Komplikationen und stationären Wiederaufnahmen erhöht.

Insgesamt wurden 294 Patienten, die im Zeitraum von Januar 2008 bis einschließlich März 2013 in der Klinik für Thorax-, Herz- und thorakale Gefäßchirurgie des Universitätsklinikum Würzburg am Herzen operiert wurden, eingeschlossen.

Wir erhoben eine Vielzahl prä-, intra- und postoperative Parameter (siehe Abbildung 1 und 2) um eine möglichst umfassende und genaue Analyse des peri- und postoperativen Verlaufs zu gewährleisten.

In der Auswertung und Gegenüberstellung dieser Daten zeigte sich in der Häufigkeit des Auftretens eines postoperativen Delirs, das eine gefürchtete Komplikation in der Herzchirurgie darstellt, ein wesentlich signifikanter Unterschied zwischen Beobachtungs- und Kontrollgruppe. Es wurde bei 13,6% der depressiven Patienten im Vergleich zu 3,4% der nicht-depressiven Patienten ein postoperatives Delir verzeichnet. Dies entsprach einem signifikanten Unterschied ( $p=0,002$ ), der auch nach Kontrolle für potentielle Störfaktoren signifikant blieb ( $p=0,010$ ). Damit deckte sich unsere Erkenntnis mit den Ergebnissen vergleichbarer Literatur. Wir zogen daraus die Schlussfolgerung, dass die Diagnosestellung und Therapie von Depression und depressiver Symptomatik in Patienten mit koronarer Herzkrankheit von klinischer Relevanz ist um eine optimale chirurgische Behandlung zu gewährleisten, wie auch zuvor von anderen Autoren diskutiert [55, 56, 59].

Als primären Endpunkt definierten wir die postoperative 30-Tages-Mortalität. Hier konnten wir keinen Unterschied zwischen den beiden Gruppen nachweisen, somit deckten sich unsere Ergebnisse mit denen vergleichbarer Studien [49, 50], während sich in der Langzeitbeobachtung in derselben Studie von Stenman et al. [49], wie auch in weiteren Langzeitstudien [49, 51, 52] durchaus signifikante Zusammenhänge zwischen Depression und erhöhter postoperativer Mortalität identifizieren ließen.

Abschließend und unter Berücksichtigung der Ergebnisse der weiterführenden Literatur plädieren wir für die Relevanz des Screenings nach Depression für Patienten, bei denen die Indikation zur Herzoperation gestellt wurden, insbesondere für Eingriffe koronarchirurgischer Art.

Weiterführende prospektive Studien könnten durchaus von wissenschaftlichem und klinischem Interesse sein.

## 6. Literaturverzeichnis

1. S. Allender, P. Scarborough, V. Peto, et al. European cardiovascular disease statistics. 2008 ed. European Heart Network 2008;11-35
2. R.V. Luepker. The World-Health-Organization Monica Project (Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular-Disease) - a Major International Collaboration. *J Clin Epidemiol* 1988;41:105-114
3. R. Ross. Atherosclerosis — An Inflammatory Disease. *N Eng J Med* 1999;340:115-126
4. F. M. Baer and S. Rosenkranz. Koronare Herzkrankheit und akutes Koronarsyndrom. In: E. Erdmann (eds) *Klinische Kardiologie*. 8. Aufl., Springer, Berlin, Heidelberg, 2011;13-72
5. J. Cremer and J. Schöttler. Koronare Herzkrankheit (KHK). In: G. Ziemer, A. Haverich (eds) *Herzchirurgie*. 3. Aufl., Springer, Berlin, Heidelberg, 2010;569-588
6. F. W. Mohr, M.-C. Morice, A. P. Kappetein, et al. Coronary artery bypass graft surgery versus percutaneous coronary intervention in patients with three-vessel disease and left main coronary disease: 5-year follow-up of the randomised, clinical SYNTAX trial. *Lancet* 2013;381:629-638
7. S. Yusuf, S. Hawken, S. Ounpuu, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004;364:937-952
8. P. W. Wilson. Established risk factors and coronary artery disease: the Framingham Study. *Am J Hypertens* 1994;7:7S-12S
9. R. Rugulies. Depression as a predictor for coronary heart disease. a review and meta-analysis. *Am J Prev Med* 2002;23:51-61
10. A. K. Dhar and D. A. Barton. Depression and the Link with Cardiovascular Disease. *Front Psychiatry* 2016;7:33
11. N. Frasurre-Smith and F. Lesperance. Reflections on depression as a cardiac risk factor. *Psychosom Med* 2005;67 Suppl 1:19-25
12. H. Kuper, M. Marmot and H. Hemingway. Systematic review of prospective cohort studies of psychosocial factors in the etiology and prognosis of coronary heart disease. *Semin Vasc Med* 2002;2:267-314
13. A. H. Glassman, J. T. Bigger, M. Gaffney, et al. Onset of major depression associated with acute coronary syndromes: relationship of onset, major depressive disorder history, and episode severity to sertraline benefit. *Arch Gen Psychiatry* 2006;63:283-288
14. C. M. Celano and J. C. Huffman. Depression and cardiac disease: a review. *Cardiol Rev* 2011;19:130-142
15. F. Schneider, S. Wien, S. Weber-Papen. Epidemiologie und Ätiologie psychischer Erkrankungen. In: F. Schneider (eds) *Facharztwissen Psychiatrie und Psychotherapie*. 1. Aufl., Springer, Berlin, Heidelberg, 2012;3-9
16. V. Arolt, C. Reimer and H. Dilling. Affektive Erkrankungen. In: V. Arolt (eds) *Basiswissen Psychiatrie und Psychotherapie*. 7. Aufl., Springer, Berlin, Heidelberg, 2011;153-188

17. A. T. Beck, C. H. Ward, M. Mendelson, et al. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry* 1961;4:561-571
18. M. Hautzinger. Das Beck-Depressionsinventar in der Klinik (The German Version of the Beck Depression Inventory (BDI) in Clinical Use). *Der Nervenarzt* 1991;62:689-696
19. R. L. Spitzer, K. Kroenke and J. B. Williams. Validation and utility of a self-report version of PRIME-MD: the PHQ primary care study. *Primary Care Evaluation of Mental Disorders. Patient Health Questionnaire. JAMA* 1999;282:1737-1744
20. B. Löwe, R. L. Spitzer, S. Zipfel, et al. Gesundheitsfragebogen für Patienten (PHQ D). Komplette Version und Kurzform. Testmappe mit Manual, Fragebögen, Schablonen. 2. Aufl., Karlsruhe: Pfizer; 2002.
21. M. Hamilton. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960;23:56-62
22. F. Jacobi, J. Hoyer and H.-U. Wittchen. Seelische Gesundheit in Ost und West: Analysen auf der Grundlage des Bundesgesundheits surveys. *Z Klin Psychol Psychother* 2004;33:251-260
23. R. C. Kessler, P. Berglund, O. Demler, et al. The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *JAMA* 2003;289:3095-3105
24. R. M. Carney and K. E. Freedland. Depression in Patients with Coronary Heart Disease. *Am J Med* 2008;121:20-27
25. D. L. Musselman, D. L. Evans and C. B. Nemeroff. The relationship of depression to cardiovascular disease: epidemiology, biology, and treatment. *Arch Gen Psychiatry* 1998;55:580-592
26. G. M. McKhann, L. M. Borowicz, M. A. Goldsborough, et al. Depression and cognitive decline after coronary artery bypass grafting. *Lancet* 1997;349:1282-1284
27. P. A. Pirraglia, J. C. Peterson, P. Williams-Russo, et al. Depressive symptomatology in coronary artery bypass graft surgery patients. *Int J Geriatr Psychiatry* 1999;14:668-680
28. I. Connerney, P. A. Shapiro, J. S. McLaughlin, et al. Relation between depression after coronary artery bypass surgery and 12-month outcome: a prospective study. *Lancet* 2001;358:1766-1771
29. P. J. Tully and R. A. Baker. Depression, anxiety, and cardiac morbidity outcomes after coronary artery bypass surgery: a contemporary and practical review. *J Geriatr Cardiol* 2012;9:197-208
30. H. B. Rothenhausler, B. Grieser, G. Nollert, et al. Psychiatric and psychosocial outcome of cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: a prospective 12-month follow-up study. *Gen Hosp Psychiatry* 2005;27:18-28
31. K. P. Alexander, K. J. Anstrom, L. H. Muhlbaier, et al. Outcomes of cardiac surgery in patients age  $\geq 80$  years: results from the National Cardiovascular Network. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:731-738
32. I. Sudano, J. Steffel, T. Lüscher. Arterielle Hypertonie. In: J. Steffel, T. Lüscher (eds) *Herz-Kreislauf. Springer-Lehrbuch Modul Innere Medizin*. 2. Aufl., Springer, Berlin, Heidelberg, 2014;35-45
33. G. Herold. Koronare Herzerkrankung. In: G. Herold (eds) *Innere Medizin: eine vorlesungsorientierte Darstellung; unter Berücksichtigung des*



- Gegenstandskataloges für die Ärztliche Prüfung; mit ICD 10-Schlüssel im Text und Stochwortverzeichnis. Köln, 2013;239
34. A. Schäffler et al. Kohlenhydratstoffwechsel. In: A. Schäffler (eds) Funktionsdiagnostik in Endokrinologie, Diabetologie und Stoffwechsel. 3. Aufl., Springer, Berlin, Heidelberg, 2015;7-29
  35. A. Schäffler et al. Lipidstoffwechsel. In: A. Schäffler (eds) Funktionsdiagnostik in Endokrinologie, Diabetologie und Stoffwechsel. 3. Aufl., Springer, Berlin, Heidelberg, 2015;31-36
  36. J. C. M. Brust. Harrison's Neurology in Clinical Medicine. Neurology 2006;67:2093-2094
  37. J. F. Lau, M. D. Weinberg and J. W. Olin. Peripheral artery disease. Part 1: clinical evaluation and noninvasive diagnosis. Nat Rev Cardiol 2011;8:405-418
  38. M. Flesch. Erworbene Herzklappenfehler. In: E. Erdmann (eds) Klinische Kardiologie. 8. Aufl., Springer, Berlin, Heidelberg, 2011;425-451
  39. C. Schmied, F. Nietlispach, O. Gämperli, et al. Erkrankungen der Herzklappen. In: J. Steffel, T. Luscher (eds) Herz-Kreislauf. Springer-Lehrbuch Module Innere Medizin. 2. Aufl., Springer, Berlin, Heidelberg, 2014;103-120
  40. W. Piper. Krankheiten der Atmungsorgane. In: W. Piper (eds) Innere Medizin. Springer-Lehrbuch. 2. Aufl., Springer, Berlin, Heidelberg, 2013;181-254
  41. G. Laux. Depressive Episode und rezidivierende depressive Störung. In: H. J. Möller, G. Laux, H. P. Kapfhammer (eds) Psychiatrie und Psychotherapie, 2. Aufl., Springer, Berlin, Heidelberg, New York, Tokio, 2003;1159-1210
  42. Deutsche Gellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN). Methoden der Leitlinie. In: Nationale Versorgungsleitlinie - Unipolare Depression 2010;0:1-20
  43. S. Hatano. Experience from a multicentre stroke register: a preliminary report. Bull World Health Organ 1976;54:541-553
  44. M. Marnane, C. A. Duggan, O. C. Sheehan, et al. Stroke subtype classification to mechanism-specific and undetermined categories by TOAST, A-S-C-O, and causative classification system: direct comparison in the North Dublin population stroke study. Stroke 2010;41:1579-1586
  45. American Psychiatric Association (1994). Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM), 4th ed. Washington DC: American Psychiatric Association. 1994;123
  46. Y. Shehabi, R. R. Riker, P. M. Bokesch, et al. Delirium duration and mortality in lightly sedated, mechanically ventilated intensive care patients. Crit Care Med 2010;38:2311-2318
  47. M. A. Pisani, S. Y. Kong, S. V. Kasl, et al. Days of delirium are associated with 1-year mortality in an older intensive care unit population. Am J Respir Crit Care Med 2009;180:1092-1097
  48. E. W. Ely, A. Shintani, B. Truman, et al. Delirium as a predictor of mortality in mechanically ventilated patients in the intensive care unit. JAMA 2004;291:1753-1762
  49. M. Stenman, M. J. Holzmann and U. Sartipy. Relation of major depression to survival after coronary artery bypass grafting. Am J Cardiol 2014;114:698-703
  50. R. A. Baker, M. J. Andrew, G. Schrader, et al. Preoperative depression and mortality in coronary artery bypass surgery: preliminary findings. ANZ J Surg 2001;71:139-142

51. I. Connerney, R. P. Sloan, P. A. Shapiro, et al. Depression is associated with increased mortality 10 years after coronary artery bypass surgery. *Psychosom Med* 2010;72:874-881
52. J. A. Blumenthal, H. S. Lett, M. A. Babyak, et al. Depression as a risk factor for mortality after coronary artery bypass surgery. *Lancet* 2003;362:604-609
53. B. Korbmacher, S. Ulbrich, H. Dalyanoglu, et al. Perioperative and long-term development of anxiety and depression in CABG patients. *Thorac Cardiovasc Surg* 2013;61:676-681
54. B. Foss-Nieradko, M. Stepnowska and R. Piotrowicz. Effect of the dynamics of depression symptoms on outcomes after coronary artery bypass grafting. *Kardiol Pol* 2012;70:591-597
55. S. Koster, A. G. Hensens, M. J. Schuurmans, et al. Consequences of delirium after cardiac operations. *Ann Thorac Surg* 2012;93:705-711
56. J. M. Humphreys, L. A. Denson, R. A. Baker, et al. The importance of depression and alcohol use in coronary artery bypass graft surgery patients: risk factors for delirium and poorer quality of life. *J Geriatr Cardiol* 2016;13:51-57
57. Y. Lin, J. Chen and Z. Wang. Meta-analysis of factors which influence delirium following cardiac surgery. *J Card Surg* 2012;27:481-492
58. B. J. Martin, K. J. Buth, R. C. Arora, et al. Delirium: a cause for concern beyond the immediate postoperative period. *Ann Thorac Surg* 2012;93:1114-1120
59. J. Kazmierski, A. Banys, J. Latek, et al. Cortisol levels and neuropsychiatric diagnosis as markers of postoperative delirium: a prospective cohort study. *Crit Care* 2013;17:R38
60. A. Koskderelioglu, O. Onder, M. Gucuyener, et al. Screening for postoperative delirium in patients with acute hip fracture: Assessment of predictive factors. *Geriatr Gerontol Int* 2017;17:919-924
61. S. Tai, L. Xu, L. Zhang, et al. Preoperative risk factors of postoperative delirium after transurethral prostatectomy for benign prostatic hyperplasia. *Int J Clin Exp Med* 2015;8:4569-4574
62. A. M. Maclulich, K. J. Ferguson, T. Miller, et al. Unravelling the pathophysiology of delirium: a focus on the role of aberrant stress responses. *J Psychosom Res* 2008;65:229-238
63. J. Witlox, L. S. Eurelings, J. F. de Jonghe, et al. Delirium in elderly patients and the risk of postdischarge mortality, institutionalization, and dementia: a meta-analysis. *JAMA* 2010;304:443-451
64. E. W. Ely, S. Gautam, R. Margolin, et al. The impact of delirium in the intensive care unit on hospital length of stay. *Intensive Care Med* 2001;27:1892-1900
65. J. M. Leung. Postoperative delirium: are there modifiable risk factors? *Eur J Anaesthesiol* 2010;27:403-405
66. E. J. Brunner, M. J. Shipley, A. R. Britton, et al. Depressive disorder, coronary heart disease, and stroke: dose-response and reverse causation effects in the Whitehall II cohort study. *Eur J Prev Cardiol* 2014;21:340-346
67. A. Pan, Q. Sun, O. I. Okereke, et al. Depression and risk of stroke morbidity and mortality: a meta-analysis and systematic review. *JAMA* 2011;306:1241-1249
68. M. J. O'Donnell, D. Xavier, L. Liu, et al. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *Lancet* 2010;376:112-123

69. L. J. Dacey, D. S. Likosky, B. J. Leavitt, et al. Perioperative stroke and long-term survival after coronary bypass graft surgery. *Ann Thorac Surg* 2005;79:532-536
70. A. Markewitz and A. Franke. Herzchirurgische Intensivmedizin. In: G. Ziemer, A. Haverich (eds) *Herzchirurgie*. 3. Aufl., Springer, Berlin, Heidelberg, 2010;135-184
71. L. V. Doering, O. Martínez-Maza, D. L. Vredevoe, et al. Relation of Depression, Natural Killer Cell Function, and Infections after Coronary Artery Bypass in Women. *Eur J Cardiovasc Nurs* 2008;7:52-58
72. L. V. Doering, D. K. Moser, W. Lemankiewicz, et al. Depression, healing, and recovery from coronary artery bypass surgery. *Am J Crit Care* 2005;14:316-324
73. M. F. Scheier, K. A. Matthews, J. F. Owens, et al. Optimism and rehospitalization after coronary artery bypass graft surgery. *Arch Intern Med* 1999;159:829-835
74. J. K. Kiecolt-Glaser, G. G. Page, P. T. Marucha, et al. Psychological influences on surgical recovery. Perspectives from psychoneuroimmunology. *Am Psychol* 1998;53:1209-1218
75. E. L. Hannan, M. J. Racz, G. Walford, et al. Predictors of readmission for complications of coronary artery bypass graft surgery. *JAMA* 2003;290:773-780
76. C. D. Saur, B. B. Granger, L. H. Muhlbaier, et al. Depressive symptoms and outcome of coronary artery bypass grafting. *Am J Crit Care* 2001;10:4-10
77. F. Lesperance, N. Frasure-Smith and M. Talajic. Major depression before and after myocardial infarction: its nature and consequences. *Psychosom Med* 1996;58:99-110
78. J. H. Krannich, P. Weyers, S. Lueger, et al. Presence of depression and anxiety before and after coronary artery bypass graft surgery and their relationship to age. *BMC Psychiatry* 2007;7:47
79. A. Mayr, H. Knotzer, W. Pajk, et al. Risk factors associated with new onset tachyarrhythmias after cardiac surgery-a retrospective analysis. *Acta Anaesthesiol Scand* 2001;45:543-549
80. P. M. Sapin, A. K. Woelfel and J. R. Foster. Unexpected ventricular tachyarrhythmias soon after cardiac surgery. *Am J Cardiol* 1991;68:1099-1100
81. G. H. Almassi, T. Schowalter, A. C. Nicolosi, et al. Atrial fibrillation after cardiac surgery: a major morbid event? *Ann Surg* 1997;226:501-511
82. R. M. Carney, K. E. Freedland, M. W. Rich, et al. Ventricular tachycardia and psychiatric depression in patients with coronary artery disease. *Am J Med* 1993;95:23-28
83. P. J. Tully, J. S. Bennetts, R. A. Baker, et al. Anxiety, depression, and stress as risk factors for atrial fibrillation after cardiac surgery. *Heart Lung* 2011;40:4-11
84. M. Beresnevaite, R. Benetis, G. J. Taylor, et al. Depression predicts perioperative outcomes following coronary artery bypass graft surgery. *Scand Cardiovasc J* 2010;44:289-294
85. R. Katznelson, W. Scott Beattie, G. N. Djaiani, et al. Untreated preoperative depression is not associated with postoperative arrhythmias in CABG patients. *Can J Anaesth* 2014;61:12-18
86. M. Y. Rady, T. Ryan and N. J. Starr. Perioperative determinants of morbidity and mortality in elderly patients undergoing cardiac surgery. *Crit Care Med* 1998;26:225-235

87. D. Chu, F. G. Bakaeen, X. L. Wang, et al. Does the duration of surgery affect outcomes in patients undergoing coronary artery bypass grafting? *Am J Surg* 2008;196:652-656
88. A. Torabipour, M. Arab, H. Zeraati, et al. Multivariate Analysis of Factors Influencing Length of Hospital Stay after Coronary Artery Bypass Surgery in Tehran, Iran. *Acta Med Iran* 2016;54:124-133
89. J. Dunning, J. Au, M. Kalkat, et al. A validated rule for predicting patients who require prolonged ventilation post cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2003;24:270-276
90. R. Larsen. Intensivbehandlung nach Herzoperationen. In: R. Larsen (eds) *Anästhesie und Intensivmedizin in Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie*. 8. Aufl., Springer, Berlin, Heidelberg, 2012;241-269
91. Z. Totonchi, F. Baazm, M. Chitsazan, et al. Predictors of prolonged mechanical ventilation after open heart surgery. *J Cardiovasc Thorac Res* 2014;6:211-216
92. J. L. Bezanson, C. Deaton, J. Craver, et al. Predictors and outcomes associated with early extubation in older adults undergoing coronary artery bypass surgery. *Am J Crit Care* 2001;10:383-390
93. F. Cislighi, A. M. Condemmi and A. Corona. Predictors of prolonged mechanical ventilation in a cohort of 5123 cardiac surgical patients. *Eur J Anaesthesiol* 2009;26:396-403
94. B. S. Govender M, Dixon DL. Risk Factors for Prolonged Mechanical Ventilation after Cardiopulmonary Bypass for Open-Heart Surgery in Adults. *Clin Res Pulmonol* 2015;3(1):1033
95. M. M. Burg, M. C. Benedetto, R. Rosenberg, et al. Presurgical depression predicts medical morbidity 6 months after coronary artery bypass graft surgery. *Psychosom Med* 2003;65:111-118
96. R. J. Contrada, T. M. Goyal, C. Cather, et al. Psychosocial factors in outcomes of heart surgery: the impact of religious involvement and depressive symptoms. *Health Psychol* 2004;23:227-238
97. M. Oxlad, J. Stubberfield, R. Stuklis, et al. Psychological Risk Factors for Increased Post-Operative Length of Hospital Stay Following Coronary Artery Bypass Graft Surgery. *J Behav Med* 2006;29:179
98. R. C. Ziegelstein, J. A. Fauerbach, S. S. Stevens, et al. Patients with depression are less likely to follow recommendations to reduce cardiac risk during recovery from a myocardial infarction. *Arch Intern Med* 2000;160:1818-1823
99. C. P. R. N. Deaton, W. S. M. D. Weintroub, J. M. D. Ramsay, et al. Patient Perceived Health Status, Hospital Length of Stay, and Readmission after Coronary Artery Bypass Surgery. *J Cardiovasc Nurs* 1998;12:62-71
100. T. M. Luger, J. Suls and M. W. Vander Weg. How robust is the association between smoking and depression in adults? A meta-analysis using linear mixed-effects models. *Addict Behav* 2014;39:1418-1429
101. R. G. Robinson, S. E. Starkstein. Neuropsychiatric aspects of cerebrovascular disorders. In: *The American Psychiatric Publishing Textbook of Neuropsychiatry and Neurosciences*, 3rd Edition. Washington DC, American Psychiatric Publishing, 1997;723-752
102. M. May. Does Psychological distress predict the risk of ischemic stroke and transient ischemic attack? The Caerphilly Study. *Stroke* 2002;33:7-12

103. A. J. Thomas, J. T. O'Brien, S. Davis, et al. Ischemic basis for deep white matter hyperintensities in major depression: a neuropathological study. *Arch Gen Psychiatry* 2002;59:785-792
104. S. M. Grenon, J. Hiramoto, K. G. Smolderen, et al. Association Between Depression and Peripheral Artery Disease: Insights From the Heart and Soul Study. *J Am Heart Assoc* 2012;1:e002667
105. K. G. Smolderen, A. E. Aquarius, J. de Vries, et al. Depressive symptoms in peripheral arterial disease: a follow-up study on prevalence, stability, and risk factors. *J Affect Disord* 2008;110:27-35
106. D. P. Brostow, M. L. Petrik, A. J. Starosta, et al. Depression in patients with peripheral arterial disease: A systematic review. *Eur J Cardiovasc Nurs* 2017;16:181-193
107. A. Dunkel, F. Kendel, E. Lehmkuhl, et al. Predictors of preoperative depressive risk in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *Clin Res Cardiol* 2009;98:643-650
108. K. Goldston and A. J. Baillie. Depression and coronary heart disease: a review of the epidemiological evidence, explanatory mechanisms and management approaches. *Clin Psychol Rev* 2008;28:288-306
109. K. Kroenke, R. L. Spitzer, J. B. Williams, et al. Physical symptoms in primary care. Predictors of psychiatric disorders and functional impairment. *Arch Fam Med* 1994;3:774-779
110. G. Mariscalco, M. Cottini, M. Zanobini, et al. Preoperative statin therapy is not associated with a decrease in the incidence of delirium after cardiac operations. *Ann Thorac Surg* 2012;93:1439-1447
111. A. Dunkel, F. Kendel, E. Lehmkuhl, et al. Predictors of preoperative depressive risk in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *Clin Res Cardiol* 2009;98:643-650

## **Abbildungsverzeichnis**

- Abb. 1 Erhebungsbogen der Vergleichsgruppe
- Abb. 2 Erhebungsbogen der Beobachtungsgruppe
- Abb. 3 Häufigkeitsverteilung der Depressionsgrade im depressiven  
Patientenkollektiv
- Abb. 4 Häufigkeitsverteilung antidepressiver Medikation
- Abb. 5 Häufigkeitsverteilung der unterschiedlichen Operationen

## Tabellenverzeichnis

Tab. 1	Stadieneinteilung des Body-Mass-Indexes
Tab. 2	NYHA-Klassifikation
Tab. 3	Einteilung der linksventrikulären Ejektions-Fraktion (LVEF)
Tab. 4	Einteilung der Schweregrade der COPD nach GOLD
Tab. 5	Einteilung der COPD in Gruppen
Tab. 6	Haupt- und Zusatzsymptome zur Diagnosestellung Depression
Tab. 7	Übersicht demographischer Daten
Tab. 8	Übersicht der Komorbiditäten
Tab. 9	Häufigkeitsverteilung kardiovaskulärer Medikation
Tab. 10	Aufteilung depressiver Patienten mit/ohne medikamentöser Behandlung
Tab. 11	Übersicht intra- und postoperativer Parameter
Tab. 12	Übersicht postoperativer Mortalität und Morbidität
Tab. 13	Subgruppenanalyse der depressiven Patienten mit/ohne medikamentöser Behandlung
Tab. 14	Subgruppenanalyse Mortalität
Tab. 15	Subgruppenanalyse Delir
Tab. 16	Subgruppenanalyse Morbidität und Mortalität, aufgegliedert nach Art der OP (Gesamtkollektiv)
Tab. 17	Subgruppenanalyse Morbidität und Mortalität, aufgegliedert nach Art der OP (Beobachtungsgruppe)
Tab. 18	Subgruppenanalyse Morbidität und Mortalität, aufgegliedert nach Art der OP (Vergleichsgruppe)
Tab. 19	p-Werte der Subgruppenanalyse Morbidität und Mortalität, aufgegliedert nach Art der OP (Gruppenvergleich)
Tab. 20	Logistische Regressionsanalyse zur Kontrolle nach Störfaktoren

## **Danksagung**

Ich bedanke mich vielmals bei Herrn Professor Dr. Leyh, Leiter der Klinik und Poliklinik für Thorax-, Herz- und Thorakale Gefäßchirurgie für die Überlassung des Themas und die Möglichkeit der Anfertigung dieser Dissertation.

Bei meinem Betreuer Professor Dr. Christoph Schimmer möchte ich mich herzlich für die enge Zusammenarbeit bedanken. Seiner stetigen Hilfsbereitschaft und seinem großem Engagement habe ich es zu verdanken, dass diese Arbeit fertiggestellt werden konnte.

Ganz besonderer Dank gilt meinen großartigen Eltern und meinen tollen Geschwistern, die mich immer und in jeder Situation ohne zu zögern unterstützen, mir mit Rat und Tat zur Seite stehen und immer an mich glauben, vor allem dann, wenn ich es selbst nicht tue.

Die letzten Zeilen widme ich dir, Gregor. Du weißt warum.



## Lebenslauf

### Persönliche Angaben:

Paula Sophia Juliane Engel

Geboren am 25.01.1989 in Berlin

### Schulische Ausbildung:

1995-2001 Johannes-Tews-Grundschule, Berlin

2001-2008 Werner-von-Siemens-Gymnasium, Berlin

2008 Schulabschluss mit der Allgemeinen Hochschulreife

### Hochschulbildung:

2009-2015 Studium der Humanmedizin Julius-Maximilians-Universität, Würzburg

August 2011 1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

Oktober 2014 2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (schriftlicher Teil)

November 2015 2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (mündlicher Teil)

### Beruflicher Werdegang:

März 2016 Assistenzärztin, Orthopädie, Rigshospitalet, Kopenhagen, DK

April 2016-Januar 2018 Assistenzärztin, Orthopädie und Unfallchirurgie, Herlev Hospital, Herlev, DK

Februar 2018 – Mai 2018 Assistenzärztin, Orthopädie, Gentofte Hospital, Hellerup, DK

Juni 2018 - Oktober 2018 Assistenzärztin, Orthopädie und Unfallchirurgie, Nordsjællands Hospital, Hillerød, DK

Ab November 2018 Assistenzärztin, Orthopädie und Unfallchirurgie, Bispebjerg Hospital, Kopenhagen, DK

Kopenhagen, Januar 2019