

Aus der Klinik für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie
(Prof. Dr. med. C. Herrmann-Lingen)
der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

**Auswirkungen psychologischer und multimodaler
Interventionen auf psychisches Befinden und
Serumkonzentrationen von Zytokinen bei Patientinnen
und Patienten mit operativer Myokardrevaskularisation:
Ergebnisse der I-COPE-Studie**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät der
Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von

Svenja Marie Becker

aus

Köln

Göttingen 2021

Dekan: Prof. Dr. med. W. Brück

Betreuungsausschuss

Betreuer: Prof. Dr. mult. T. Meyer

Ko-Betreuer: PD Dr. med. M. Friedrich

Prüfungskommission

Referent: Prof. Dr. mult. T. Meyer

Ko-Referentin: PD Dr. med. A. Sandek

Promotor-Vertreterin: Prof. Dr. hum. biol. M. Schön

Datum der mündlichen Prüfung: 19.10.2022

Hiermit erkläre ich, die Dissertation mit dem Titel **„Auswirkungen psychologischer und multimodaler Interventionen auf psychisches Befinden und Serumkonzentrationen von Zytokinen bei Patientinnen und Patienten mit operativer Myokardrevaskularisation: Ergebnisse der I-COPE-Studie“** eigenständig angefertigt und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

Göttingen, den 05.12.2021

.....

(Svenja Marie Becker)

Die Daten, auf denen die vorliegende Arbeit basiert, wurden teilweise publiziert:

Sadlonova M, Nagel J, Becker S, Neumann S, Staab J, Meyer T, Celano CM, Amonoo HL, Fangauf SV, Herrmann-Lingen C (2022): Feasibility and preliminary efficacy of perioperative interventions in patients undergoing coronary artery bypass grafting: the randomized controlled I-COPE trial. *Eur J Cardiothorac Surg* 62, ezac041

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	II
Tabellenverzeichnis	III
Abkürzungsverzeichnis	V
1 Einleitung	1
2 Material und Methoden	7
2.1 Die I-COPE Studie	7
2.2 Interventionen	8
2.3 Psychometrische Diagnostik	11
2.4 Labordiagnostik	15
2.5 Statistische Analysen	18
3 Ergebnisse	20
3.1 Beschreibung des Studienkollektivs und Merkmalsvergleich der drei Subgruppen	20
3.2 Überdauernde Effekte der Interventionen	22
3.3 Effekte der Interventionen während des stationären Aufenthalts	41
4 Diskussion	46
5 Zusammenfassung	78
6 Literaturverzeichnis	80

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Übersicht über die Zeitpunkte der psychologischen und multimodalen Interventionen	8
Abbildung 2: Ergebnisse der Einschätzung des allgemeinen Gesundheitszustandes anhand der EQ-5D-VAS-Skala über die Zeitpunkte T0, T4 und T6.....	23
Abbildung 3: Liniendiagramm über den Zeitverlauf der Zufriedenheit mit der Gesundheitsversorgung in den letzten zwei Monaten.....	24
Abbildung 4: Zufriedenheit mit der gesamten Therapie der Herzerkrankung präoperativ und zum Nachbeobachtungszeitpunkt.....	24
Abbildung 5: Zeitverlauf der HADS-Depressionswerte mit postoperativem Anstieg und Abfall zum Nachbeobachtungszeitpunkt.....	27
Abbildung 6: Darstellung des Verlaufs der Angst gemessen in der HADS-Subskala über die drei Untersuchungszeitpunkte T0, T4 und T6.....	28
Abbildung 7: Veranschaulichung der herzbezogenen Aufmerksamkeit über den Zeitverlauf T0, T5 und T6 durch den Herzanxiety-Fragebogen.....	30
Abbildung 8: Signifikanter Abfall der Werte für die Dimension der Vermeidung des Herzanxiety-Fragebogens zu den Zeitpunkten T5 und T6.....	31
Abbildung 9: Darstellung der Ergebnisse der Subskala Furcht des Herzanxiety-Fragebogens zu den Zeitpunkten T0, T5 und T6	32
Abbildung 10: Liniendiagramme des Seattle-Angina-Fragebogens in den fünf Subskalen „Einschränkung“ (A), „Stabilität“ (B), „Häufigkeit“ (C), „Zufriedenheit“ (D) und „Wahrnehmung“ (E).....	33
Abbildung 11: Darstellung des signifikanten Anstiegs der logarithmierten Interleukin-6-Serumkonzentrationen zum Zeitpunkt T4 und Abfall der Werte zum Zeitpunkt T6	37
Abbildung 12: Liniendiagramm über den Zeitverlauf T1 bis T6 der logarithmierten Interleukin-8-Serumkonzentrationen mit signifikanter Reduktion nach sechs Monaten	38
Abbildung 13: Darstellung der logarithmierten TNF- α -Serumkonzentrationen mit signifikanter Verringerung sechs Monate nach der Operation.....	40
Abbildung 14: Liniendiagramme der VAS-Skalen Stress (A), Schmerz (B), Schlaf (C), Lärmbelästigung (D).....	41
Abbildung 15: Boxplot-Darstellung zur mittleren Krankenhausaufenthaltsdauer nach der Operation mit kürzerer Hospitalisierungsdauer von Patienten der Interventionsgruppen.....	45
Abbildung 16: Boxplot über die Dauer des postoperativen, intensivstationären Aufenthaltes und Vergleich der drei Gruppen	45

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht über die Zeitpunkte der psychometrischen Diagnostik.....	12
Tabelle 2: Verwendete Kits für die Bestimmung der Zytokin-Serumkonzentration.....	17
Tabelle 3: Reagenzien für die Bestimmung der Zytokin-Serumkonzentration 1	18
Tabelle 4: Eingesetzte Reagenzien für die Bestimmung der Zytokin-Serumkonzentration 2	18
Tabelle 5: Materialien und Geräte für die Bestimmung der Zytokin-Serumkonzentration.....	18
Tabelle 6: Soziodemographische Daten der Studienpopulation und der Subgruppen - Alter und BMI	21
Tabelle 7: Soziodemographische Daten der Studienpopulation und der Subgruppen - Geschlecht, Familienstand, Partnerschaft, Schulabschluss, Erwerbstätigkeit und monatliches Nettoeinkommen	21
Tabelle 8: Somatische Faktoren, kardiovaskuläre Risikofaktoren und Vorerkrankungen.	22
Tabelle 9: Modellvergleichsstatistiken zu den gemischt-linearen Mehrebenenmodellen der EQ- 5D-VAS-Skala	23
Tabelle 10: Ergebnisse des Haupteffekt-Modells der EQ-5D-VAS-Skala.....	23
Tabelle 11: Resultate der Modellvergleichsstatistiken zu den gemischt-linearen Mehrebenenmodellen der Zufriedenheit mit der Gesundheitsversorgung in den letzten zwei Monaten	24
Tabelle 12: Haupteffekt-Modell für die Zufriedenheit mit der Gesundheitsversorgung in den letzten zwei Monaten	25
Tabelle 13: Feste Modellparameter inkl. Gruppe * Zeit-Interaktionen des gemischt-linearen Mehrebenenmodells der Zufriedenheit mit der Gesundheitsversorgung in den letzten zwei Monaten	25
Tabelle 14: Ergebnisse der Modellvergleichsstatistiken zu den gemischt-linearen Mehrebenenmodellen der Zufriedenheit mit der Therapie der Herzerkrankung insgesamt.....	25
Tabelle 15: Darstellung eines Haupteffekt-Modells über die Zufriedenheit der Patienten mit der Therapie der Herzerkrankung insgesamt	26
Tabelle 16: Feste Modellparameter inkl. Gruppe * Zeit-Interaktionen des gemischt-linearen Mehrebenenmodells der Zufriedenheit mit der Therapie der Herzerkrankung insgesamt.....	26
Tabelle 17: Resultate der Modellvergleichsstatistiken zu den gemischt-linearen Mehrebenenmodellen der HADS-Subskala Depression	27
Tabelle 18: Haupteffekt-Modell der HADS-Subskala Depression.....	27
Tabelle 19: Feste Modellparameter inkl. Gruppe * Zeit-Interaktionen des gemischt-linearen Mehrebenenmodells des HADS-Subskala Depression.....	28
Tabelle 20: Modellvergleichsstatistiken zu den gemischt-linearen Mehrebenenmodellen der HADS-Subskala Angst.....	29
Tabelle 21: Haupteffekt-Modell für die HADS-Subskala Angst.....	29
Tabelle 22: Ergebnisse der festen Modellparameter inkl. Gruppe * Zeit-Interaktionen des gemischt-linearen Mehrebenenmodells der HADS-Subskala Angst.....	29
Tabelle 23: Ergebnisse der Modellvergleichsstatistiken zu den gemischt-linearen Mehrebenenmodellen des HA-Fragebogens Subskala Aufmerksamkeit.....	30
Tabelle 24: Daten aus Modellvergleichsstatistiken zu den gemischt-linearen Mehrebenenmodellen des HA-Fragebogens Subskala Vermeidung	31
Tabelle 25: Daten des Haupteffekt-Modells zum HA-Fragebogen der Subskala Vermeidung.....	31
Tabelle 26: Modellvergleichsstatistiken zu den gemischt-linearen Mehrebenenmodellen des HA-Fragebogens Subskala Furcht	32
Tabelle 27: Modellvergleichsstatistiken zu den gemischt-linearen Mehrebenenmodellen der Seattle-Angina-Fragebogen Subskala Einschränkungen.....	34

Tabelle 28: Haupteffekt-Modell zum Seattle-Angina-Fragebogen in der Subskala Einschränkungen	34
Tabelle 29: Modellvergleichsstatistiken zu den gemischt-linearen Mehrebenenmodellen der Seattle-Angina-Fragebogen Subskala Stabilität	34
Tabelle 30: Haupteffekt-Modell für die Subskala Stabilität des Seattle-Angina-Fragebogens	34
Tabelle 31: Modellvergleichsstatistiken zu den gemischt-linearen Mehrebenenmodellen der Seattle-Angina-Fragebogen Subskala Häufigkeit	35
Tabelle 32: Ergebnisse des Haupteffekt-Modells der Subskala Häufigkeit auf dem Seattle- Angina-Fragebogen	35
Tabelle 33: Darstellung der Modellvergleichsstatistiken zu den gemischt-linearen Mehrebenenmodellen der Subskala Zufriedenheit auf dem Seattle-Angina-Fragebogen	35
Tabelle 34: Haupteffekt-Modell Seattle-Angina-Fragebogen Subskala Zufriedenheit	36
Tabelle 35: Resultate der Modellvergleichsstatistiken zu den gemischt-linearen Mehrebenenmodellen der Seattle-Angina-Fragebogen Subskala Wahrnehmung	36
Tabelle 36: Haupteffekt-Modell Seattle-Angina-Fragebogen Subskala Wahrnehmung	36
Tabelle 37: Modellvergleichsstatistiken zu den gemischt-linearen Mehrebenenmodellen der IL- 6-Serumkonzentration	37
Tabelle 38: Daten des Haupteffekt-Modells über die IL-6-Serumkonzentration	37
Tabelle 39: Feste Modellparameter einschließlich der Gruppe * Zeit-Interaktionen des gemischt-linearen Mehrebenenmodells der IL-6-Serumkonzentration	38
Tabelle 40: Daten aus Modellvergleichsstatistiken zu den gemischt-linearen Mehrebenenmodellen der IL-8-Serumkonzentration	39
Tabelle 41: Haupteffekt-Modell für die IL-8-Serumkonzentration	39
Tabelle 42: Feste Modellparameter einschließlich der Gruppe * Zeit-Interaktionen der gemischt-linearen Mehrebenenmodelle der IL-8-Serumkonzentration	39
Tabelle 43: Modellvergleichsstatistiken zu den gemischt-linearen Mehrebenenmodellen der TNF- α -Serumkonzentration	40
Tabelle 44: Ergebnisse des Haupteffekt-Modells über die TNF- α -Serumkonzentration	40
Tabelle 45: Darstellung der festen Modellparameter inkl. Gruppe * Zeit-Interaktionen der gemischt-linearen Mehrebenenmodelle der TNF- α -Serumkonzentration	41
Tabelle 46: Modellvergleichsstatistiken zu den gemischt-linearen Mehrebenenmodellen der VAS-Skala Stress	42
Tabelle 47: Resultate des Haupteffekt-Modells der VAS-Skala Stress	42
Tabelle 48: Darstellung von Modellvergleichsstatistiken zu den gemischt-linearen Mehrebenenmodellen der VAS-Skala Schmerz	42
Tabelle 49: Haupteffekt-Modell VAS-Skala Schmerz	43
Tabelle 50: Modellvergleichsstatistiken zu den gemischt-linearen Mehrebenenmodellen der VAS-Skala Schlaf	43
Tabelle 51: Haupteffekt-Modell für die VAS-Skala Schlaf	43
Tabelle 52: Modellvergleichsstatistiken zu den gemischt-linearen Mehrebenenmodellen der VAS-Skala Lärmbelästigung	44
Tabelle 53: Ergebnisse des Haupteffekt-Modells der VAS-Skala Lärmbelästigung	44

Abkürzungsverzeichnis

BMI	Body-Mass-Index
CABG	<i>coronary artery bypass graft</i>
CRP	C-reaktives Protein
ELISA	<i>enzyme-linked immunosorbent assay</i>
EQ-5D-VAS	<i>european quality of life 5 dimensions - visual analogue scale</i>
EXPECT	Interventionsgruppe mit Ergebniserwartung (PSY-HEART-Studie)
HADS	<i>hospital anxiety and depression scale</i>
HAF	Herzangstfragebogen
IA	Interventionsgruppe A
IB	Interventionsgruppe B
I-COPE	<i>intervention for CABG to optimize patient experience</i>
IL-6	Interleukin-6
IL-8	Interleukin-8
KG	Kontrollgruppe
KHK	Koronare Herzkrankheit
PCI	Perkutane Koronarintervention
SAQ	<i>seattle angina questionnaire</i>
SD	Standardabweichung
SMC	Medizinische Standardversorgung (PSY-HEART-Studie)
SUPPORT	Psychologische Kontrollintervention (PSY-HEART-Studie)
TNF- α	Tumornekrosefaktor- α
VAS	Visuelle Analogskala
WHO	World Health Organization

1 Einleitung

Das Herz als ein vulnerables Zentrum des menschlichen Körpers fesselt schon seit der Antike das Interesse der Menschheit. Bereits Aristoteles beschrieb in seiner Naturphilosophie eine unzertrennbare Einheit zwischen Herz und Seele (Høystad 2006). Auch wenn heute nicht mehr von der „Seele“ gesprochen wird, ist die Forschung über den Zusammenhang zwischen spezifischen psychologischen Störungen und kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität hochaktuell (Henao Pérez et al. 2020; Khandaker et al. 2020; Shao et al. 2020). In unserer Zeit ist die koronare Herzkrankheit (KHK) die häufigste Todesursache in Deutschland, im Jahr 2018 verstarben 55.801 Frauen und 68.174 Männer infolge der Erkrankung (Deutsche Herzstiftung e.V. 2020). Eine Revaskularisation durch eine perkutane Koronarintervention (PCI) oder eine Koronararterienbypass-Operation (CABG) kann für die Therapie der koronaren Herzkrankheit indiziert sein (Neumann et al. 2019). Bei der Wahl der Revaskularisationsart zwischen PCI und CABG ist die Bypass-Operation laut aktuellen Leitlinien bei hochgradigen Stenosen ($> 90\%$) in proximalen Abschnitten der Koronargefäße mit hämodynamischer Relevanz indiziert. Zudem sind ein vorhandener Diabetes mellitus und die anatomische Komplexität nach dem SYNTAX-Score (Kappetein et al. 2006) von entscheidender Bedeutung für die Wahl der Bypassoperation (Neumann et al. 2019). Im Jahr 2018 wurden in Deutschland 64.430 CABG Operationen durchgeführt, und damit ist die Bypass-Operation eine der häufigsten Operationen in Deutschland (Statistisches Bundesamt 2019). Allerdings ist bekannt, dass Bypass-Operationen hohe Prävalenzen von psychologischen Komorbiditäten mit sich bringen (Hoyer et al. 2008) und es gibt Hinweise dafür, dass psychologische Interventionen einen positiven Effekt auf das Outcome einer Bypass-Operation haben (Rief et al. 2017). Es finden sich in der Forschung jedoch auch Studien, die eine andere Auffassung vertreten (Richards et al. 2018). Im Folgenden soll ein Einblick in die aktuelle Forschung über den Einfluss von psychologischen und multimodalen Interventionen im Kontext von Bypass-Operationen gegeben werden.

Patientinnen und Patienten, die unter einer KHK leiden, schätzen im Vergleich zur gesunden Bevölkerung ihren allgemeinen Gesundheitszustand negativer ein (De Smedt et al. 2015). Die Bypass-Operation kann jedoch die postoperative Selbsteinschätzung des Gesundheitszustands verbessern (Markou et al. 2011). In einer Studie von Noyez et al. (2006) wurden präoperativ und ein Jahr postoperativ der allgemeine Gesundheitszustand und die Lebensqualität erfasst. Vor der Operation wurden die Patientinnen und Patienten gebeten, ihren aktuellen subjektiven Gesundheitsstatus zwischen „0“ (schlechtester denkbarer Gesundheitszustand) und „100“ (bester denkbarer Gesundheitszustand) auf einer visuellen Analogskala (VAS) einzuordnen. Anhand dieser Einordnung wurden die Patienten eingeteilt in Gruppe A mit einer VAS < 60 und Gruppe B mit einer VAS ≥ 60 . Ein Jahr nach der Operation war besonders bei den Patientinnen und Patienten mit niedriger präoperati-

ver Lebensqualität eine Verbesserung festzustellen, 88% der Teilnehmenden der Gruppe A schätzen ihren Gesundheitszustand besser ein. In Gruppe B schätzen 60,8% ihren Gesundheitszustand besser als vor der Operation ein und 26,9% nahmen ihn als schlechter wahr. Der subjektive präoperative Gesundheitszustand ist ein wichtiger Faktor für die Entscheidung zu einer Bypass-Operation und sollte besonders bei Patienten mit einer hohen präoperativen Lebensqualität sorgfältig abgewogen werden. Lotzke et al. (2019) evaluierten ein kognitiv-behaviorales Prähabilitationsprogramm für Patientinnen und Patienten mit Wirbelsäulenoperationen. Dabei konnte zwar ein Gruppenunterschied in der Lebensqualität, nicht aber in der Einschätzung des subjektiven Gesundheitszustandes beobachtet werden.

Die Zufriedenheit von Bypass-Patienten mit ihrer Behandlung lässt sich durch effektive Kommunikation, partizipative Entscheidungsfindung, Zielsetzung, Planung, Durchführung und Aufzeichnung, Überwachung und Kontrolle sowie einer Verbesserung der Motivation steigern (Farahani et al. 2016). Zudem konnte in einer Studie von McLaughlin (2019) durch den Einsatz von evidenzbasiertem präoperativem Lehrmaterial sowohl für Patientinnen und Patienten als auch für das Pflegepersonal die Zufriedenheit verbessert werden ebenso wie die Vorbereitung auf die Operation und die Selbstversorgung nach der Entlassung. Patientenschulungen für Bypass-Patienten zeigen größere Effekte, wenn die Inhalte individualisiert und in mehr als einer Sitzung vermittelt werden (Fredericks et al. 2009).

In einer Meta-Analyse mit einer Gesamtstichprobe von 16.501 Teilnehmenden, die Studien der letzten zehn Jahre umfasst, wurde gezeigt, dass die Prävalenzen von depressiven Störungen präoperativ der Bypass-Operation bei 19% bis 37% und postoperativ zwischen 15% und 33% liegen (Correa-Rodríguez et al. 2020). Begünstigende Faktoren für das Auftreten einer Depression nach Bypass-Operation sind ein niedriges Bildungsniveau sowie eine geringe Unterstützung durch Familienmitglieder während der perioperativen Phase und das Leben in einem Ein-Personen-Haushalt (Okkonen und Vanhanen 2006). Zugleich ist Rauchen mit einem schlechtem Depressionsverlauf assoziiert, während bei Patienten mit starker körperlicher Betätigung ein günstigerer Depressionsverlauf zu beobachten ist (Tsai et al. 2019). Viele Studien zeigen, dass Depressionen wichtige, unabhängige Prädiktoren für eine gesteigerte Mortalität nach einer Bypass-Operation sein können und diese sorgfältig überwacht und gegebenenfalls behandelt werden sollten (Blumenthal et al. 2003; Barefoot et al. 2011; Tully und Baker 2012; Stenman et al. 2016). Auch in Studien, in denen diese Assoziation von Depression und Mortalität nicht festgestellt werden konnte, wird eine psychotherapeutische Unterstützung empfohlen (Korbmacher et al. 2013). Es gibt bereits Studien, die versuchten durch präoperative und operationsbegleitende Interventionen Depressionen bei Bypass-Patientinnen und -Patienten vorzubeugen oder diese frühzeitig zu behandeln. Im HeartOp-Programm von Furze et al. (2009) wurden bei insgesamt 204 Teilnehmenden kurze, kognitiv-verhaltensorientierte Interventionen durchgeführt, wodurch Depressionen erfolgreich reduziert werden konnten. In der „PSY-HEART“-Studie von Rief et al. (2017) wurden in einer Gruppe kurze psychologische Interventionen vor der

Operation durchgeführt, um die Ergebniserwartungen zu optimieren (EXPECT) und in einer weiteren Gruppe erfolgten psychologische Kontrollinterventionen, die sich auf emotionale Unterstützung und allgemeinen Rat, aber nicht auf Erwartungen konzentriert (SUPPORT). Beide Interventionen wurden mit der medizinischen Standardversorgung (SMC) verglichen. Es konnten zwar signifikante Rückgänge von Depressionen zwischen Aufnahme und Nachsorge festgestellt werden, aber keine gruppenspezifischen Veränderungen.

Ein weiterer Ansatz zur Vorbeugung oder zur Behandlung von Depressionen ist die Lichttherapie. Sie ist bereits gut etabliert für die saisonal-affektiven Störungen (LeGates et al. 2014), nimmt aber auch zunehmend ihren Platz in der Behandlung von Depressionen ohne saisonale Muster ein (Al-Karawi und Jubair 2016, Penders et al. 2016). Die Therapie mit hellem Licht als vielversprechender Ansatz für die Behandlung von kardialen Patientinnen und -patienten ist bis jetzt nur in einer Pilotstudie von Eisenberg et al. (2020) untersucht worden, die jedoch wegen unzureichender Durchführbarkeit auf der Grundlage der Rekrutierungsrate (1-2 Teilnehmende/Monat) vorzeitig abgebrochen wurde. Im Vergleich zu der üblichen Behandlung scheint eine Kombination mit einer Musiktherapie die depressiven Symptome zu reduzieren. Es konnte auch bereits bei Patienten nach einer Bypass-Operation gezeigt werden, dass eine Musiktherapie Schmerzen, Ängste und Depressionen wirksam lindert (Dai et al. 2020).

Der Zusammenhang zwischen Angst und einer erhöhten Mortalität bei KHK-Patientinnen und -Patienten ist umstritten, in seiner Ausprägung geringer als bei Depressionen und kann zudem teilweise auch auf andere Faktoren zurückgeführt werden (Celano et al. 2015). Eine Studie von Meyer et al. (2010) zeigt sogar, dass die Angst bei Patienten mit einer stabilen KHK einen positiven Effekt auf die Mortalität zu haben scheint. Bei Post-Myokardinfarkt-Patienten mit reduzierter systolischer linksventrikulärer Funktion ist allerdings Gegenteiliges der Fall. Krannich et al. (2007) konnten in einer Studie zeigen, dass 34,0% der Bypass-Patientinnen und -Patienten präoperativ und 24,7% postoperativ klinisch ängstlich waren. Die Angst stellte sich als besonders hoch bei Studienteilnehmern heraus, die zu Hause auf ihre Operation warteten (Koivula et al. 2002). Auch die Angst vor dem Sterben vor der Operation wurde als Sorge hervorgehoben (Tully und Baker 2012). Als Risikofaktoren für erhöhte Angstwerte gelten das weibliche Geschlecht sowie eine fehlende Partnerbeziehung (Koivula et al. 2002). In einer Studie von Niknejad et al. (2019) wurde das Angstniveau bei Bypass-Patienten erfolgreich durch präoperative Orientierungstouren gesenkt, bei denen die Studienteilnehmer einen Einblick in einen unbesetzten Operationssaal, die Intensivstation (ICU) und eine chirurgische Station erhielten. Ein ähnliches Konzept wurde zuvor erfolgreich in einer Studie von Esmaeili et al. (2015) verfolgt. Bei dieser erhielten die Teilnehmer einer Interventionsgruppe zudem ein einstündiges Peer-Gespräch über die Bedeutung und Vorzüge der Interventionsgruppe, Strategien zur Angstreduktion und Versorgung vor und nach der CABG-Operation. Auch eine Musiktherapie zeigte sich als wirksam, um die Angst der Patientinnen und Patienten zu verringern (Heidari et al. 2015).

Eine spezifische Angst, die besonders Patientinnen und Patienten mit einer Herzerkrankung betrifft, ist die herzbezogene Angst. In einer Studie von Hoyer et al. (2008) wurden 90 Teilnehmer mit einer Herzerkrankung hinsichtlich ihrer Herzangst untersucht. Es zeigte sich, dass eine spezifische Abfrage von Herzangstsymptomen zur Identifizierung von Personen mit herzbezogenen Ängsten beitragen kann. Diese könnten laut Hoyer et al. von Interventionen profitieren, die ihnen helfen, sich an die Auswirkungen der Operation und die anhaltenden Herzprobleme anzupassen. Laut Hohls et al. (2020) kann eine erhöhte herzbezogene Angst die Sekundärprävention bei Patienten mit einer koronaren Herzkrankheit negativ beeinflussen und zudem die Inanspruchnahme der ambulanten Gesundheitsversorgung erhöhen.

Ängste treten ebenfalls gehäuft bei Patientinnen und Patienten mit einer Angina pectoris auf (Shibeshi et al. 2007). Die Lebenszeitprävalenz der Angina pectoris liegt in Deutschland bei 8% (Gößwald et al. 2013). Die Beschwerden werden durch eine Myokardischämie verursacht und treten in der Regel in der Nähe des Brustbeins auf und äußern sich als Druck, Enge oder Schwere. Die Angina pectoris kann eine symptomatische Indikation zur Myokardrevaskularisation darstellen (Knuuti et al. 2020), welche in Hinsicht auf eine Symptomverbesserung einer alleinigen medikamentösen Therapie überlegen ist (Jolicœur et al. 2015). Zudem ist die Angina pectoris mit einer niedrigeren Lebensqualität und einem höherem Grad an Depressionen verbunden (Gravelly-Witte et al. 2007); eine Linderung der Symptomatik durch eine Bypass-Operation ist dagegen mit einer erhöhten Lebensqualität assoziiert (Noyez et al. 2006).

Eine kardinale Rolle in der Pathogenese der KHK spielen Zytokine (Yudkin et al. 2000; Mirhafez et al. 2015; Fatkhullina et al. 2016). In dieser Arbeit wird ein besonderer Fokus auf die Zytokine Tumornekrosefaktor- α (TNF- α), Interleukin-6 (IL-6) und Interleukin-8 (IL-8) gelegt. Bei TNF- α handelt es sich um ein proinflammatorisches Zytokin, welches unter anderem in Makrophagen, Monozyten, T-Lymphozyten, kardialen Monozyten und Endothelzellen produziert wird und in seiner Hauptwirkung eine Entzündungsreaktion initiiert (Kapadia et al. 1995). Dieses Zytokin ist in verschiedener Weise an der Entstehung einer KHK beteiligt. In einer Studie von Ohta et al. (2005) konnte beobachtet werden, dass bei Mäusen mit doppeltem Knockout sowohl des TNF- α -Gens (TNF- $\alpha^{-/-}$) wie auch des ApoE-Gens (ApoE $^{-/-}$) die Plaquefläche signifikant kleiner war als bei ApoE $^{-/-}$ -Mäusen. Die atherogene Rolle scheint durch eine Hochregulation von Adhäsionsmolekülen in der Gefäßwand sowie der Aufnahme von oxidiertem LDL in Makrophagen induziert zu sein. Auch in anderen Mausmodellen konnte gezeigt werden, dass die Größe der atherosklerotischen Läsionen durch die TNF- α -Inhibition verringert werden kann (Brånén et al. 2004).

Auch IL-6 ist ein proinflammatorisches Zytokin. Es wird unter anderem in Makrophagen, Monozyten und Endothelzellen gebildet (Mohamed-Ali et al. 1998; Hodge et al. 2005) und stimuliert T- und B-Lymphozyten sowie die Synthese von Akute-Phase-Proteinen in der Leber (Schmidt-Arras und Rose-John 2016). Erhöhte IL-6-Werte korrelieren mit einer

Dysfunktion des Gefäßsystems und subklinischer Atherosklerose (Ridker 2016). Das proinflammatorische IL-8 wird in Endothelzellen, Monozyten, Epithelzellen und Fibroblasten gebildet, die Zielzellen von IL-8 sind hauptsächlich neutrophile Granulozyten (Baggiolini und Clark-Lewis 1992). IL-8 spielt ebenfalls eine Rolle in der Entstehung der KHK, einerseits stimuliert es die Monozytenmigration und andererseits induziert es eine Proliferation des vaskulären Endothels (Gerszten et al. 1999).

Dass Zytokine, neben ihrer Bedeutung in der KHK-Pathogenese, auch eine wichtige Rolle im Zusammenhang mit Depressionen haben, wurde erstmals von Smith (1991) vorgestellt. Diese Theorie ist heute in der Forschung allgemein anerkannt und mittlerweile konnten signifikante Zusammenhänge zwischen erhöhten Konzentrationen von IL-6 und TNF- α im Blut und Depressionen in verschiedenen Studien nachgewiesen werden (Dowlati et al. 2010; Liu et al. 2012; Fan N et al. 2017). Es finden sich allerdings auch Studien, in denen nur ein erhöhter IL-6-Spiegel, nicht aber ein erhöhter Spiegel von C-reaktivem Protein (CRP) und TNF- α mit Depressionen von älteren Menschen korrelieren (Ng et al. 2018). Der molekulargenetische Hintergrund ist hochkomplex und noch nicht ausreichend erforscht (Goldsmith et al. 2016). In einer Studie von Malynn et al. (2013) konnte beispielsweise gezeigt werden, dass TNF- α zumindest teilweise den p38 Mitogen-aktivierten Proteinkinase-Signalweg aktiviert und damit die Serotonin-Genexpression und -aktivität in Astrozyten reguliert. Auch andere Stressoren können über die Zytokine zu depressiven Symptomen führen. So wurde zum Beispiel in einer Studie von Monje et al. (2011) an Mäusen beobachtet, dass ein chronischer Lichtentzug abhängig von IL-6 durch eine Aktivierung des NF- κ B-Signalweges zu depressionsähnlichen Verhaltensweisen führt. Auch psychologischer Stress kann zu erhöhten IL-6-Plasmakonzentrationen führen (Zhou et al. 1993).

In der bereits oben beschriebenen PSY-HEART-Studie wurde der Effekt von psychologischen Interventionen auf verschiedene Zytokine evaluiert. Es konnten signifikante Veränderungen der proinflammatorischen Zytokine IL-6, IL-8 und TNF- α sowie von CRP nach der Bypass-Operation beobachtet werden. In den Gruppen mit psychologischen Interventionen fanden sich nach der Operation signifikant niedrigere IL-8-Werte als in der Kontrollgruppe. Die Unterschiede zwischen der EXPECT- und SUPPORT-Gruppe waren nicht signifikant. Bei einer Nachuntersuchung nach 6 Monaten konnte eine signifikant niedrigere IL-6-Konzentration bei der EXPECT-Gruppe im Vergleich zu der SMC-Gruppe festgestellt werden (Rief et al. 2017).

Broadbent et al. (2003) stellten fest, dass psychischer Stress die Entzündungsreaktion und Matrixabbauprozesse unmittelbar nach einer Operation beeinträchtigen kann und Interventionen zur Verringerung des psychologischen Stressniveaus der Patientinnen und Patienten die Wundheilung und Erholung nach einer Operation verbessern können. Ebenso ist ein erholsamer Schlaf wichtig für die Genesung von Patienten. Ein Schlafmangel kann zu einer schlechteren Erholung, Infektionsanfälligkeit und neurologischen Problemen wie einem

Delir führen (Pisani et al. 2015). Unzureichender Schlaf kann durch eine gestörte zirkadiane Rhythmik bedingt sein. Diese wiederum kann durch eine unzureichende Beleuchtung am Tag oder eine Lichtverschmutzung in der Nacht entstehen, aber auch durch das subjektive Erleben von Distress und Schmerz. In Studien, in denen frühmorgendlich helles Licht appliziert oder abends Melatonin-Agonisten eingesetzt wurden, konnte der Schlaf der Patientinnen und Patienten verbessert und auch Delir und Arrhythmie-Prävalenzen gesenkt werden (Oldham et al. 2016). Um den Schlaf von Patienten auf der Intensivstation zu verbessern, der durch Lichtverhältnisse und Lärm beeinträchtigt sein kann, wurden zudem bereits erfolgreich Studien mit Ohrstöpseln und Augenmaske durchgeführt (Demoule et al. 2017; Locihová et al. 2018). Auch ein positiver Effekt von Musikinterventionen auf postoperative Schmerzen und Schlaf bei Bypass-Patientinnen und Patienten konnte nachgewiesen werden (Zimmerman et al. 1996).

Der Krankenhausaufenthalt kann insgesamt besonders auf der Intensivstation für die Bypass-Patientinnen und -Patienten sehr belastend sein (O'Donnell et al. 2010). Die Patienten zu entlasten und den Krankenhausaufenthalt zu verkürzen ist ein Ziel in der Verbesserung der Abläufe. In der PSY-HEART-Studie wurde ein signifikant verkürzter Krankenhausaufenthalt bei Studienteilnehmern aus den beiden psychologischen Interventionsgruppen festgestellt. Zudem zeigte ein linearer Trend, dass die Krankenhausverweildauer der Patientinnen und Patienten umso kürzer war, je spezifischer die Interventionen waren (Auer et al. 2017). Bei Patienten die vor der Operation eine depressive Symptomatik zeigen scheint der Krankenhausaufenthalt verlängert zu sein (AbuRuz 2019).

Zusammenfassend scheinen sowohl psychologische Interventionen als auch multimodale Interventionen einen begünstigenden Einfluss auf verschiedene Aspekte des psychischen Befindens, der biologischen Parameter und den stationären Aufenthalt im Kontext von Bypass-Operationen zu haben. Dabei wurden als multimodale Interventionen besonders die Lichttherapie, Musiktherapie, Lärmreduktion und Abdunkelung in der Nacht vorgestellt. Das Ziel der dieser Arbeit zugrundeliegenden I-COPE-Studie war es, die Effekte von psychologischen Interventionen und von multimodalen Interventionen in Kombination mit psychologischen Interventionen während der Begleitung von Bypass-Patientinnen und -Patienten zu untersuchen. Die erste Fragestellung, die wir evaluierten, lautete: „Lassen sich überdauernde Effekte der Interventionen feststellen?“. Wir erwarteten eine günstige Auswirkung auf den Verlauf des allgemeinen Gesundheitszustandes und die Behandlungszufriedenheit. Zudem vermuteten wir eine Verringerung von Depression, Angst, Herzangst sowie Einschränkungen durch Angina-pectoris-Symptome. Ebenfalls nahmen wir eine Korrelation mit den Verlaufswerten von IL-6, IL-8 und TNF- α an. Und die zweite Frage, die wir prüften, war: „Können Effekte der Interventionen in Hinblick auf den stationären Aufenthalt beobachtet werden?“. Wir präsumierten eine positive Auswirkung auf die subjektive Wahrnehmung von Stress, Schmerzen, Erholbarkeit des Schlafes und Lärmbelästigung. Zudem gingen wir davon aus, dass durch die Interventionen die Dauer des stationären Aufenthaltes verkürzt wird.

2 Material und Methoden

2.1 Die I-COPE Studie

Die I-COPE-Studie („Intervention for CABG to Optimize Patient Experience“) ist ein Projekt konzipiert von der Klinik für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie in Kooperation mit der Klinik für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie an der Universitätsmedizin Göttingen. Es handelt sich um eine prospektive, dreiarmige, randomisiert, kontrollierte und monozentrische Pilotstudie zur Evaluierung der Durchführbarkeit und Wirksamkeit von umfassenden prä- und postoperativen Interventionen zur Verbesserung des psychischen Befindens, der Biomarker-Konzentrationen und der stationären Aufenthaltsdauer von Patientinnen und Patienten mit koronarer Bypass-Operation.

Die multimodalen Interventionen umfassten die Anwendung eines Lichtbogens, von Kopfhörern mit Musik und Lärmunterdrückungsfunktion, einer Augenmaske für die Nacht sowie auf Wunsch einer Virtual-Reality-Erfahrung. Ein positives Votum der Ethikkommission liegt vor (Antragsnummer: 21/2/18). In dieser Pilotstudie wurden 88 Patientinnen und Patienten der Klinik für Thorax-, Herz-, und Gefäßchirurgie an der Universitätsklinik in Göttingen mit einer elektiven Bypass-Operation prä- und postoperativ begleitet. Der Rekrutierungszeitraum erstreckte sich vom 10.01.2019 bis zum 06.05.2020. Einige Wochen vor dem Operationstermin erhielten die Patienten ein ausführliches postalisches Informationsschreiben sowie die Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Studie. Anschließend wurden die Patienten telefonisch kontaktiert und bei Interesse in die Studie eingeschlossen und aufgeklärt. Auch die obligatorischen Ein- und Ausschlusskriterien wurden zu diesem Zeitpunkt erfragt. Als Einschlusskriterien wurden ein Mindestalter von 18 Jahren, eine elektive CABG im Rahmen der Grunderkrankung, ausreichende Kenntnisse der deutschen Sprache sowie eine schriftliche Einwilligung zur Teilnahme an der Studie nach Aufklärung über die Studieninhalte durch ein Informationsblatt und eine Ärztin oder einen Psychologen festgelegt. Zu den Ausschlusskriterien zählt der Zustand nach einer vorherigen offenen Herz-Operation sowie das fehlende Vorliegen einer gesicherten koronaren Herzerkrankung. Auch unzureichende Kenntnisse der deutschen Sprache, Aphasien, mangelnde Kooperationsbereitschaft und anderweitige Unfähigkeit, die Selbstbeurteilungsfragebögen zu bearbeiten oder die Aufklärung zu der Studie zu verstehen, führen zu einem Ausschluss. Ebenso wie das Vorliegen einer floriden Psychose, einer Suchterkrankung (außer Nikotinabusus), Demenz, einer schweren depressiven Episode oder aktueller Suizidalität. Zudem führt auch die Erkrankung an einem malignen Tumor (sofern nicht kurativ behandelt und rezidivfrei) und anderen Erkrankungen, die die Einwilligungsfähigkeit der Patientinnen und Patienten einschränken, zu einem Studienausschluss. Eine Studienteilnahme wird ebenfalls bei Blindheit oder Erkrankungen der Augen, die das Nutzen der VR-

Brille unwirksam machen, sowie Taubheit oder Erkrankungen der Ohren, die das Tragen von Gehörschutz und Kopfhörern unwirksam machen, ausgeschlossen. Nach dem stattgefundenen Einschluss in die Studie erfolgte die Randomisierung in drei gleich große Gruppen (Block-Randomisierung) sowie eine psychometrische Eingangsdiagnostik. Die drei Gruppen werden im Folgenden als Interventionsgruppe A (IA, $n = 30$), Interventionsgruppe B (IB, $n = 29$) und Kontrollgruppe (KG, $n = 29$) bezeichnet. Die Teilnehmenden aus der Interventionsgruppe A erhielten zusätzlich zu der medizinischen Standardbehandlung psychologische Interventionen. Die Teilnehmenden der Interventionsgruppe B konnten sowohl von psychologischen als auch multimodalen Interventionen profitieren und die Teilnehmenden der Gruppe KG erhielten die normale medizinische Standardbehandlung.

2.2 Interventionen

Die psychologischen Interventionen für die Gruppe IA und IB fanden sowohl prä- als auch postoperativ statt. Die multimodalen Interventionen der Gruppe IB waren auf die Zeit des postoperativen Krankenhausaufenthaltes begrenzt. In Abbildung 1 findet sich eine Übersicht über die Zeitpunkte der verschiedenen Interventionen in den einzelnen Gruppen.

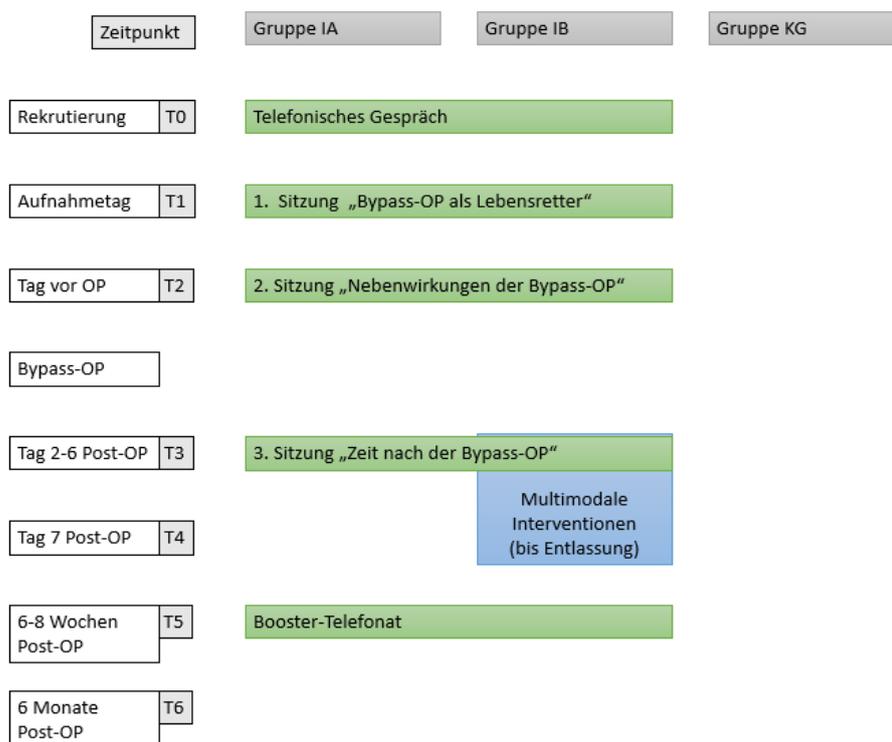


Abbildung 1: Übersicht über die Zeitpunkte der psychologischen und multimodalen Interventionen

Alle psychologischen Interventionen für die Teilnehmenden der Gruppen IA und IB wurden von einer erfahrenen Ärztin oder einem geschulten Psychologen des Studienteams ausgeführt, diese werden als „Herzbegleiter“ bezeichnet. Das modifizierte Manual der PSY-HEART-Studie für die „EXPECT“-Interventionsgruppe wurde mit dankenswerter Er-

laubnis der Autorinnen und Autoren der Arbeitsgruppe von Salzmann et al. (2018) als Grundlage für die psychologischen Interventionen verwendet.

Einige Tage vor Aufnahme der Patientinnen und Patienten auf die Station für Thorax- und Herzchirurgie erfolgte ein telefonisches Gespräch zwischen den Teilnehmenden und den zuständigen Herzbegleitern. Zunächst wurde die I-COPE-Studie, die Interventionen und ihre Ziele kurz vorgestellt und mögliche Fragen des Teilnehmenden geklärt. Dieses erste Telefonat diente insbesondere der Vorstellung des Herzbegleiters und der Einschätzung der Patientin oder des Patienten durch den Herzbegleiter. Der Herzbegleiter schilderte dem Teilnehmenden zudem die Zusammenhänge zwischen Erwartungshaltung und Genesung. Die aktuelle Symptomatik sowie Einstellungen und Erwartungen wurden erfragt. Des Weiteren verdeutlichte der Herzbegleiter das Ziel der Bypass-Operation und betonte durch eine positive Suggestion die Kompetenz des Personals. Zum Abschluss wurde besonders die begleitende sowie unterstützende Funktion des Herzbegleiters und des ganzen I-COPE-Teams hervorgehoben.

Am Tag der Aufnahme der Patientin oder des Patienten erfolgte die erste psychologische Sitzung mit einer Dauer von etwa 50 Minuten. In diesem intensiven psychologischen Gespräch wurden besonders die Vorteile einer Bypass-Operation durch Verbesserung der Einschränkungen im Alltag und der damit einhergehenden Verbesserung der Lebensqualität („Freiheit“) hervorgehoben. Ein zweiter Fokus lag auf der Unterbrechung des Verlaufes der Herzerkrankung und eines daraus resultierenden möglichen Herzinfarktes durch die Operation („Lebensretter“). Der Teilnehmende erhielt in diesem Gespräch zudem seine eigene Herzfibel. In der Herzfibel werden der Ablauf der Studie sowie die koronare Herzkrankheit und die Bypass-Operation mit Vorteilen, Risiken, der Zeit auf der Intensivstation und dem Verlauf nach der Operation erklärt. Zudem wurden die Themen der psychologischen Intervention aufgegriffen und durch Arbeitsblätter wie „Mein Gesundheitsvertrag“, „Mein Werkzeugkoffer“ und „Meine Aktivitäten nach der Herzoperation“ vertieft. Im Gespräch wurde der aktuelle Zustand der koronaren Herzerkrankung mit Verständnis der Erkrankung (Krankheitskohärenz), zugeordneten Symptome (Krankheitsidentität) und Auswirkungen der KHK (Konsequenzen) erfragt. Zudem wurde die Patientin oder der Patient gebeten, seine subjektiven Gesundheits- und Krankheitserwartungen zu schildern. Von diesem subjektiven Krankheitsmodell ausgehend wurden mit den Teilnehmern die Grundlagen der koronaren Herzkrankheit, der Symptome und der Operation erarbeitet. Am Ende des Gespräches erfolgte eine Imaginationsübung, in welcher sich die Patientin oder der Patient eine Situation sechs Monate nach der Operation vorstellen sollte, bei der seine Lebensqualität durch die erfolgreiche Bypass-Operation gesteigert sein würde.

Die zweite psychologische Sitzung fand am Tag vor der Operation statt und umfasste ebenfalls etwa 50 Minuten. Der Schwerpunkt in diesem Gespräch war die Vorbereitung der Patientin oder des Patienten auf mögliche Komplikationen oder Nebenwirkungen der Bypass-Operation. Es wurde über das Aufwachen auf der Intensivstation und die zu erwar-

tenden Schläuche, Geräusche und Geräte gesprochen und deren Funktionen erklärt. Zudem wurden die Erwartungen des Teilnehmenden zu Begleiterscheinungen der Bypass-Operation eruiert und die möglicherweise auftretenden unangenehmen, aber nicht bedrohlichen Symptome und Empfindungen wurden realistisch dargestellt. Besonders wurde auch auf negative Erwartungen über das Behandlungsergebnis und die Selbstwirksamkeit hinsichtlich der eigenen Coping-Möglichkeiten eingegangen. Zum Abschluss des Gespräches erfolgte erneut eine Imaginationübung. Insgesamt sollte dieses Gespräch eine aufklärende und stabilisierende Wirkung haben.

Nach der Operation besuchte der zuständige Herzbegleiter die Patientin oder den Patienten auf der Intensivstation und erkundigte sich nach dem aktuellen Befinden und den Symptomen. Es wurde Wert daraufgelegt, dem Teilnehmenden zu vermitteln, dass die Operation erfolgreich hinter sich gebracht wurde und er sich in fachlich guten Händen befindet. Die ungewohnte Umgebung der Intensivstation mit ihren Geräuschen und Geräte wurde ebenfalls nochmal kurz erklärt. Zuletzt wurden die Patientinnen und Patienten an ihre erarbeiteten Copingstrategien und den Werkzeugkoffer aus der Herzfibel erinnert.

Etwa zwei Tage nach der Operation erfolgte die dritte psychologische Sitzung mit einer Dauer von etwa 25 Minuten. Der Schwerpunkt lag auf der Zeit nach dem Krankenhausaufenthalt. Es wurden erwartete Vorteile durch die OP im Vergleich zur Ausgangssituation (optimierte behandlungsbezogene Ergebniserwartung) herausgestellt und die wiedererlangte Kontrolle (verhaltensbezogene Ergebniserwartung) betont. Zudem wurden, sofern die Patientinnen oder Patienten dies wünschten, die Erfahrungen auf der Intensivstation nachbesprochen. Für die Zeit nach dem Krankenhausaufenthalt wurden die Erwartungen an die nachfolgende Rehabilitationsbehandlung herausgearbeitet und weitere Abläufe besprochen. Insbesondere wurde mit der Patientin oder dem Patienten die erste Woche zuhause geplant.

Sechs bis acht Wochen nach der Operation wurden die Studienteilnehmer in einem Booster-Telefonat nach ihrem aktuellen sowie dem Befinden in den vergangenen Wochen seit der Operation befragt. Die Verhaltensweisen und die Umsetzungserfolge der geplanten Ziele wurden gemeinsam mit der Patientin oder dem Patienten besprochen, bestärkt und reflektiert. Zum Schluss wurde erneut eine Imaginationübung durchgeführt.

Für Patientinnen und Patienten der Interventionsgruppe B erfolgten zusätzlich zu den beschriebenen psychologischen Interventionen vom ersten Tag nach der Operation bis zur Entlassung multimodale Interventionen. Die Patienten wurden vor jeder Anwendung um ihre Zustimmung gebeten und hatten jederzeit die Möglichkeit die Intervention abzubrechen. Eine Vorstellung von Lichtbogen, Schlafmaske, Kopfhörern mit Musik und Lärmunterdrückungsfunktion sowie der Virtual-Reality-Brille erfolgte durch ein Mitglied des Studienteams bereits am Tag der Aufnahme. Der Lichtbogen „Helling“ wurde an der Universitätsklinik Göttingen speziell für bettlägerige Patientinnen und Patienten entwickelt. Er wurde bei Zustimmung der Teilnehmenden vom ersten Tag nach der Operation bis zur

Entlassung jeden Morgen zwischen sechs und zehn Uhr für 15 Minuten verwendet. Während der gesamten Dauer jeder Applikation war stets ein Mitglied des Studienteams anwesend, um eine sichere Anwendung des Lichtbogens zu gewährleisten und Verletzungen der Teilnehmenden durch unkontrollierte Bewegungen oder Stöße zu verhindern. Der Bogen (4x Soleriq S13 CoB LED, White 5700K > 80 CRI, CCCN 85414010, OSRAM, Germany) gibt durch Hochleistungs-LED eine Lichtmenge von 15.000 Lux mit einer Farbtemperatur von 5.700 K ab. Die Helligkeitsentwicklung erfolgt stufenlos und kann zu einer kurzen Blendreaktion führen. Eine Schädigung der Augen ist allerdings dabei ausgeschlossen. Nach dem Standard IEC 62471:2008 („Photobiologische Sicherheit von Lampen und Lampensystemen“) wurde der Lichtbogen mit einem niedrigen Risiko bewertet und bietet somit unter realen Umständen keinerlei Gefährdung für die Augen. Für eine Abdunklung in der Nacht wurde den Patientinnen und Patienten eine einfache Augenbinde zur Verfügung gestellt. Diese konnte zum Schlafen selbstständig aufgesetzt werden.

Die Lärmunterdrückungs-Intervention setzt sich aus mehreren Komponenten zusammen. Den Patientinnen und Patienten der Interventionsgruppe B wurden am ersten Tag nach der Operation CE-zertifizierte Bose-QuietComfort-Kopfhörer (Friedrichsdorf, Deutschland) ausgehändigt. Damit konnte sowohl eine passive Lärmunterdrückung durch das Aufsetzen der Kopfhörer erreicht werden (Schalleitungsstörung), als auch eine aktive Lärmunterdrückung durch eine technische Phasenumkehr des ohrnahen Schalls. Auch eine Beschallung mit Musik war durch die Kopfhörer möglich. Während der Anwendung des Lichtbogens und auf Wunsch auch zusätzlich zu gewünschten Zeitpunkten bestand die Möglichkeit, Musik zu hören. Die Kopfhörer konnten darüber hinaus von den Patientinnen und Patienten auch für eigene Musik genutzt werden. Die Virtual-Reality-Intervention fand auf Wunsch der Teilnehmenden zwischen dem frühen Nachmittag und dem Abend statt. Die Anwendungsdauer konnte von den Probandinnen und Probanden selbst gewählt werden. Die Virtual-Reality-Inhalte wurden durch ein Smartphone in der Brille präsentiert und durch Gyrosensoren wurden Kopfbewegungen gemessen und so ein 360° Blickwinkel ermöglicht. Auch die Realitätsinhalte sowie die begleitende Musik zu der VR-Intervention konnten von den Teilnehmenden selbst ausgesucht werden.

2.3 Psychometrische Diagnostik

Die gut validierten und an Koronarpatientinnen und -patienten bereits erfolgreich eingesetzten Fragebögen wurden von den Studienteilnehmern mehrfach über einen Zeitraum von sechs Monaten beantwortet. Eine Übersicht über die evaluierten Fragebögen und die Zeitpunkte kann aus Tabelle 1 entnommen werden. Die Bögen wurden entweder selbstständig von den Probandinnen und Probanden beantwortet oder durch ein Mitglied des Studienteams abgefragt. Um zusätzlich die soziodemographischen Daten möglichst vollständig zu erfassen, wurden zudem präoperativ verschiedene Prüfbögen eingesetzt.

Tabelle 1: Übersicht über die Zeitpunkte der psychometrischen Diagnostik

	T0	T1	T3	T4	T5	T6
EQ5D-VAS	☒			☒		☒
Behandlungszufriedenheit		☒				☒
HADS	☒			☒		☒
HAF	☒				☒	☒
SAQ	☒				☒	☒
VAS			☒☒☒			

Die zum European Quality of Life Questionnaire gehörende visuelle Analogskala (EQ-5D-VAS) ist ein Kurzinstrument zur Erfassung des allgemeinen derzeitigen Gesundheitszustandes (EuroQol Group 1990). Das später als EQ-5D bezeichnete Messinstrument wurde im Zeitraum von 1987 bis 1991 in einer interdisziplinären Gruppe mit Teilnehmenden aus fünf Ländern, der EuroQol-Gruppe, entwickelt (Devlin und Brooks 2017). Die vertikale VAS-Skala ist 20 cm lang und wurde als Temperaturskala mit Abstufungen von „0“ (schlechtester denkbare Gesundheitszustand) bis „100“ (bester denkbare Gesundheitszustand) entworfen. Die Patientinnen und Patienten wurden gebeten, auf dieser Skala den subjektiven Gesundheitszustand am Tag der Befragung einzutragen. Die weiteren 5 Items des EQ-5D wurden bei der Befragung in der I-COPE-Studie nicht angewandt. Für die validierte deutsche Übersetzung liegen Normwerte aus mehreren Studien für verschiedene Krankheitsgruppen sowie für die Allgemeinbevölkerung vor (Szende et al. 2014).

Die Behandlungszufriedenheit wurde durch zwei verschiedene Items bewertet. Das erste Item fragte die Zufriedenheit mit der Gesundheitsversorgung in den letzten zwei Monaten ab und das zweite bezog sich auf die Zufriedenheit mit der Therapie der Herzerkrankung insgesamt. Die Patientinnen und Patienten konnten diese mit (1) = „sehr zufrieden“ bis (5) = „sehr unzufrieden“ bewerten. Die Items wurden unabhängig voneinander bewertet.

Zur Beurteilung von Ängstlichkeit und Depressivität wurde die deutsche Version der Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) verwendet. Die deutsche Version der international weit verbreiteten HADS wurde im Jahr 1995 von Herrmann-Lingen und Buss übersetzt, entwickelt und validiert (Herrmann et al. 1995). Ursprünglich von Zigmond und Snaith (1983) für den Einsatz im stationären Setting konzipiert, ist die HADS ein validiertes Standardverfahren zum Screening und zur Verlaufskontrolle von Angst, Depressivität und psychischem Distress. Besonders ist die hohe soziale Akzeptanz der HADS, da bewusst auf Fragen nach schwerer Symptomatik, wie beispielsweise Suizidalität, verzichtet wurde (Herrmann et al. 1995). Die Ordinalskala besteht aus 14 Items, von diesen beziehen sich sieben auf eine ängstliche Symptomatik (HADS/A) und sieben auf eine depressive Symptomatik (HADS/D). Die in Ichform formulierten, selbstbeschreibenden Aussagen sind abwechselnd angeordnet. Die vierstufige Ratingskala erfasst Ausprägungen, Häufigkeiten

und Veränderungen von aktuellem Verhalten und von Verhalten im Vergleich zu früher. Die Subskala Angst fragt nach den Symptomen Anspannung und Überreizung (Frage 1), ängstliche Vorahnungen (Frage 3), beunruhigende Gedanken (Frage 5), körperliche Anspannungen (Frage 7), ängstliche Gefühle in der Magengegend (Frage 9), Rastlosigkeit (Frage 11) und Panikzuständen (Frage 13). In der HADS/D werden Symptome einer Depression erfasst, wie Freudlosigkeit und Niedergeschlagenheit (Frage 2, 4, 6), Antriebsminderung (Frage 8), Interessensverlust (Frage 10 und 14) und Hoffnungslosigkeit (Frage 12). Die Bewertung der vierstufigen Ratingskala erfolgt in einem Punktesystem von null bis drei, zum Beispiel: (0) = „nur gelegentlich/nie“, (1) = „von Zeit zu Zeit, aber nicht allzu oft“, (2) = „verhältnismäßig oft“, (3) = „einen Großteil der Zeit“. Die beiden Subskalen summieren sich bei sieben Items jeweils zu einem Wert zwischen 0 und 21, der Cut-off-Wert liegt für die HADS/A bei ≤ 9 und für die HADS/D bei ≤ 11 (Herrmann et al. 1995).

Der Herzangstfragebogen (HAF) wurde erstmals im Jahre 2000 als „Cardiac Anxiety Questionnaire (CAQ)“ publiziert, um die oft nicht erkannte und falsch diagnostizierte herzfokussierte Angst zu identifizieren, wie sie insbesondere bei kardiologischen Patientinnen und Patienten mit und ohne manifeste Herzkrankheit auftritt (Eifert et al. 2000). Übersetzt in die deutsche Sprache wurde der CAQ von Hoyer et al. (2005). Der Bogen enthält 17 Items, das Item 5 der Originalversion wurde eliminiert. Die selbstbeschreibenden Aussagen sind ebenfalls in Ichform formuliert, zum Beispiel „Ich beachte aufmerksam meinen Herzschlag.“. Sie spiegeln das typische Verhalten von Patientinnen und Patienten mit herzbezogener Angst wider und lassen sich den Skalen Furcht (bezüglich der eigenen Herzfunktion), Vermeidung (von Aktivitäten, die Herzsymptome auslösen könnten) und (herzbezogene) Aufmerksamkeit einteilen. Die Antworten sind mit Angabe der Häufigkeit eines Verhaltens zu beantworten und in einer fünfstufigen Ratingskala aufgebaut, von (0) = nie, (1) = selten, (2) = manchmal, (3) = oft bis (4) = immer. Für jede Subskala lässt sich durch Summierung ihrer einzelnen Items ein Skalenwert bilden: Furcht (Item 9, 10, 12-17, Score: 0-32), Vermeidung (Item 2, 6, 8, 11, Score: 0-16) und Aufmerksamkeit (Item 1, 3, 4, 5, 7, Score: 0-20). Für eine bessere Vergleichbarkeit kann jeder Summenscore durch die Anzahl der jeweiligen Aussagen geteilt werden. Zusätzlich kann ein Gesamtwert aus allen drei Skalen errechnet werden.

In dem für koronare Herzpatientinnen und -patienten entwickelten Seattle-Angina-Fragebogen werden die Lebensqualität, die Auswirkungen der Herzerkrankung auf den funktionalen Status sowie die subjektive Einschätzung des Behandlungserfolges und der Behandlungszufriedenheit von Patienten erfragt (Spertus et al. 1995). Die validierte deutsche Übersetzung des SAQ wurde bereits erfolgreich eingesetzt (Höfer et al. 2003). In fünf Skalen werden fünf klinisch wichtige Dimensionen der koronaren Herzkrankheit in insgesamt 19 Items erfragt. Die erste Skala (Frage 1) erfasst die körperliche Einschränkung durch Angina pectoris bei alltäglichen Aktivitäten. Die neun Unterpunkte werden in Tätigkeiten mit niedriger Belastung (sich anziehen, auf ebenem Boden gehen, duschen), mittlerer Belastung (bergauf oder Treppen gehen, Gartenarbeit, staubsaugen oder Einkaufstaschen tragen,

mehr als 100 m in zügigem Tempo gehen) und hoher Belastung (laufen oder joggen, schwere Dinge wie Möbel bewegen oder Kinder heben, anstrengenden Sport treiben) eingeteilt. Antworten werden auf einer Skala von „sehr eingeschränkt“ (1 Punkt) bis „überhaupt nicht eingeschränkt“ (5 Punkte) gewertet. Wurde die Tätigkeit „aus anderen Gründen nicht oder gar nicht ausgeführt“, werden 0 Punkte vergeben. In der zweiten Skala (Frage 2) soll die pektanginöse Stabilität eingeschätzt werden. Hierfür werden Änderungen in der Häufigkeit von Angina pectoris in Situationen bei Ausübung von anstrengenden Tätigkeiten innerhalb der letzten vier Wochen erfragt. Die möglichen Antworten reichen von „viel öfter“ als in den letzten vier Wochen (1 Punkt) bis „viel seltener“ (5 Punkte). Die Frage nach der pektanginösen Häufigkeit wird in der dritten Skala (Frage 3 und 4) aufgegriffen. Die Skala prüft die Häufigkeit von Angina-pectoris-Anfällen und der Einnahme von Nitroglycerin im Durchschnitt in den letzten vier Wochen. Die Antwortmöglichkeiten reichen von „viermal am Tag oder häufiger“ (1 Punkt) bis „nicht in den vergangenen vier Wochen“ (5 Punkte). Die vierte Skala (Frage 5 bis 8) eruiert die Zufriedenheit mit der aktuellen Behandlung der Herzerkrankung. In Frage fünf soll bewertet werden, wie lästig die regelmäßige Tabletteneinnahme fällt, von „sehr lästig“ (1 Punkt) bis „überhaupt nicht lästig“ (5 Punkte), zudem gibt es die Antwortmöglichkeit „mein Arzt hat mir keine Medikamente verschrieben“ (0 Punkte). Die sechste Frage erfasst, wie überzeugt die Patientinnen und Patienten davon sind, dass alles getan wird, um die Angina pectoris zu behandeln. Die Skala reicht von „überhaupt nicht überzeugt“ (1 Punkt) bis „vollkommen überzeugt“ (5 Punkte). Die Zufriedenheit bezüglich der Aufklärung der Ärztin oder des Arztes über Angina pectoris und über die gesamte derzeitige Behandlung werden von „überhaupt nicht zufrieden“ (1 Punkt) bis „vollkommen zufrieden“ (5 Punkte) in den Fragen sieben und acht gemessen. In der fünften Skala werden die Krankheitswahrnehmung und die subjektive Einschränkung von Lebensqualität behandelt. Frage neun eruiert dabei die Einschränkung der Lebensfreude durch Angina pectoris auf einer Skala von „es hat meine Lebensfreude stark eingeschränkt“ (1 Punkt) bis „es hat meine Lebensfreude überhaupt nicht eingeschränkt“ (5 Punkte). In Frage zehn wird geprüft, ob die Patientinnen und Patienten „überhaupt nicht zufrieden“ (1 Punkt) bis „vollkommen zufrieden“ (5 Punkte) damit wären, mit den aktuellen Beschwerden langfristig leben zu müssen. In der letzten Skala des SAQ wird erfragt, wie oft Patientinnen und Patienten an einen Herzinfarkt denken oder daran, dass sie plötzlich sterben könnten. Die Antworten sind von „Ich denke ununterbrochen daran oder mache mir ununterbrochen Sorgen“ (1 Punkt) bis „Ich denke nie daran oder mache mir nie Sorgen“ (5 Punkte) eingeteilt. Zur Auswertung des Seattle-Angina-Fragebogens wird jeder Antwort, wie beschrieben, ein Wert zugeordnet. Innerhalb der fünf Skalen werden diese Werte addiert und die niedrigste erreichbare Punktzahl subtrahiert. Dieses Ergebnis wird durch die Spannweite der Skala dividiert und mit 100 multipliziert. So entsteht für jede Skala ein Gesamtwert zwischen 0 und 100, wobei höhere Werte eine höhere Funktionsfähigkeit implizieren (Spertus et al. 1995). Es wird kein skalenübergreifender Score generiert, da jede Skala eine eigene Dimension der Herzerkrankung abbildet.

Die visuelle Analogskala (VAS) erfasst die subjektive Ausprägung von Stress, Schmerzen, Erholsamkeit des Schlafes und Lärmbelastigung auf einer Skala mit den Endpunkten (0) = „kein Stress“, „keine Schmerzen“, „erholsam“, „keine Lärmbelastigung“ und (10) = „größtmöglicher Stress“, „größtmögliche Schmerzen“, „nicht erholsam“, „größtmögliche Lärmbelastigung“. Im Unterschied zu den Likert-Skalen werden bei VAS-Skalen auf einer vorgegebenen Linie die Intensitätsgrade markiert, anstatt zwischen den einzelnen Antwortoptionen zu wählen (Dorsch et al. 2017).

2.4 Labordiagnostik

Zur Bestimmung der Serumkonzentrationen von Interleukin-6, Interleukin-8 und Tumornekrosefaktor- α wurden bei jedem der Teilnehmer drei Blutentnahmen von Mitgliedern des Studienteams durchgeführt. Die Blutentnahmen erfolgten präoperativ am Tag der Aufnahme, postoperativ am siebten Tag nach der Operation sowie zum Nachbeobachtungszeitpunkt nach 6 Monaten. Bei jeder Blutentnahme wurden die in der Universitätsklinik Göttingen standardmäßig verwendeten Butterflys benutzt. Es wurden zwei Serum-Monovetten sowie zwei EDTA-Monovetten befüllt. Anschließend wurden alle Proben mit einer GPS-System-Zentrifuge bei maximaler Geschwindigkeit von 3500 rpm für 15 Minuten zentrifugiert. Jeweils 500 μ l des Überstands wurden in sechs Mikroröhren (Sarstedt, Nümbrecht, Deutschland) und sechs CryoPure-Gefäße (Sarstedt) pipettiert und ohne weitere Verzögerung bei -80° eingefroren. Die Proben wurden nicht erneut aufgetaut bis unmittelbar vor ihrer Bestimmung.

Die Konzentrationen von IL-6, IL-8 und TNF- α wurden durch ein Sandwich-ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) bestimmt. Dazu wurden die ELISA MAX Deluxe Sets der Firma BioLegend verwendet (Tabelle 2), Übersichten über alle verwendeten Reagenzien, Materialien und Geräte finden sich in den Tabellen 3 bis 5. Das Prinzip eines ELISAs ist für alle hier bestimmten Zytokine gleich. Ein Tag vor der Durchführung des ELISAs wurden 60 μ l des Fänger-Antikörpers mit 12 ml Beschichtungspuffer verdünnt. Eine 96-Well-Platte wurde mit 100 μ l für das humane Zytokin spezifischen, monoklonalen Rattenantikörper beschichtet. Danach wurde die Platte versiegelt und bei 4° über Nacht inkubiert (für 16 bis 18 Stunden). Am nächsten Tag wurden zunächst alle Reagenzien auf Raumtemperatur gebracht. Im nächsten Schritt wurde die Platte vier Mal gewaschen. Dazu wurden 200 μ l des empfohlenen, zuvor mit PBS verdünnten, Waschpuffers der Firma BioLegend verwendet. Der Waschvorgang wurde durch ein automatisches Mikrotiterplatten-Waschgerät ausgeführt. Der Restpuffer wurde durch festes Klopfen der Platte kopfüber auf absorbierendes Papier entfernt. Alle nachfolgenden Waschschrte wurden auf ähnliche Weise durchgeführt. Um unspezifische Bindungen zu verhindern und den Hintergrund zu minimieren, wurde die Platte mit 200 μ l des im Kit enthaltenen Assay Diluent A geblockt, erneut versiegelt und auf einem Schüttler mit einem Neigungswinkel von 10° für eine Stunde inkubiert. In dieser Zeit wurden die Standardreihen vorbereitet. Dafür wurde zu-

nächst der lyophilisierte Standard mit 0,2 ml Assay Diluent A rekonstituiert, um die Stammlösung herzustellen. Die Konzentration der Stammlösung betrug bei IL-6 80 ng/ml, bei IL-8 90 ng/ml und bei TNF- α 50 ng/ml. Der Top-Standard (500 pg/ml) wurde für die IL-6-Standardreihe durch das Hinzufügen von 6,3 μ l der rekonstituierten Stammlösung zu 993,7 μ l Assay Diluent A hergestellt. Danach wurden sechs zweifache serielle Verdünnungen des 500 pg/ml Top-Standards mit Assay Diluent A in getrennten Röhrchen durchgeführt, wobei Assay Diluent A als Nullwert diente (0 pg/ml). In der Bestimmung der TNF- α -Konzentration betrug die Konzentration des Top-Standards ebenfalls 500 pg/ml, es wurden 12,5 μ l der rekonstituierten Stammlösung zu 987,5 μ l Assay Diluent A gegeben. Für IL-8 wurden 22,2 μ l der rekonstituierten Stammlösung zu 977,8 μ l Assay Diluent A gegeben. Die Konzentration des Top-Standards lag bei 2000 pg/ml. Die seriellen Verdünnungen des Top-Standards wurden analog zu IL-6 durchgeführt. Nach einem erneuten Waschschrift wurden die Standardreihen und Proben in die Vertiefungen der 96-Well-Platte gegeben. Alle Standards und Proben wurden dabei doppelt bestimmt. Für die Bestimmung von IL-6 und TNF- α wurden dazu jeweils 100 μ l der zuvor hergestellten Standards und 100 μ l der Patientenproben unverdünnt verwendet. Bei der Messung von IL-8 wurden die Proben nach dem Protokoll des Kitherstellers BioLegend in einem weiteren Schritt verdünnt. In die Vertiefungen der Standardreihen wurden dazu zunächst 50 μ l Matrix Diluent A gegeben und anschließend 50 μ l der zuvor gestellten Standardlösungen. Ebenfalls wurden in die Vertiefungen der Serumproben zur Verdünnung zunächst 50 μ l Assay-Diluent A und anschließend 50 μ l der Serumproben gegeben. Während der folgenden Inkubationszeit von zwei Stunden band das Zytokin an den immobilisierten Fänger-Antikörper. Als nächstes wurden 60 μ l des Nachweis-Antikörpers mit 12 ml Assay Diluent A verdünnt und es erfolgte erneut ein Waschschrift. Von der zuvor vorbereiteten Lösung mit dem Nachweis-Antikörper wurden 100 μ l in jede Vertiefung der 96-Well-Platte gegeben und die Platte wurde erneut verschlossen und für eine Stunde inkubiert. In diesem Schritt entstand ein Sandwich-Komplex aus Primärantikörper, Antigen und biotinyliertem Sekundärantikörper. Anschließend wurde die Platte erneut gewaschen und 12 μ l der Avidin-Meerrettich-Peroxidase wurden mit 12 ml Assay Diluent A verdünnt. Ein Volumen von 100 μ l dieser verdünnten Peroxidase-Lösung wurden in jede Vertiefung gegeben, die Platte erneut verschlossen und eine Stunde lang inkubiert. Der nachfolgende, letzte Waschschrift erfolgte nach dem Protokoll fünfmal. Die Vertiefungen wurden dabei in jedem Waschvorgang für 30 Sekunden bis 1 Minute in dem Waschpuffer eingeweicht, um den Hintergrund zu minimieren. Durch eine TMB-Substratlösung (IL-6, TNF- α) bzw. Substratlösung C (IL-8) wird eine blaue Farbe entsprechend der vorhandenen Zytokin-Konzentration gebildet. Die TMB-Substratlösung wurde aus jeweils 5,5 μ l der im Kit erhaltenen Substratlösung A und Substratlösung B hergestellt. Die für die IL-8 Bestimmung verwendete Substratlösung C musste nicht eigens hergestellt werden. Je 100 μ l der Substratlösungen wurde in die Vertiefungen gegeben und die Platte für 15 Minuten im Dunk-

len inkubiert. Anschließend wurden 100 µl einer Stopplösung hinzugegeben und die Reaktionsfarbe änderte sich von blau nach gelb.

Die Absorption der 96-Well-Platte wurde nun innerhalb von 15 Minuten bei einer Wellenlänge von 450 nm und 570 nm durch ein Mikrowellplatten-Lesegerät gemessen. Um aus der erhaltenen Absorption die Zytokin-Konzentration zu ermitteln, wurde das Programm Microsoft Excel (Version 2104) verwendet. Zunächst wurde der bei einer Absorption von 570 nm gemessene Wert von dem bei 450 nm gemessenen Wert subtrahiert, um den Hintergrund zu minimieren. Auf jeder Platte wurden zwei Standardreihen gemessen und jede Probe wurde zweifach bestimmt. Aus diesen zwei Werten wurde nun ein Mittelwert gebildet. Mithilfe der zuvor bekannten Standardkonzentrationen (x) und deren zuvor gemessenen Absorptionswerten (y) konnte in Excel für jede Platte eine Ausgleichsgerade erzeugt werden. Durch Einsetzen der Absorptionswerte der Proben in die Formel der jeweiligen Ausgleichsreihe konnten die Zytokin-Konzentrationen bestimmt werden. Die erwartete nachweisbare Mindestkonzentration von IL-6 für dieses Set beträgt laut dem Hersteller Biolegend 4 pg/ml (Sensitivität), der Standardbereich liegt bei 7.8-500 pg/ml. Für IL-8 beträgt die Sensitivität 8 pg/ml, der Standardbereich liegt bei 15.6-1,000 pg/ml. Für TNF- α ist die erwartete nachweisbare Mindestkonzentration 2 pg/ml und der Standardbereich liegt bei 7.8-500 pg/ml. Bei keinem der Kits wurde nach Herstellerangaben eine Kreuz-Reaktivität beobachtet, als diese Kits zur Analyse mehrerer rekombinanter Proteine von Menschen, Mäusen und Ratten verwendet wurden (Spezifität).

Tabelle 2: Verwendete Kits für die Bestimmung der Zytokin-Serumkonzentration

Bezeichnung	Hersteller
ELISA MAX TM Deluxe Set Human IL-6	BioLegend, Koblenz, Deutschland
ELISA MAX TM Deluxe Set Human IL-8	BioLegend
ELISA MAX TM Deluxe Set Human TNF- α	BioLegend

Tabelle 3: Reagenzien für die Bestimmung der Zytokin-Serumkonzentration 1

Im Kit der Firma BioLegend erhalten	
Humaner IL-6 Fänger-Antikörper oder	
Humaner IL-8 Fänger-Antikörper oder	
Humaner TNF- α Fänger-Antikörper	
Humaner IL-6 Nachweis-Antikörper oder	
Humaner IL-8 Nachweis-Antikörper oder	
Humaner TNF- α Nachweis-Antikörper	
Humaner IL-6 Standard oder	
Humaner IL-8 Standard oder	
Humaner TNF- α Standard	
Avidin-Meerrettich-Peroxidase	
Substratlösung A und B für TMB-Substratlösung (IL-6 und TNF- α) oder	
Substratlösung C (IL-8)	
Matrix Diluent A	
Beschichtungspuffer	
Assay Diluent A	

Tabelle 4: Eingesetzte Reagenzien für die Bestimmung der Zytokin-Serumkonzentration 2

Nicht im Kit der Firma BioLegend erhalten	
Phosphat-gepufferte Kochsalzlösung (PBS)	8,0 g NaCl; 1,16 g Na ₂ HPO ₄ , 0,2 g KH ₂ PO ₄ , 0,2 g KCl, mit deionisiertem Wasser auf 1 L aufgefüllt
Waschpuffer	BioLegend
Stopplösung	BioLegend
Deionisiertes Wasser	

Tabelle 5: Materialien und Geräte für die Bestimmung der Zytokin-Serumkonzentration

Verwendete Materialien:	
96-Well-Platten	BioLegend
Plattenversiegler	BioLegend
Verwendete Geräte:	
Schüttler: Duomax 1030	Heidolph Instruments, Schwabach, Deutschland
Microwellplatten-Leser	Tecan, Männedorf, Schweiz

2.5 Statistische Analysen

Die statistischen Analysen wurden mit dem Programm IBM-SPSS Statistics, Version 27 und dem Open-Source-Statistikprogramm R-Studio, Version 4.0.5 durchgeführt. Für die Berechnung der Mehrebenenanalysen wurde die Funktion `lme()` aus dem `nlme`-Paket (Version 3.1-149) verwendet. Unter Berücksichtigung des Datenschutzes erhielt jeder der Teilnehmenden bereits bei Aufnahme in die Studie eine Patientenummer. Die Patientennamen wurden nicht in die Patientenakten und somit auch nicht in die Statistikprogramme übernommen. Das Signifikanzniveau wurde auf $\alpha = 5\%$ festgelegt.

Zunächst wurden Mittelwert (M) und Standardabweichung (SD) der soziodemographischen und somatischen Faktoren der Kontrollgruppe, Interventionsgruppe A und Interventionsgruppe B berechnet. Der Body-Mass-Index (BMI) wurde rechnerisch ermittelt, indem das Körpergewicht in Kilogramm durch die Körpergröße in Meter zum Quadrat dividiert wurde. Zur Überprüfung von signifikanten Unterschieden zwischen den Gruppen wurden der Kruskal-Wallis-Test (H) und der Chi-Quadrat-Test (χ^2) verwendet.

Sowohl die Variablen der überdauernden Effekte als auch die des stationären Aufenthaltes wurden deskriptiv als Mittelwert, Standardabweichung und 95%-Konfidenzintervall erfasst. Die Werte der Zytokine wurden aufgrund der Abweichung von der Normalverteilung logarithmiert.

Die Interventionseffekte auf die verschiedenen Outcome-Variablen wurde mittels gemischt linearen Mehrebenenmodellen mit Messzeitpunkt als Level-1-Variable und Teilnehmer als Level-2-Variable, Random-Intercept, festen Steigungen und einer zusammengesetzt-symmetrischen Varianz-Kovarianz-Struktur analysiert. Zu einem Baseline-Modell, in welchem das Outcome lediglich durch ein festes Intercept vorhergesagt wird (Modell 1), wird zunächst ein Random-Intercept hinzugefügt (Modell 2). Anschließend werden die fixen Effekte von Gruppe (Modell 3), Zeitpunkt (Modell 4) und der Interaktion von Gruppe und Zeitpunkt (Modell 5) sukzessive in zunehmend komplexe genestete Modelle aufgenommen. Die Parameterschätzung erfolgt jeweils mithilfe der Maximum-Likelihood-Methode. In jedem Schritt wird die Verbesserung in der Modellanpassung mittels logLikelihood-Kriterium auf statistische Signifikanz geprüft.

Anschließend wurde das Modell, das die Haupteffekte von Gruppe und Zeitpunkt, aber nicht ihre Interaktion enthält (Modell 4), mittels eingeschränkter Maximum-Likelihood-Schätzung (REML) erneut angepasst, und seine Parameter mittels t-Tests analysiert. Dabei wurden zunächst einzelne signifikante Unterschiede der „Gruppe IA“ und „Gruppe IB“ zur Kontrollgruppe bestimmt. Hierbei wurden die Werte aller Messzeitpunkte einbezogen. Danach wurden der „Zeitpunkt Post-OP“ und der „Zeitpunkt Follow-up“ mit dem präoperativen Messzeitpunkt verglichen, wobei alle drei Gruppen mit einbezogen wurden.

Bei denjenigen Outcome-Variablen, bei denen eine explorative Analyse der Gruppe * Zeitpunkt-Interaktion interessante Trends ergab, werden zusätzlich die Parameter des Interaktionsmodells (Modell 5) berichtet.

Die während des stationären Aufenthaltes erhobenen VAS-Skalen wurden in ähnlichen Mehrebenenanalysen ausgewertet, wobei sich der zeitliche Faktor auf den zweiten postoperativen Tag als Referenzwert bezieht und Unterschiede zum 4., 6. und 8. postoperativen Tag getestet werden. Die Dauer des Krankenhausaufenthaltes wurde mithilfe von Varianzanalysen (ANOVA) und Kruskal-Wallis-Tests auf signifikante Gruppenunterschiede getestet.

3 Ergebnisse

3.1 Beschreibung des Studienkollektivs und Merkmalsvergleich der drei Subgruppen

Insgesamt wurden 232 Patientinnen und Patienten für ihre Teilnahme an der I-COPE-Studie angeschrieben. Von diesen wurden 144 Personen ausgeschlossen, dabei erfüllten 9 die Einschlusskriterien nicht, 35 lehnten die Teilnahme ab und 100 Personen wurden aufgrund von anderen Gründen nicht eingeschlossen, wobei hier Schwierigkeiten bei der Kontaktaufnahme überwogen. Nach initialem Screening erfüllten 88 Personen die Einschlusskriterien, stimmten der Teilnahme an der I-COPE-Studie zu und wurden auf die Interventionsgruppen A (n = 30) und B (n = 29) und die Kontrollgruppe (n = 29) randomisiert.

Von den 30 Patientinnen und Patienten der Interventionsgruppe A erfüllen drei Personen nachträglich die Einschlusskriterien nicht mehr, da eine Patientin keine Bypass-Operation erhielt, ein Patient eine Bypass-Operation und einen gleichzeitigen Ersatz von mehr als einer Klappe hatte und bei einem weiteren Patienten ein Alkoholabusus festgestellt wurde. Zudem wurde eine Patientin ausgeschlossen, da die Operation verschoben wurde. Da diese vier Patientinnen und Patienten nicht in die Auswertung aufgenommen werden konnten, wurden stattdessen vier weitere Teilnehmende rekrutiert. Zwei andere Personen schieden im Verlauf der Studie aus, da sie wegen diverser Krankenhausaufenthalte nach dem Zeitpunkt T4 bzw. T5 nicht mehr erreichbar waren. Diese wurden in die Auswertung mit einbezogen.

Der Interventionsgruppe B wurden zunächst 29 Patientinnen und Patienten zugeteilt. Von diesen erfüllten vier Personen die Einschlusskriterien nicht mehr, da sie keine Bypass-Operation erhielten und bei einer Patientin während der Operation eine maligne Tumorerkrankung entdeckt wurde. Anstelle dieser Personen wurden fünf weitere Teilnehmende rekrutiert. Außerdem lehnte ein Patient die Interventionen ab und zwei Patienten verstarben vor dem Zeitpunkt T4. Diese drei Patienten wurden in die Auswertung der Studie aufgenommen.

Von den 29 Probandinnen und Probanden der Kontrollgruppe erfüllte ein Patient nachträglich nicht mehr die Einschlusskriterien, da er keine Bypass-Operation erhielt und schied deswegen aus. Dieser Patient wurde nicht in die Auswertung einbezogen, stellvertretend wurde ein weiterer Patient rekrutiert. Im Verlauf der Studie lehnten zwei Patientinnen die weitere Teilnahme an der Studie vor dem Zeitpunkt T5 ab, ein Patient verstarb vor dem Zeitpunkt T5, eine weitere Patientin brach die Studie vor dem Zeitpunkt T6 aufgrund einer Krebserkrankung ab und ein Patient konnte zum Zeitpunkt T6 nicht mehr erreicht werden. Diese fünf Teilnehmenden wurden ebenfalls in die Auswertung eingeschlossen.

Insgesamt wurden 88 Patientinnen und Patienten in die statistischen Analysen einbezogen. Von diesen waren 19 weiblich und 69 männlich. Die Altersspanne erstreckte sich von 35 bis 82 Jahren. Im Folgenden findet sich eine Übersicht über somatische Faktoren (siehe Tabelle 6), soziodemographische Daten (siehe Tabelle 7) sowie Risikofaktoren und Vorerkrankungen (siehe Tabelle 8) der Teilnehmenden. Zur Überprüfung signifikanter Gruppenunterschiede wurden der Kruskal-Wallis-Test (H) bzw. der Chi-Quadrat-Test (χ^2) durchgeführt. In der Kontrollgruppe wurde das Symptom „Dyspnoe“ signifikant häufiger als in den Interventionsgruppen angegeben ($p = 0,03$). In den anderen somatischen oder soziodemographischen Parametern fanden sich keine signifikanten Unterschiede.

Tabelle 6: Soziodemographische Daten der Studienpopulation und der Subgruppen - Alter und BMI

Variable	KG (n = 29)		IA (n = 30)		IB (n = 29)		H	df	p
	M	SD	M	SD	M	SD			
Alter	63,07	12,44	64,53	14,67	66,66	9,99	1,48	2	0,48
BMI	29,99	4,50	28,33	5,12	29,31	4,62	2,86	2	0,24

Tabelle 7: Soziodemographische Daten der Studienpopulation und der Subgruppen - Geschlecht, Familienstand, Partnerschaft, Schulabschluss, Erwerbstätigkeit und monatliches Nettoeinkommen

Variable	KG (n = 29)		IA (n = 30)		IB (n = 29)		χ^2	df	p
	n	%	n	%	n	%			
Geschlecht (weiblich)	7	0,24	7	0,23	5	0,17	0,49	2	0,78
Verheiratet	17	0,61	22	0,73	17	0,59	1,63	2	0,44
Partnerschaft	17	0,61	22	0,73	21	0,72	1,32	2	0,52
Allgemeine Hochschulreife	6	0,21	6	0,20	6	0,21	0,01	2	1,0
Berentet	15	0,56	19	0,68	19	0,68	1,19	2	0,55
Nettoeinkommen > 2.000€	14	0,50	13	0,43	20	0,71	4,98	2	0,08

Tabelle 8: Somatische Faktoren, kardiovaskuläre Risikofaktoren und Vorerkrankungen.

Variable	KG (n = 29)		IA (n = 30)		IB (n = 29)		χ^2	df	p
	n	%	n	%	n	%			
Angina pectoris	8	0,28	11	0,37	8	0,28	0,77	2	0,68
Thoraxschmerz	8	0,28	11	0,37	7	0,24	1,19	2	0,55
Dyspnoe	20	0,69	16	0,53	10	0,34	6,93	2	0,03
Synkopen	2	0,07	3	0,10	2	0,07	0,26	2	0,88
NYHA-Klasse							1,82	6	0,94
I	3	0,11	4	0,13	4	0,14			
II	17	0,61	17	0,57	14	0,48			
III	8	0,29	8	0,27	10	0,34			
IV	0	0,00	1	0,03	1	0,03			
Hypertonie	25	0,86	27	0,90	26	0,90	0,26	2	0,88
Hypercholesterinämie	14	0,48	23	0,77	18	0,62	5,08	2	0,08
Diabetes	11	0,38	12	0,40	10	0,34	0,2	2	0,91
Raucher	5	0,17	2	0,07	4	0,14	1,57	2	0,46
Bewegungsmangel	5	0,17	7	0,23	5	0,17	0,47	2	0,79
Einschlafstörung	7	0,24	9	0,30	4	0,14	2,25	2	0,32
Durchschlafstörung	13	0,46	15	0,50	12	0,41	0,45	2	0,80

3.2 Überdauernde Effekte der Interventionen

Im Folgenden sollen die Auswirkungen der Interventionen auf den Verlauf von allgemeinem Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS), Behandlungszufriedenheit, Depressionen und Ängsten (HADS), Herzangst (HAF) und Angina pectoris (SAQ) sowie den Verlauf von Interleukin-6, Interleukin-8 und Tumornekrosefaktor- α dargestellt werden.

Zu diesem Zweck wurden zunächst die deskriptiven Werte graphisch vorgestellt. Im Anschluss wurden die Ergebnisse getrennt nach Gruppe und Zeitpunkt sowie Zeit * Gruppe-Interaktion in Modellvergleichsstatistiken zu gemischt-linearen Mehrebenenmodellen getestet. Sofern ein signifikanter Haupteffekt der Zeit oder Gruppe vorlag, wurden weitere Haupteffektanalysen aufgeführt. Bei einem Vorliegen signifikanter Zusammenhänge oder interessanter Tendenzen werden im Folgenden die festen Modellparameter der Zeit * Gruppe-Interaktionen in einem vollständigen gemischt-linearen Mehrebenenmodell detailliert vorgestellt.

Der Zeitverlauf der EQ-5D-VAS-Werte der Teilnehmerinnen und Teilnehmer der drei Gruppen wird in Abbildung 2 dargestellt. Es gab einen signifikanten Haupteffekt der Zeit (siehe Tabelle 9), der aus ansteigenden Werten zum Nachbeobachtungszeitpunkt im Ver-

gleich zum präoperativen Beobachtungszeitpunkt resultierte ($p < 0,01$; siehe Tabelle 10). Ferner zeichnete sich ein Trend zu einem Haupteffekt der Gruppe ab. Die EQ-5D-VAS-Werte der Patientinnen und Patienten der Interventionsgruppe A und B waren über alle drei Zeitpunkte gemittelt tendenziell etwas höher als die der Patientinnen und Patienten der Kontrollgruppe ($p = 0,09$ bzw. $p = 0,06$). Hierbei handelte es sich jedoch nicht um einen statistisch signifikanten Effekt.

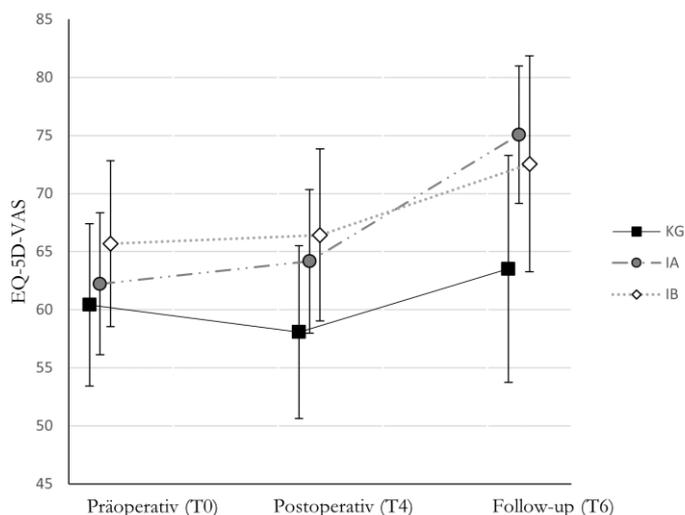


Abbildung 2: Ergebnisse der Einschätzung des allgemeinen Gesundheitszustandes anhand der EQ-5D-VAS-Skala über die Zeitpunkte T0, T4 und T6

Tabelle 9: Modellvergleichsstatistiken zu den gemischt-linearen Mehrebenenmodellen der EQ-5D-VAS-Skala

Modell Nr.	Neuer Prädiktor	logLik	L.Ratio	p-Wert
1	Fixiertes Intercept	- 1072,76	NA	NA
2	Random-Intercept	- 1064,72	16,07	< 0,01
3	Gruppe	- 1062,32	4,81	0,09
4	Zeitpunkt	- 1056,57	11,49	< 0,01
5	Gruppe * Zeitpunkt	- 1055,12	2,90	0,57

Tabelle 10: Ergebnisse des Haupteffekt-Modells der EQ-5D-VAS-Skala

	Wert	Standardfehler	Freiheitsgrade	t-Wert	p-Wert
(Intercept)	58,17	3,02	154	19,26	< 0,01
Gruppe IA	6,47	3,76	85	1,72	0,09
Gruppe IB	7,28	3,83	85	1,90	0,06
Zeitpunkt Post-OP	- 0,25	2,49	154	- 0,10	0,92
Zeitpunkt Follow-up	7,67	2,57	154	2,98	< 0,01

In Abbildung 3 und Abbildung 4 wird der Verlauf der Zufriedenheit mit der Gesundheitsversorgung in den letzten zwei Monaten und mit der Therapie der Herzerkrankung insgesamt gezeigt.

Für die Zufriedenheit mit der Gesundheitsversorgung in den letzten zwei Monaten bestand ein signifikanter Haupteffekt der Gruppe (siehe Tabelle 11), der sich nicht durch den Kontrast zwischen der Kontrollgruppe und einer der Interventionsgruppen begründen ließ (siehe Tabelle 12). Insgesamt schienen die Patientinnen und Patienten der Interventionsgruppe B tendenziell zufriedener als die der Kontrollgruppe zu sein ($-0,24$; $p = 0,18$; siehe Tabelle 12), während die Patientinnen und Patienten der Interventionsgruppe A tendenziell eher unzufriedener waren ($+0,19$; $p = 0,29$; siehe Tabelle 12). Die Zeit * Gruppe-Interaktion war nicht signifikant. Tendenziell zeigten die Patientinnen und Patienten der Interventionsgruppe A eine größere präoperative Unzufriedenheit als die Probandinnen und Probanden der Kontrollgruppe ($p = 0,1$; siehe Tabelle 13).

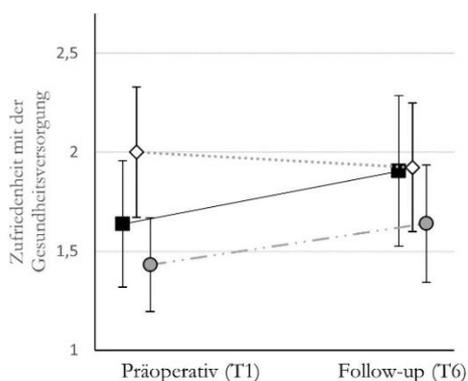


Abbildung 3: Liniendiagramm über den Zeitverlauf der Zufriedenheit mit der Gesundheitsversorgung in den letzten zwei Monaten

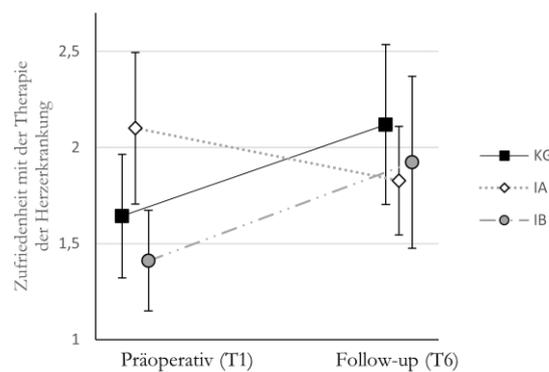


Abbildung 4: Zufriedenheit mit der gesamten Therapie der Herzerkrankung präoperativ und zum Nachbeobachtungszeitpunkt

Tabelle 11: Resultate der Modellvergleichsstatistiken zu den gemischt-linearen Mehrebenenmodellen der Zufriedenheit mit der Gesundheitsversorgung in den letzten zwei Monaten

Modell Nr.	Neuer Prädiktor	logLik	L.Ratio	p-Wert
1	Fixiertes Intercept	- 198,50	NA	NA
2	Random-Intercept	- 196,33	4,34	0,04
3	Gruppe	- 193,26	6,14	0,05
4	Zeitpunkt	- 192,42	1,68	0,20
5	Gruppe * Zeitpunkt	- 191,27	2,29	0,32

Tabelle 12: Haupteffekt-Modell für die Zufriedenheit mit der Gesundheitsversorgung in den letzten zwei Monaten

	Wert	Standardfehler	Freiheitsgrade	t-Wert	p-Wert
(Intercept)	1,71	0,14	85	12,49	< 0,01
Gruppe IA	0,19	0,18	85	1,07	0,29
Gruppe IB	- 0,24	0,18	85	- 1,34	0,18
Zeitpunkt Follow-up	0,15	0,12	71	1,33	0,19

Tabelle 13: Feste Modellparameter inkl. Gruppe * Zeit-Interaktionen des gemischt-linearen Mehrebenenmodells der Zufriedenheit mit der Gesundheitsversorgung in den letzten zwei Monaten

	Wert	Standardfehler	df	t-Wert	p-Wert
(Intercept)	1,64	0,15	85	10,64	< 0,01
Gruppe IA	0,36	0,22	85	1,68	0,1
Gruppe IB	- 0,21	0,22	85	- 0,95	0,34
Zeitpunkt Follow-up	0,33	0,21	69	1,59	0,12
Gruppe IA * Zeitpunkt Follow-up	- 0,40	0,28	69	- 1,42	0,16
Gruppe IB * Zeitpunkt Follow-up	- 0,10	0,28	69	- 0,34	0,74

In der Zufriedenheit mit der Therapie der Herzerkrankung insgesamt konnte ein signifikanter Haupteffekt der Zeit und der Zeit * Gruppe-Interaktion festgestellt werden (siehe Tabelle 14). Der Haupteffekt für die Zeit resultierte daraus, dass die Patientinnen und Patienten zum Follow-up-Zeitpunkt leicht unzufriedener als im Moment der präoperativen Befragung waren ($p = 0,04$; siehe Tabelle 15). Wobei dies nur für Patientinnen und Patienten der Kontrollgruppe und Interventionsgruppe B galt (siehe Tabelle 16). In der Zeit * Gruppe-Interaktion zeigte sich ein signifikanter Abfall der Zufriedenheit nach sechs Monaten bei Teilnehmenden der Kontrollgruppe ($p = 0,01$; siehe Tabelle 16). Die Zufriedenheit der Patientinnen und Patienten der Interventionsgruppe A war präoperativ tendenziell niedriger als die der Kontrollgruppe ($p = 0,07$) und die nahm zum Follow-up-Zeitpunkt eher zu (siehe Tabelle 16).

Tabelle 14: Ergebnisse der Modellvergleichsstatistiken zu den gemischt-linearen Mehrebenenmodellen der Zufriedenheit mit der Therapie der Herzerkrankung insgesamt

Modell Nr.	Neuer Prädiktor	logLik	L.Ratio	p-Wert
1	Fixiertes Intercept	- 218,55	NA	NA
2	Random-Intercept	- 216,44	4,23	0,04
3	Gruppe	- 215,13	2,62	0,27
4	Zeitpunkt	- 213,13	4,00	0,05
5	Gruppe * Zeitpunkt	- 208,09	10,08	0,01

Tabelle 15: Darstellung eines Haupteffekt-Modells über die Zufriedenheit der Patienten mit der Therapie der Herzerkrankung insgesamt

	Wert	Standardfehler	Freiheitsgrade	t-Wert	p-Wert
(Intercept)	1,76	0,16	84	10,84	< 0,01
Gruppe IA	0,10	0,21	84	0,48	0,64
Gruppe IB	- 0,23	0,21	84	- 1,08	0,28
Zeitpunkt Follow-up	0,27	0,13	71	2,08	0,04

Tabelle 16: Feste Modellparameter inkl. Gruppe * Zeit-Interaktionen des gemischt-linearen Mehrebenenmodells der Zufriedenheit mit der Therapie der Herzerkrankung insgesamt

	Wert	Standardfehler	df	t-Wert	p-Wert
(Intercept)	1,64	0,18	84	9,16	< 0,01
Gruppe IA	0,46	0,25	84	1,83	0,07
Gruppe IB	- 0,25	0,25	84	- 0,97	0,34
Zeitpunkt Follow-up	0,58	0,22	69	2,66	0,01
Gruppe IA * Zeitpunkt Follow-up	- 0,83	0,30	69	- 2,80	0,01
Gruppe IB * Zeitpunkt Follow-up	- 0,03	0,30	69	- 0,09	0,93

Der Verlauf der HADS-Depressionswerte ist in Abbildung 5 gezeigt. Es zeigte sich ein signifikanter Haupteffekt der Zeit (siehe Tabelle 17) der durch die ansteigenden Werte der Patientinnen und Patienten aller drei Gruppen zum postoperativen im Vergleich zum präoperativen Zeitpunkt entsteht ($p < 0,01$; siehe Tabelle 18). Des Weiteren fand sich ein stärkerer Anstieg der Depressionswerte der Patientinnen und Patienten der Interventionsgruppe B zum postoperativen Zeitpunkt im Vergleich zu den Werten der Kontrollgruppe zum präoperativen Zeitpunkt ($p = 0,03$; siehe Tabelle 19). Ergänzend konnte ein Trend zu niedrigeren präoperativen HADS-Werten in der Interventionsgruppe B im Vergleich zu der Kontrollgruppe erkannt werden ($p = 0,08$; siehe Tabelle 19).

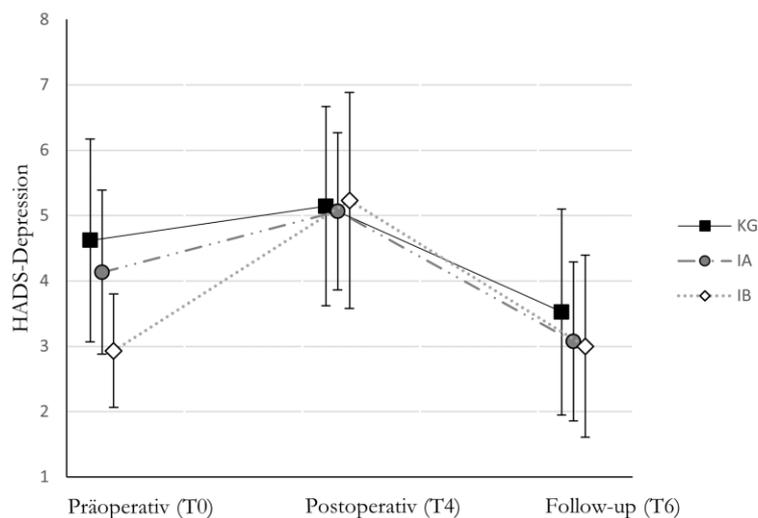


Abbildung 5: Zeitverlauf der HADS-Depressionswerte mit postoperativem Anstieg und Abfall zum Nachbeobachtungszeitpunkt

Tabelle 17: Resultate der Modellvergleichsstatistiken zu den gemischt-linearen Mehrebenenmodellen der HADS-Subskala Depression

Modell Nr.	Neuer Prädiktor	logLik	L.Ratio	p-Wert
1	Fixiertes Intercept	- 670,01	NA	NA
2	Random-Intercept	- 635,03	69,96	< 0,01
3	Gruppe	- 634,50	1,07	0,59
4	Zeitpunkt	- 622,66	23,67	< 0,01
5	Gruppe * Zeitpunkt	- 620,04	5,26	0,26

Tabelle 18: Haupteffekt-Modell der HADS-Subskala Depression

	Wert	Standardfehler	Freiheitsgrade	t-Wert	p-Wert
(Intercept)	4,27	0,62	156	6,85	< 0,01
Gruppe IA	- 0,33	0,83	85	- 0,40	0,69
Gruppe IB	- 0,77	0,84	85	- 0,92	0,36
Zeitpunkt Post-OP	1,23	0,35	156	3,54	< 0,01
Zeitpunkt Follow-up	- 0,53	0,37	156	- 1,46	0,15

Tabelle 19: Feste Modellparameter inkl. Gruppe * Zeit-Interaktionen des gemischt-linearen Mehrebenenmodells des HADS-Subskala Depression

	Wert	Standardfehler	df	t-Wert	p-Wert
(Intercept)	4,62	0,68	152	6,80	< 0,01
Gruppe IA	- 0,49	0,95	85	- 0,51	0,61
Gruppe IB	- 1,69	0,96	85	- 1,76	0,08
Zeitpunkt Post-OP	0,50	0,60	152	0,84	0,40
Zeitpunkt Follow-up	- 0,88	0,67	152	- 1,31	0,19
Gruppe IA * Zeitpunkt Post-OP	0,43	0,84	152	0,51	0,61
Gruppe IB * Zeitpunkt Post-OP	1,85	0,87	152	2,14	0,03
Gruppe IA * Zeitpunkt Follow-up	0,04	0,90	152	0,05	0,96
Gruppe IB * Zeitpunkt Follow-up	1,06	0,92	152	1,15	0,25

In Abbildung 6 ist der Verlauf der HADS-Angstwerte dargestellt. Dabei konnte ein signifikanter Haupteffekt der Zeit erkannt werden (siehe Tabelle 20). Dieser resultierte aus niedrigeren Angstwerten der Patientinnen und Patienten nach sechs Monaten im Vergleich zum präoperativen Beobachtungszeitpunkt ($p \leq 0,01$; siehe Tabelle 21). Zwischen den Gruppen gab es keine signifikanten Unterschiede und die Zeit * Gruppe-Interaktion war nicht signifikant (Tabelle 22).

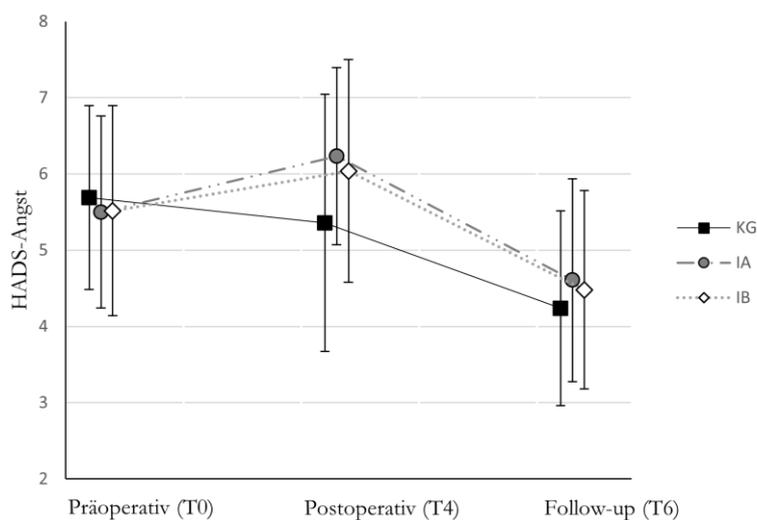


Abbildung 6: Darstellung des Verlaufs der Angst gemessen in der HADS-Subskala über die drei Untersuchungszeitpunkte T0, T4 und T6

Tabelle 20: Modellvergleichsstatistiken zu den gemischt-linearen Mehrebenenmodellen der HADS-Subskala Angst

Modell Nr.	Neuer Prädiktor	logLik	L.Ratio	p-Wert
1	Fixiertes Intercept	- 663,98	NA	NA
2	Random-Intercept	- 624,36	79,25	< 0,01
3	Gruppe	- 624,29	0,13	0,94
4	Zeitpunkt	- 617,31	13,96	< 0,01
5	Gruppe * Zeitpunkt	- 616,40	1,81	0,77

Tabelle 21: Haupteffekt-Modell für die HADS-Subskala Angst

	Wert	Standardfehler	Freiheitsgrade	t-Wert	p-Wert
(Intercept)	5,39	0,61	156	8,85	< 0,01
Gruppe IA	0,36	0,81	85	0,44	0,66
Gruppe IB	0,18	0,82	85	0,22	0,83
Zeitpunkt Post-OP	0,31	0,34	156	0,90	0,37
Zeitpunkt Follow-up	- 1,01	0,36	156	- 2,82	0,01

Tabelle 22: Ergebnisse der festen Modellparameter inkl. Gruppe * Zeit-Interaktionen des gemischt-linearen Mehrebenenmodells der HADS-Subskala Angst

	Wert	Standardfehler	df	t-Wert	p-Wert
(Intercept)	5,69	0,67	152	8,54	< 0,01
Gruppe IA	- 0,19	0,93	85	-0,20	0,84
Gruppe IB	- 0,17	0,94	85	- 0,18	0,86
Zeitpunkt Post-OP	- 0,31	0,60	152	- 0,51	0,61
Zeitpunkt Follow-up	- 1,32	0,66	152	- 1,99	0,05
Gruppe IA * Zeitpunkt Post-OP	1,04	0,83	152	1,25	0,21
Gruppe IB * Zeitpunkt Post-OP	0,79	0,86	152	0,92	0,36
Gruppe IA * Zeitpunkt Follow-up	0,62	0,89	152	0,70	0,49
Gruppe IB * Zeitpunkt Follow-up	0,30	0,91	152	0,32	0,75

Die Ergebnisse der Subskala „Aufmerksamkeit“ des Herzangst-Fragebogens sind in Abbildung 7 dargestellt. Es war kein signifikanter Haupteffekt der Zeit, Gruppe oder Zeit * Gruppe-Interaktion zu erkennen (siehe Tabelle 23).

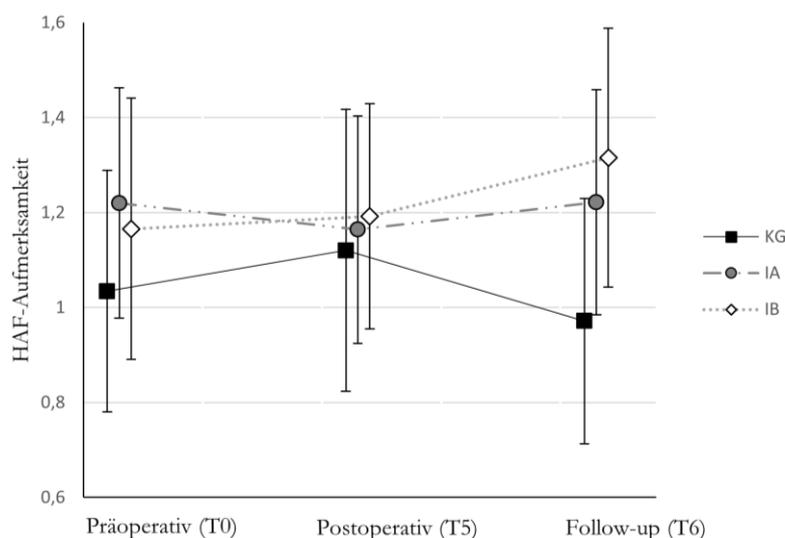


Abbildung 7: Veranschaulichung der herzbezogenen Aufmerksamkeit über den Zeitverlauf T0, T5 und T6 durch den Herzangst-Fragebogen

Tabelle 23: Ergebnisse der Modellvergleichsstatistiken zu den gemischt-linearen Mehrebenenmodellen des HA-Fragebogens Subskala Aufmerksamkeit

Modell Nr.	Neuer Prädiktor	logLik	L.Ratio	p-Wert
1	Fixiertes Intercept	- 247,30	NA	NA
2	Random-Intercept	- 220,77	53,06	< 0,01
3	Gruppe	- 219,93	1,67	0,43
4	Zeitpunkt	- 219,51	0,84	0,66
5	Gruppe * Zeitpunkt	- 218,68	1,66	0,80

In Abbildung 8 wird der Zeitverlauf der Vermeidungswerte der entsprechenden Subskala des Herzangstfragebogens dargestellt. Es war ein signifikanter Haupteffekt der Zeit zu beobachten (siehe Tabelle 24). Dieser resultierte aus abfallenden Werten zum postoperativen Zeitpunkt (- 0,81; $p < 0,01$) und zum Follow-up-Zeitpunkt (- 1,44; $p < 0,01$; siehe Tabelle 25) im Vergleich zum präoperativen Zustand. Die Zeit * Gruppe-Interaktion war nicht signifikant.

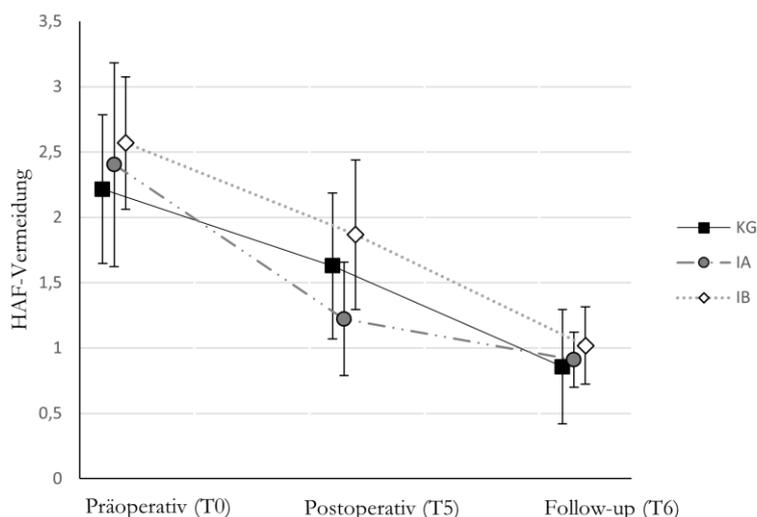


Abbildung 8: Signifikanter Abfall der Werte für die Dimension der Vermeidung des Herzangst-Fragebogens zu den Zeitpunkten T5 und T6

Tabelle 24: Daten aus Modellvergleichsstatistiken zu den gemischt-linearen Mehrebenenmodellen des HA-Fragebogens Subskala Vermeidung

Modell Nr.	Neuer Prädiktor	logLik	L.Ratio	p-Wert
1	Fixiertes Intercept	- 436,14	NA	NA
2	Random-Intercept	- 435,12	2,05	0,15
3	Gruppe	- 434,31	1,63	0,44
4	Zeitpunkt	- 410,04	48,54	< 0,01
5	Gruppe * Zeitpunkt	- 408,85	2,38	0,67

Tabelle 25: Daten des Haupteffekt-Modells zum HA-Fragebogen der Subskala Vermeidung

	Wert	Standardfehler	Freiheitsgrade	t-Wert	p-Wert
(Intercept)	2,34	0,21	150	11,24	< 0,01
Gruppe IA	- 0,06	0,25	85	- 0,25	0,80
Gruppe IB	0,24	0,26	85	0,96	0,34
Zeitpunkt Post-OP	- 0,81	0,19	150	- 4,15	< 0,01
Zeitpunkt Follow-up	- 1,44	0,20	150	- 7,33	< 0,01

Die Werte der Subskala Furcht des Herzangstfragebogens werden in Abbildung 9 gezeigt. Ähnlich der Subskala Aufmerksamkeit ließen sich keine signifikanten Haupteffekte oder Zeit * Gruppe-Interaktionen darstellen (siehe Tabelle 26).

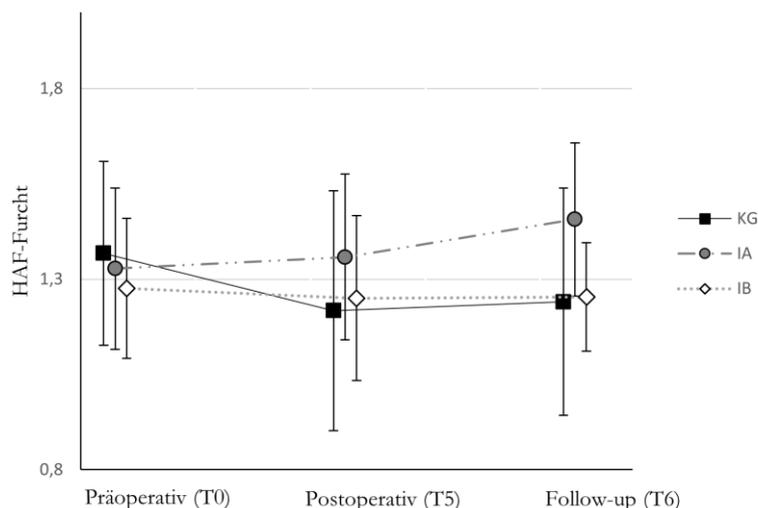


Abbildung 9: Darstellung der Ergebnisse der Subskala Furcht des Herzangst-Fragebogens zu den Zeitpunkten T0, T5 und T6

Tabelle 26: Modellvergleichsstatistiken zu den gemischt-linearen Mehrebenenmodellen des HA-Fragebogens Subskala Furcht

Modell Nr.	Neuer Prädiktor	logLik	L.Ratio	p-Wert
1	Fixiertes Intercept	- 200,95	NA	NA
2	Random-Intercept	- 200,44	1,03	0,31
3	Gruppe	- 199,58	1,72	0,42
4	Zeitpunkt	- 199,38	0,40	0,82
5	Gruppe * Zeitpunkt	- 198,60	1,56	0,82

Der Seattle-Angina-Fragebogen sollte nur von Probandinnen und Probanden ausgefüllt werden, die innerhalb der letzten vier Wochen unter einer Angina-pectoris-Symptomatik litten. Präoperativ füllten den Fragebogen insgesamt 25 Personen (KG: 7, IA: 11, IB: 7) aus, etwa 6-8 Wochen postoperativ sieben Personen (KG: 0, IA: 5, IB: 2) und zum Nachbeobachtungszeitpunkt nach sechs Monaten 35 Personen (KG: 6, IA: 15, IB: 14). Diese Zahlen werden jedoch durch unterschiedliche Erhebungsmethoden zu den verschiedenen Zeitpunkten beeinflusst. Präoperativ und 6-8 Wochen nach der Operation erfolgte die Erhebung telefonisch, so dass nur Patientinnen und Patienten, die tatsächlich innerhalb der letzten vier Wochen unter einer Angina-pectoris-Symptomatik litten, erfasst wurden. Zum Follow-up-Zeitpunkt füllten die Patientinnen und Patienten den Fragebogen häufig selbst aus und hatten den Fragebogen auch bei fehlender Symptomatik teilweise nicht übersprungen. Auch kreuzten die Probandinnen und Probanden teilweise nicht alle Fragen an, so dass einige Skalen nicht für jeden Teilnehmern ausgewertet werden konnten. Durch diese geringen Fallzahlen können keine Zeit * Gruppe-Interaktionen getestet werden. In Abbildung 10 werden die Zeitverläufe der SAQ-Werte in den fünf Subskalen „Einschränkung“,

„Stabilität“, „Häufigkeit“, „Zufriedenheit“ und „Wahrnehmung“ des Seattle-Angina-Fragebogens dargestellt.

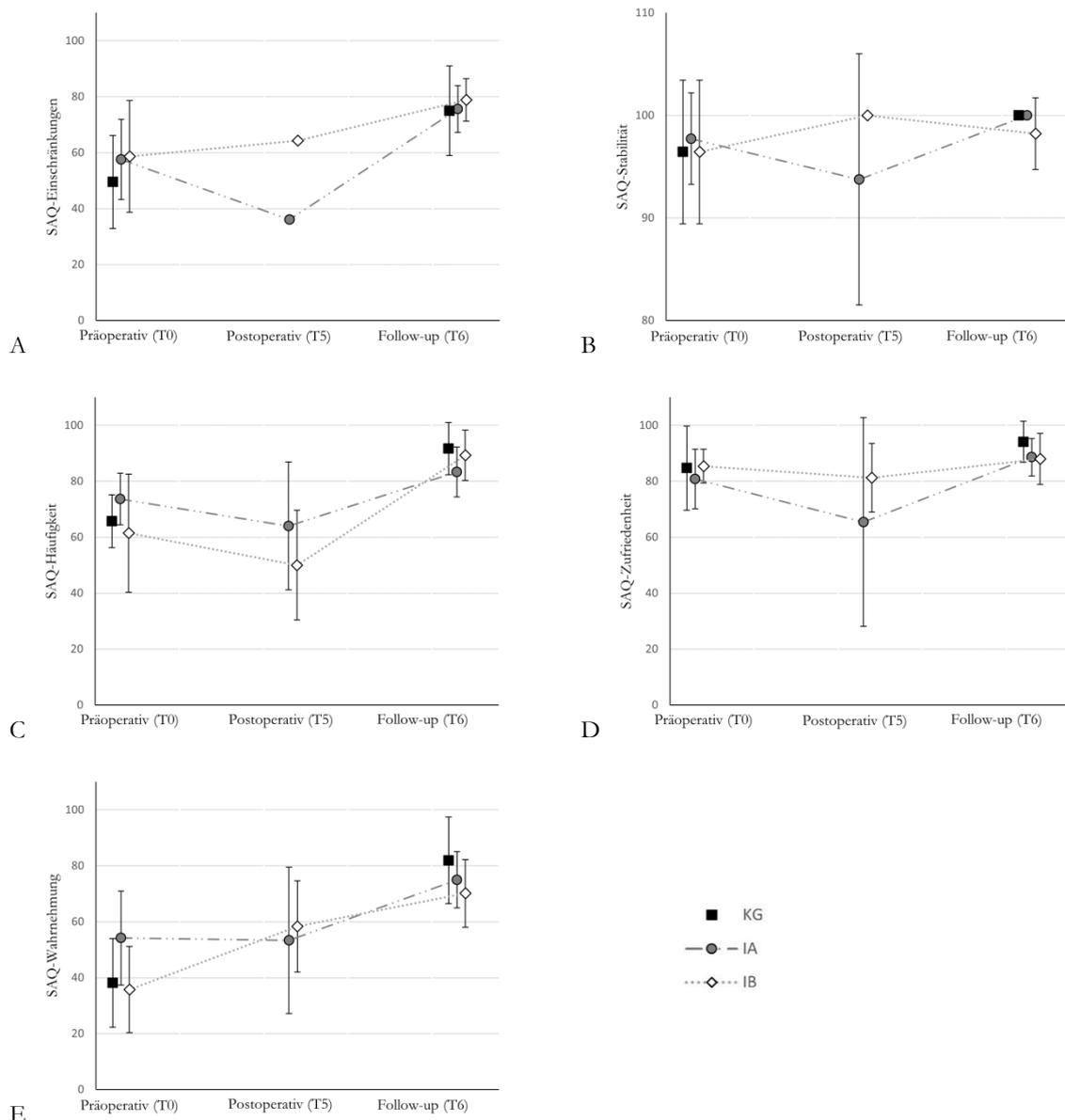


Abbildung 10: Liniendiagramme des Seattle-Angina-Fragebogens in den fünf Subskalen „Einschränkung“ (A), „Stabilität“ (B), „Häufigkeit“ (C), „Zufriedenheit“ (D) und „Wahrnehmung“ (E)

Ferner zeigt sich in den Werten für „Einschränkungen“ durch Angina pectoris ein signifikanter Haupteffekt der Zeit (siehe Tabelle 27), welcher aus einem Anstieg zum Follow-up Zeitpunkt resultiert ($p < 0,01$; siehe Tabelle 28). Die Studienteilnehmer waren nach sechs Monaten über alle drei Gruppen gemittelt weniger eingeschränkt durch ihre Angina pectoris als präoperativ.

Tabelle 27: Modellvergleichsstatistiken zu den gemischt-linearen Mehrebenenmodellen der Seattle-Angina-Fragebogen Subskala Einschränkungen

Modell Nr.	Neuer Prädiktor	logLik	L.Ratio	p-Wert
1	Fixiertes Intercept	- 274,05	NA	NA
2	Random-Intercept	- 272,05	3,99	0,05
3	Gruppe	- 271,05	2,01	0,37
4	Zeitpunkt	- 262,90	16,31	< 0,01

Tabelle 28: Haupteffekt-Modell zum Seattle-Angina-Fragebogen in der Subskala Einschränkungen

	Wert	Standardfehler	Freiheitsgrade	t-Wert	p-Wert
(Intercept)	52,79	6,01	47	8,78	< 0,01
Gruppe IA	6,38	6,97	47	0,92	0,36
Gruppe IB	6,59	7,27	47	0,91	0,37
Zeitpunkt Post-OP	4,13	12,01	9	0,34	0,74
Zeitpunkt Follow-up	18,48	4,53	9	4,08	< 0,01

In der zweiten Skala können im Zeitverlauf keine Unterschiede der pektanginösen Stabilität festgestellt werden (siehe Tabelle 29 und Tabelle 30).

Tabelle 29: Modellvergleichsstatistiken zu den gemischt-linearen Mehrebenenmodellen der Seattle-Angina-Fragebogen Subskala Stabilität

Modell Nr.	Neuer Prädiktor	logLik	L.Ratio	p-Wert
1	Fixiertes Intercept	- 218,35	NA	NA
2	Random-Intercept	- 218,35	< 0,01	1,00
3	Gruppe	- 218,31	0,08	0,96
4	Zeitpunkt	- 216,96	2,70	0,26

Tabelle 30: Haupteffekt-Modell für die Subskala Stabilität des Seattle-Angina-Fragebogens

	Wert	Standardfehler	Freiheitsgrade	t-Wert	p-Wert
(Intercept)	96,99	2,04	48	47,49	< 0,01
Gruppe IA	0,33	2,28	48	0,14	0,89
Gruppe IB	- 0,49	2,38	48	- 0,21	0,84
Zeitpunkt Post-OP	- 1,21	3,12	13	- 0,39	0,70
Zeitpunkt Follow-up	2,35	1,78	13	1,32	0,21

Hingegen ließ sich in den Werten der Häufigkeit von Angina-pectoris-Anfällen und der Einnahme von Nitroglycerin in der dritten Subskala ein signifikanter Haupteffekt der Zeit beobachten (siehe Tabelle 31), der ebenfalls durch einen signifikanten Anstieg der Punkte zum Nachbeobachtungszeitpunkt verursacht war ($p < 0,01$; siehe Tabelle 32). Dies bedeutet ein selteneres Auftreten der Angina pectoris nach sechs Monaten im Vergleich zum präoperativen Zeitpunkt.

Tabelle 31: Modellvergleichsstatistiken zu den gemischt-linearen Mehrebenenmodellen der Seattle-Angina-Fragebogen Subskala Häufigkeit

Modell Nr.	neuer Prädiktor	logLik	L.Ratio	p-Wert
1	Fixiertes Intercept	- 298,61	NA	NA
2	Random-Intercept	- 297,12	2,98	0,08
3	Gruppe	- 297,12	0,01	0,99
4	Zeitpunkt	- 287,99	18,26	< 0,01

Tabelle 32: Ergebnisse des Haupteffekt-Modells der Subskala Häufigkeit auf dem Seattle-Angina-Fragebogen

	Wert	Standardfehler	Freiheitsgrade	t-Wert	p-Wert
(Intercept)	69,66	5,72	48	12,17	< 0,01
Gruppe IA	0,05	6,49	48	0,01	0,99
Gruppe IB	- 2,53	6,73	48	- 0,38	0,71
Zeitpunkt Post-OP	- 6,68	7,82	14	- 0,85	0,41
Zeitpunkt Follow-up	18,07	4,73	14	3,82	< 0,01

In der Zufriedenheit mit der aktuellen Behandlung der Herzerkrankung fand sich ein Haupteffekt der Zeit (siehe Tabelle 33), der sich jedoch nicht als spezifischer Effekt zum postoperativen Zeitpunkt ($p = 0,13$) oder Follow-up Zeitpunkt ($p = 2,65$; siehe Tabelle 34) im präoperativen Vergleich bestätigte. Der Effekt entstand wahrscheinlich durch den Unterschied zwischen Post-OP- und Follow-up-Zeitpunkt.

Tabelle 33: Darstellung der Modellvergleichsstatistiken zu den gemischt-linearen Mehrebenenmodellen der Subskala Zufriedenheit auf dem Seattle-Angina-Fragebogen

Modell Nr.	Neuer Prädiktor	logLik	L.Ratio	p-Wert
1	Fixiertes Intercept	- 268,13	NA	NA
2	Random-Intercept	- 267,65	0,95	0,33
3	Gruppe	- 267,02	1,26	0,53
4	Zeitpunkt	- 263,69	6,67	0,04

Tabelle 34: Haupteffekt-Modell Seattle-Angina-Fragebogen Subskala Zufriedenheit

	Wert	Standardfehler	Freiheitsgrade	t-Wert	p-Wert
(Intercept)	86,34	5,77	45	14,96	< 0,01
Gruppe IA	- 4,66	6,36	45	- 0,73	0,47
Gruppe IB	- 1,70	6,71	45	- 0,25	0,80
Zeitpunkt Post-OP	- 12,48	7,69	12	- 1,62	0,13
Zeitpunkt Follow-up	5,62	4,81	12	1,17	0,27

Ein signifikanter Haupteffekt der Zeit fand sich ebenfalls in den Werten der Subskala „Wahrnehmung“ (siehe Tabelle 35). Der signifikante Anstieg der Punkte zum Nachbeobachtungszeitpunkt im Vergleich zum Follow-up-Zeitpunkt entsprach einer positiveren Krankheitswahrnehmung nach sechs Monaten ($p < 0,01$; siehe Tabelle 36).

Tabelle 35: Resultate der Modellvergleichsstatistiken zu den gemischt-linearen Mehrebenenmodellen der Seattle-Angina-Fragebogen Subskala Wahrnehmung

Modell Nr.	Neuer Prädiktor	logLik	L.Ratio	p-Wert
1	Fixiertes Intercept	- 304,90	NA	NA
2	Random-Intercept	- 303,29	3,22	0,07
3	Gruppe	- 302,71	1,17	0,56
4	Zeitpunkt	- 289,98	25,45	< 0,01

Tabelle 36: Haupteffekt-Modell Seattle-Angina-Fragebogen Subskala Wahrnehmung

	Wert	Standardfehler	Freiheitsgrade	t-Wert	p-Wert
(Intercept)	45,47	7,06	47	6,45	< 0,01
Gruppe IA	5,69	8,19	47	0,69	0,49
Gruppe IB	- 3,45	8,52	47	- 0,40	0,69
Zeitpunkt Post-OP	7,53	8,18	13	0,92	0,37
Zeitpunkt Follow-up	27,06	5,18	13	5,23	< 0,01

Der Zeitverlauf der logarithmierten Serumkonzentrationen von Interleukin-6 wird in Abbildung 11 dargestellt. In der Auswertung konnte ein signifikanter Haupteffekt der Zeit erkannt werden (siehe Tabelle 37), welcher durch die postoperativ ansteigenden Werte im Vergleich zu den präoperativen Ausgangskonzentrationen verursacht war ($p < 0,01$; siehe Tabelle 37). Die Zeit * Gruppe-Interaktion war nicht signifikant, es zeigte sich jedoch ein Trend für einen geringeren Anstieg der Werte vom prä- zum postoperativen Zeitpunkt bei der Interventionsgruppe B im Vergleich zu der Kontrollgruppe ($p = 0,1$; siehe Tabelle 39).

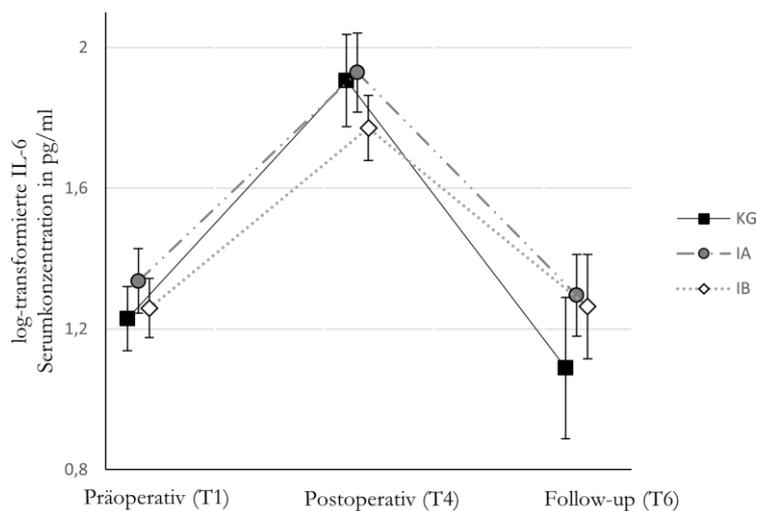


Abbildung 11: Darstellung des signifikanten Anstiegs der logarithmierten Interleukin-6-Serumkonzentrationen zum Zeitpunkt T4 und Abfall der Werte zum Zeitpunkt T6

Tabelle 37: Modellvergleichsstatistiken zu den gemischt-linearen Mehrebenenmodellen der IL-6-Serumkonzentration

Modell Nr.	Neuer Prädiktor	logLik	L.Ratio	p-Wert
1	Fixiertes Intercept	- 115,57	NA	NA
2	Random-Intercept	- 115,57	< 0,01	1,00
3	Gruppe	- 114,50	2,14	0,34
4	Zeitpunkt	- 30,31	168,37	< 0,01
5	Gruppe * Zeitpunkt	- 26,94	6,73	0,15

Tabelle 38: Daten des Haupteffekt-Modells über die IL-6-Serumkonzentration

	Wert	Standardfehler	Freiheitsgrade	t-Wert	p-Wert
(Intercept)	1,25	0,04	129	28,77	< 0,01
Gruppe IA	0,08	0,05	85	1,60	0,11
Gruppe IB	- 0,01	0,05	85	- 0,21	0,84
Zeitpunkt Post-OP	0,60	0,04	129	15,06	< 0,01
Zeitpunkt Follow-up	- 0,03	0,05	129	- 0,70	0,49

Tabelle 39: Feste Modellparameter einschließlich der Gruppe * Zeit-Interaktionen des gemischt-linearen Mehrebenenmodells der IL-6-Serumkonzentration

	Wert	Standardfehler	df	t-Wert	p-Wert
(Intercept)	1,23	0,05	125	23,42	< 0,01
Gruppe IA	0,11	0,07	85	1,45	0,15
Gruppe IB	0,03	0,07	85	0,41	0,69
Zeitpunkt Post-OP	0,68	0,07	125	10,04	< 0,01
Zeitpunkt Follow-up	- 0,15	0,10	125	- 1,43	0,16
Gruppe IA * Zeitpunkt Post-OP	- 0,08	0,09	125	- 0,89	0,37
Gruppe IB * Zeitpunkt Post-OP	- 0,16	0,10	125	- 1,67	0,10
Gruppe IA * Zeitpunkt Follow-up	0,11	0,13	125	0,91	0,37
Gruppe IB * Zeitpunkt Follow-up	0,16	0,13	125	1,22	0,23

Die logarithmierten Serumkonzentrationen von IL-8 über die drei Messzeitpunkte werden in Abbildung 12 gezeigt. Auch hier gab es einen signifikanten Haupteffekt der Zeit (siehe Tabelle 40), der in diesem Fall jedoch durch die abfallenden Werte nach sechs Monaten verursacht war ($p < 0,01$, siehe Tabelle 41). Eine signifikante Zeit * Gruppe-Interaktion konnte nicht beobachtet werden (siehe Tabelle 42).

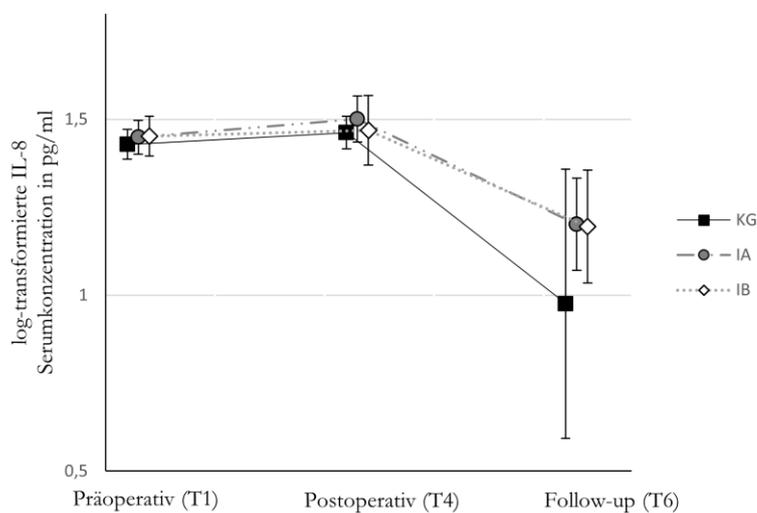


Abbildung 12: Liniendiagramm über den Zeitverlauf T1 bis T6 der logarithmierten Interleukin-8-Serumkonzentrationen mit signifikanter Reduktion nach sechs Monaten

Tabelle 40: Daten aus Modellvergleichsstatistiken zu den gemischt-linearen Mehrebenenmodellen der IL-8-Serumkonzentration

Modell Nr.	Neuer Prädiktor	logLik	L.Ratio	p-Wert
1	Fixiertes Intercept	- 13,78	NA	NA
2	Random-Intercept	- 13,78	< 0,01	1,00
3	Gruppe	- 13,62	0,31	0,86
4	Zeitpunkt	16,75	60,75	< 0,01
5	Gruppe * Zeitpunkt	19,27	5,04	0,28

Tabelle 41: Haupteffekt-Modell für die IL-8-Serumkonzentration

	Wert	Standardfehler	Freiheitsgrade	t-Wert	p-Wert
(Intercept)	1,41	0,03	127	42,47	< 0,01
Gruppe IA	0,06	0,04	85	1,61	0,11
Gruppe IB	0,05	0,04	85	1,20	0,24
Zeitpunkt Post-OP	0,03	0,03	127	1,01	0,32
Zeitpunkt Follow-up	- 0,30	0,04	127	- 7,12	< 0,01

Tabelle 42: Feste Modellparameter einschließlich der Gruppe * Zeit-Interaktionen der gemischt-linearen Mehrebenenmodelle der IL-8-Serumkonzentration

	Wert	Standardfehler	df	t-Wert	p-Wert
(Intercept)	1,43	0,04	123	34,02	< 0,01
Gruppe IA	0,02	0,06	85	0,35	0,73
Gruppe IB	0,02	0,06	85	0,40	0,69
Zeitpunkt Post-OP	0,03	0,06	123	0,56	0,57
Zeitpunkt Follow-up	- 0,45	0,09	123	- 5,25	< 0,01
Gruppe IA * Zeitpunkt Post-OP	0,02	0,08	123	0,22	0,83
Gruppe IB * Zeitpunkt Post-OP	- 0,02	0,09	123	- 0,19	0,85
Gruppe IA * Zeitpunkt Follow-up	0,21	0,11	123	1,90	0,06
Gruppe IB * Zeitpunkt Follow-up	0,20	0,11	123	1,74	0,08

In Abbildung 13 werden die logarithmierten Messwerte der Tumornekrosefaktor- α -Serumkonzentration über den Zeitverlauf dargestellt. Der signifikante Haupteffekt der Zeit (siehe Tabelle 43) begründete sich durch die abfallenden Werte zum Nachbeobachtungszeitpunkt ($p \leq 0,01$, siehe Tabelle 44). Die Zeit * Gruppe-Interaktion war nicht signifikant (siehe Tabelle 45).

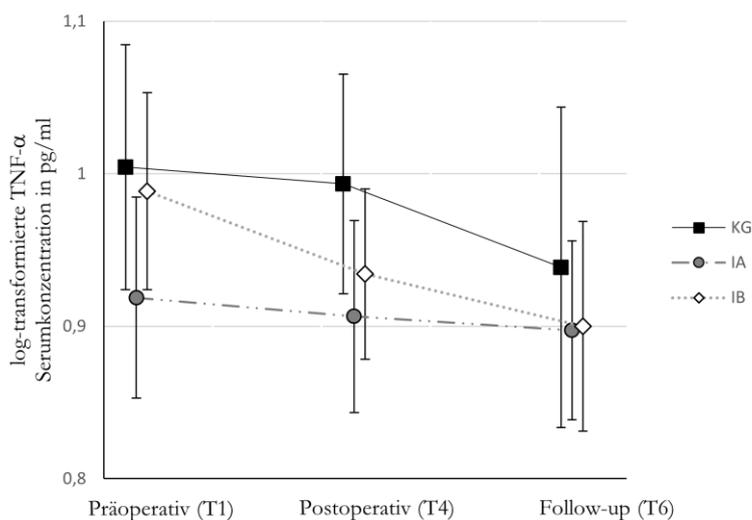


Abbildung 13: Darstellung der logarithmierten TNF- α -Serumkonzentrationen mit signifikanter Verringerung sechs Monate nach der Operation

Tabelle 43: Modellvergleichsstatistiken zu den gemischt-linearen Mehrebenenmodellen der TNF- α -Serumkonzentrationen

Modell Nr.	neuer Prädiktor	logLik	L.Ratio	p-Wert
1	Fixiertes Intercept	66,25	NA	NA
2	Random-Intercept	83,40	34,30	< 0,01
3	Gruppe	85,59	4,39	0,11
4	Zeitpunkt	90,37	9,56	0,01
5	Gruppe * Zeitpunkt	91,78	2,81	0,59

Tabelle 44: Ergebnisse des Haupteffekt-Modells über die TNF- α -Serumkonzentration

	Wert	Standardfehler	Freiheitsgrade	t-Wert	p-Wert
(Intercept)	1,01	0,03	129	32,92	< 0,01
Gruppe IA	- 0,07	0,04	85	- 1,84	0,07
Gruppe IB	- 0,03	0,04	85	- 0,79	0,43
Zeitpunkt Post-OP	- 0,02	0,02	129	- 1,26	0,21
Zeitpunkt Follow-up	- 0,08	0,02	129	- 3,17	< 0,01

Tabelle 45: Darstellung der festen Modellparameter inkl. Gruppe * Zeit-Interaktionen der gemischt-linearen Mehrebenenmodelle der TNF- α -Serumkonzentration

	Wert	Standardfehler	df	t-Wert	p-Wert
(Intercept)	1,00	0,03	125	29,76	< 0,01
Gruppe IA	- 0,09	0,05	85	- 1,81	0,07
Gruppe IB	- 0,02	0,05	85	- 0,33	0,74
Zeitpunkt Post-OP	- 0,01	0,03	125	- 0,33	0,74
Zeitpunkt Follow-up	- 0,11	0,05	125	- 2,20	0,03
Gruppe IA * Zeitpunkt Post-OP	0,00	0,05	125	- 0,03	0,98
Gruppe IB * Zeitpunkt Post-OP	- 0,04	0,05	125	- 0,84	0,40
Gruppe IA * Zeitpunkt Follow-up	0,07	0,06	125	1,17	0,24
Gruppe IB * Zeitpunkt Follow-up	0,01	0,07	125	0,18	0,86

3.3 Effekte der Interventionen während des stationären Aufenthalts

Zur Veranschaulichung der Effekte der Interventionen während des stationären Aufenthalts werden nun nachfolgend die Verläufe der VAS-Skalen während des Aufenthaltes und die Dauer des Krankenhausaufenthaltes sowie des Aufenthaltes auf der Intensivstation abgebildet. In Abbildung 14 sind die Zeitverläufe der vier VAS-Skalen „Stress“, „Schmerz“, „Schlaf“ und „Lärmbelastigung“ dargestellt.

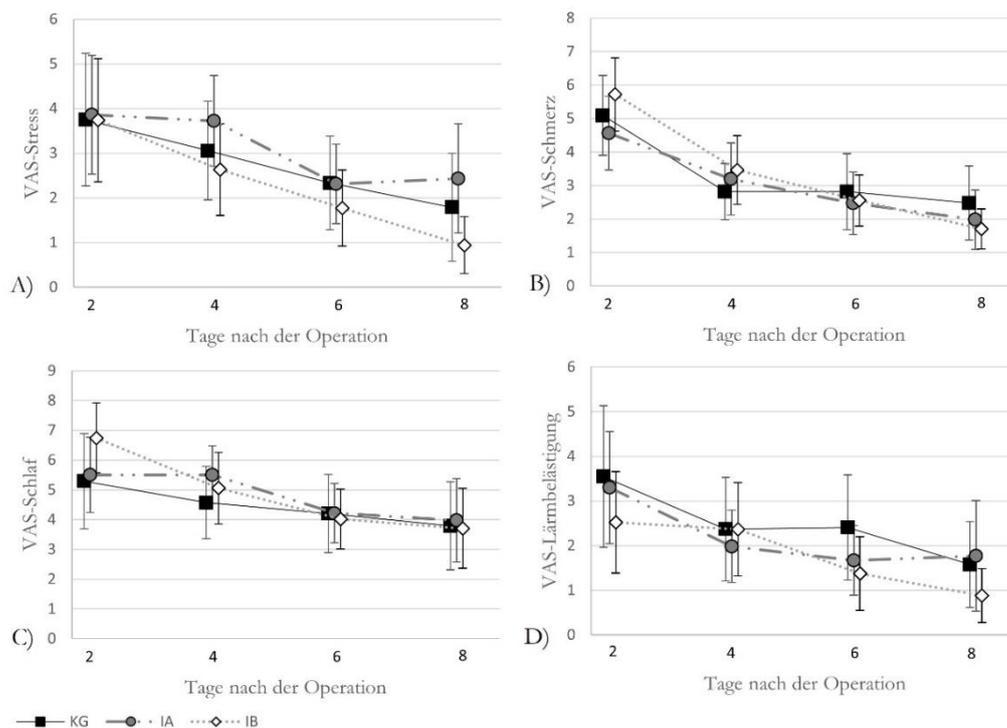


Abbildung 14: Liniendiagramme der VAS-Skalen Stress (A), Schmerz (B), Schlaf (C), Lärmbelastigung (D)

Die VAS-Stress-Werte zeigten einen signifikanten Haupteffekt der Zeit (siehe Tabelle 46), der aus dem über alle Gruppen gemittelten Abfall der Stresswerte nach vier Tagen ($p = 0,03$), nach sechs Tagen ($p < 0,01$) und nach acht Tagen ($p < 0,01$) im Vergleich zum subjektiv empfundenen Stress zwei Tage nach der Operation resultierte (siehe Tabelle 47).

Tabelle 46: Modellvergleichsstatistiken zu den gemischt-linearen Mehrebenenmodellen der VAS-Skala Stress

Modell Nr.	neuer Prädiktor	logLik	L.Ratio	p-Wert
1	Fixiertes Intercept	- 740,21	NA	NA
2	Random-Intercept	- 722,78	34,86	< 0,01
3	Zeitpunkt	- 703,09	39,36	< 0,01
4	Gruppe	- 702,13	1,94	0,38
5	Gruppe * Zeitpunkt	- 700,94	2,36	0,88

Tabelle 47: Resultate des Haupteffekt-Modells der VAS-Skala Stress

	Wert	Standardfehler	Freiheitsgrade	t-Wert	p-Wert
(Intercept)	3,98	0,48	208	8,31	< 0,01
4 Tage Post-OP	- 0,78	0,35	208	- 2,21	0,03
6 Tage Post-OP	- 1,80	0,35	208	- 5,13	< 0,01
8 Tage Post-OP	- 2,27	0,40	208	- 5,74	< 0,01
Gruppe IA	0,30	0,58	83	0,52	0,61
Gruppe IB	- 0,49	0,59	83	- 0,83	0,41

Ebenfalls ein signifikanter Haupteffekt (siehe Tabelle 48) findet sich in den VAS-Schmerzwerten durch einen Abfall der gemittelten Werte an jedem zweiten Tag seit dem ersten Messzeitpunkt zwei Tage nach der Operation ($p < 0,01$, siehe Tabelle 49).

Tabelle 48: Darstellung von Modellvergleichsstatistiken zu den gemischt-linearen Mehrebenenmodellen der VAS-Skala Schmerz

Modell Nr.	Neuer Prädiktor	logLik	L.Ratio	p-Wert
1	Fixiertes Intercept	- 723,68	NA	NA
2	Random-Intercept	- 713,01	21,33	< 0,01
3	Zeitpunkt	- 672,15	81,72	< 0,01
4	Gruppe	- 671,96	0,38	0,83
5	Gruppe * Zeitpunkt	- 669,27	5,38	0,50

Tabelle 49: Haupteffekt-Modell VAS-Skala Schmerz

	Wert	Standardfehler	Freiheitsgrade	t-Wert	p-Wert
(Intercept)	5,30	0,43	208	12,31	< 0,01
4 Tage Post-OP	- 2,10	0,32	208	- 6,57	< 0,01
6 Tage Post-OP	- 2,62	0,32	208	- 8,27	< 0,01
8 Tage Post-OP	- 3,17	0,36	208	- 8,82	< 0,01
Gruppe IA	- 0,25	0,52	83	- 0,49	0,63
Gruppe IB	0,03	0,53	83	0,06	0,95

Auch in den Werten der VAS-Schlaf-Skala kann ein signifikanter Haupteffekt der Zeit (siehe Tabelle 50) beobachtet werden, der ebenfalls durch einen Abfall der Werte vier ($p = 0,05$), sechs ($p < 0,01$) und acht Tage ($p < 0,01$) nach der Operation (siehe Tabelle 51) verursacht wurde.

Tabelle 50: Modellvergleichsstatistiken zu den gemischt-linearen Mehrebenenmodellen der VAS-Skala Schlaf

Modell Nr.	neuer Prädiktor	logLik	L.Ratio	p-Wert
1	Fixiertes Intercept	- 765,22	NA	NA
2	Random-Intercept	- 750,86	28,72	< 0,01
3	Zeitpunkt	- 736,47	28,78	< 0,01
4	Gruppe	- 736,16	0,63	0,73
5	Gruppe * Zeitpunkt	- 733,12	6,07	0,42

Tabelle 51: Haupteffekt-Modell für die VAS-Skala Schlaf

	Wert	Standardfehler	Freiheitsgrade	t-Wert	p-Wert
(Intercept)	5,66	0,52	208	10,99	< 0,01
4 Tage Post-OP	- 0,82	0,41	208	- 2,02	0,05
6 Tage Post-OP	- 1,79	0,40	208	- 4,44	< 0,01
8 Tage Post-OP	- 2,17	0,45	208	- 4,77	< 0,01
Gruppe IA	0,40	0,61	83	0,65	0,52
Gruppe IB	0,44	0,62	83	0,70	0,48

Die Werte, die für die Belastung durch Lärm angegeben wurden, verzeichneten wieder einen signifikanten Haupteffekt der Zeit (siehe Tabelle 52), resultierend aus einem Abfall der Werte am vierten ($p = 0,01$), sechsten ($p < 0,01$) und achten ($p < 0,01$) Tag nach der Operation, im Vergleich zum zweiten Tag nach der Operation (siehe Tabelle 53).

Tabelle 52: Modellvergleichsstatistiken zu den gemischt-linearen Mehrebenenmodellen der VAS-Skala Lärmbelästigung

Modell Nr.	neuer Prädiktor	logLik	L.Ratio	p-Wert
1	Fixiertes Intercept	- 724,46	NA	NA
2	Random-Intercept	- 710,92	27,08	< 0,01
3	Zeitpunkt	- 699,22	23,40	< 0,01
4	Gruppe	- 698,25	1,95	0,38
5	Gruppe * Zeitpunkt	- 696,05	4,41	0,62

Tabelle 53: Ergebnisse des Haupteffekt-Modells der VAS-Skala Lärmbelästigung

	Wert	Standardfehler	Freiheitsgrade	t-Wert	p-Wert
(Intercept)	3,60	0,45	208	8,02	< 0,01
4 Tage Post-OP	- 0,97	0,36	208	- 2,69	0,01
6 Tage Post-OP	- 1,39	0,36	208	- 3,90	< 0,01
8 Tage Post-OP	- 1,86	0,40	208	- 4,64	< 0,01
Gruppe IA	- 0,42	0,53	83	- 0,80	0,43
Gruppe IB	- 0,74	0,54	83	- 1,37	0,17

Die mittlere Dauer des postoperativen stationären Aufenthaltes der Patientinnen und Patienten in den einzelnen drei Subgruppen ist in Abbildung 15 dargestellt. Eine ANOVA zeigte, dass ein signifikanter Unterschied im Zusammenhang des Krankenhausaufenthaltes zwischen den Gruppen bestand ($p = 0,02$). Die Kruskal-Wallis-Testung zeigte dagegen keine Beeinflussung der Länge des Krankenhausaufenthaltes durch die Zugehörigkeit zu einer Gruppe (Chi-Quadrat = 2,8; $p = 0,24$). Die Patientinnen und Patienten der Kontrollgruppe waren im Durchschnitt 12,5 Tage postoperativ im Krankenhaus, die der Interventionsgruppe A 9,8 Tage. Mit 9,3 Tagen konnten die Patientinnen und Patienten der Interventionsgruppe B den kürzesten durchschnittlichen Krankenhausaufenthalt verzeichnen.

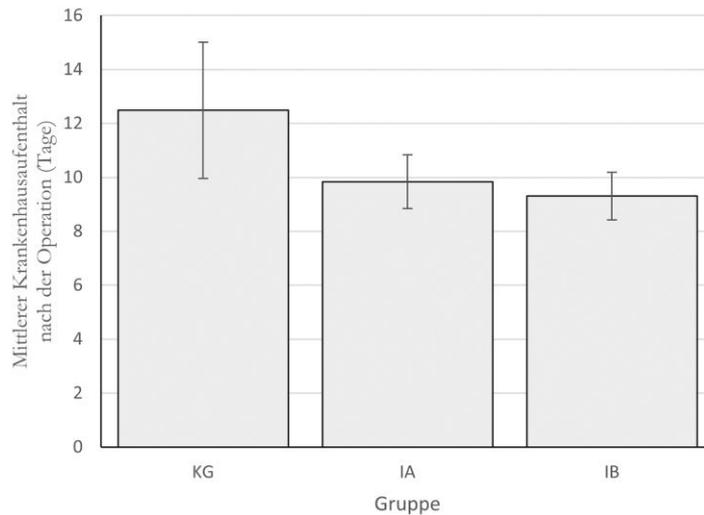


Abbildung 15: Boxplot-Darstellung zur mittleren Krankenhausaufenthaltsdauer nach der Operation mit kürzerer Hospitalisierungsdauer von Patienten der Interventionsgruppen

In Abbildung 16 wird die mittlere postoperative Verweildauer auf der Intensivstation gezeigt. Eine Testung auf Zusammenhänge zwischen der Dauer des intensivstationären Aufenthaltes und der Zugehörigkeit zu einer der Gruppen ergab weder in der ANOVA ($p = 0,3$) noch im Kruskal-Wallis-Test (Chi-Quadrat = 3,0; $p = 0,22$) Signifikanzen.

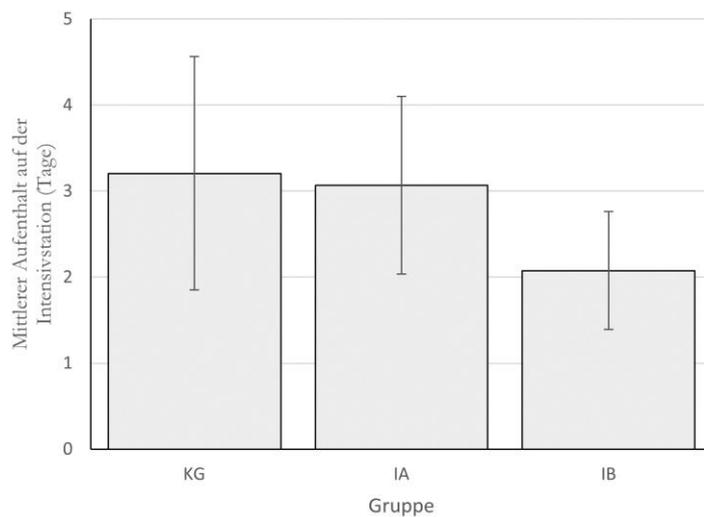


Abbildung 16: Boxplot über die Dauer des postoperativen, intensivstationären Aufenthaltes und Vergleich der drei Gruppen

4 Diskussion

Ziel der I-COPE-Studie war es, Machbarkeit, Akzeptanz und Effekte von psychologischen und multimodalen Interventionen in Bezug auf das psychische Befinden, die Zytokin-Serumkonzentrationen als biologische Marker und den stationären Aufenthalt von Bypass-Patientinnen und -Patienten zu untersuchen. Hierfür wurden die Patientinnen und Patienten aufgeteilt in die Interventionsgruppen A und B sowie in eine Kontrollgruppe. Diese wurden miteinander verglichen. Die Teilnehmenden der beiden Interventionsgruppen erhielten psychologische Interventionen mit einem Fokus auf die Modifikation der Patientenerwartung. Zusätzlich erhielten die Probandinnen und Probanden der Interventionsgruppe B multimodale Interventionen, die sich aus Lichttherapie, Geräuschunterdrückung, Musikbeschallung und einer Augenmaske für die Abdunkelung in der Nacht zusammensetzte. Auf Wunsch konnten die Patienten zudem eine Virtual-Reality-Intervention erhalten. Dieses Angebot wurde jedoch nicht genutzt und wird deshalb in diesem Abschnitt der Arbeit nicht behandelt.

Zu dem Nachbeobachtungstermin nach sechs Monaten konnte eine signifikante Verbesserung der subjektiven Wahrnehmung des Gesundheitszustandes in allen drei Gruppen zum präoperativen Vergleich festgestellt werden. In den beiden Interventionsgruppen war die Selbsteinschätzung über alle Zeitpunkte gemittelt tendenziell besser als in der Kontrollgruppe. Die Patientinnen und Patienten der Interventionsgruppen bewerteten ihre Gesundheitsversorgung in den letzten zwei Monaten nicht signifikant besser oder schlechter als die Patientinnen und Patienten der Kontrollgruppe. Mit der Therapie der Herzerkrankung insgesamt waren die Teilnehmerinnen und Teilnehmer der Kontrollgruppe und der Interventionsgruppe B nach sechs Monaten weniger zufrieden als präoperativ, während Patienten der Interventionsgruppe A tendenziell zufriedener waren. Weiterhin zeigte sich über alle drei Gruppen gemittelt ein signifikanter Anstieg der depressiven Symptomatik zum postoperativen Beobachtungszeitpunkt im präoperativen Vergleich, nach sechs Monaten waren die Werte wieder gesunken. Die ängstliche Symptomatik war im Vergleich zu den präoperativen Werten nach sechs Monaten signifikant vermindert. Die Herzangst der Patientinnen und Patienten veränderte sich durch die Interventionen oder den zeitlichen Verlauf in den Dimensionen Aufmerksamkeit und Furcht nicht signifikant. Die Vermeidung dagegen sank signifikant zum postoperativen Zeitpunkt und Nachbeobachtungszeitpunkt. Nach sechs Monaten trat im präoperativen Vergleich über alle Gruppen hinweg eine Angina-pectoris-Symptomatik weniger häufig auf, die Einschränkungen durch die Symptomatik waren verringert und die Wahrnehmung positiver. Die pektangiose Stabilität und Zufriedenheit mit der Behandlung veränderten sich nicht signifikant. Weiterhin beobachteten wir einen signifikanten Anstieg der postoperativen Interleukin-6-Serumkonzentration im Vergleich zu den präoperativen Ausgangswerten in allen drei Gruppen, wobei die Werte

der Interventionsgruppe B tendenziell weniger stark anstiegen als die der Kontrollgruppe. Nach sechs Monaten waren die Werte in allen drei Gruppen wieder auf das Niveau der Ausgangswerte abgesunken. Die Serumkonzentrationen von Interleukin-8 und Tumornekrosefaktor- α waren über alle Gruppen gemittelt zum Follow-up-Zeitpunkt signifikant niedriger im Vergleich zu der präoperativ erfolgten Messung. Während des stationären Aufenthaltes zeigte sich eine signifikante Besserung in der Wahrnehmung von Stress, Schmerz, Schlaf und der empfundenen Lärmbelästigung. Die Dauer des stationären Krankenhausaufenthaltes war bei Patientinnen und Patienten der Interventionsgruppen A und B niedriger als bei denen der Kontrollgruppe. Zudem verbrachten Patienten der Interventionsgruppe B durchschnittlich einen Tag weniger auf der Intensivstation, wobei es sich jedoch nicht um einen signifikanten Effekt handelt.

Die Interventionen erwiesen sich insgesamt als machbar und wurden gut akzeptiert. Tendenziell haben die Interventionen einen begünstigenden Einfluss auf den postoperativen Anstieg von Interleukin-6 und die Dauer des Krankenhausaufenthaltes gezeigt.

Eine Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustandes und der Lebensqualität durch die Bypass-Operation liegt im Interesse der aktuellen Forschung und ist zu einem primären Ziel des Eingriffes geworden. Wir erfassten diese durch die EQ-5D-VAS-Skala präoperativ, eine Woche postoperativ und zum Follow-up-Zeitpunkt nach sechs Monaten. Sieben Tage nach der Operation zeigte sich in keiner unserer drei Gruppen eine signifikante Verbesserung des subjektiv empfundenen Gesundheitszustandes. Dies ist wahrscheinlich auf den kurzen Abstand des Messzeitpunktes zur Operation zurückzuführen. Ein Großteil der Patientinnen und Patienten war noch durch Nachwirkungen der Operation beeinträchtigt. Nach sechs Monaten schätzten über alle Gruppen gemittelt die Teilnehmenden ihren Gesundheitszustand besser ein als vor der Operation.

Eine langfristige Verbesserung des subjektiven Gesundheitszustandes durch eine koronare Bypass-Operation bestätigt sich auch in anderen Studien. Beispielweise konnten Rothenhäusler et al. (2010) und Markou et al. (2011) eine Verbesserung des subjektiven Gesundheitszustandes nach sechs Monaten beziehungsweise einem Jahr beobachten. Auch Sheikhgholami et al. (2021) untersuchten die Kosten und die gesundheitsbezogene Lebensqualität von insgesamt 310 Patientinnen und Patienten, die sich einer Bypass-Operation, einer PCI oder einer medikamentösen Therapie unterzogen. Dazu wurde einen Monat vor der Operation und ein Jahr danach die EQ-5D-VAS-Skala abgefragt. Durch die Operation konnte eine signifikant größere Verbesserung der Lebensqualität erzielt werden als in den anderen Verfahren. Die Werte auf der VAS-Skala lagen präoperativ bei $62,0 \pm 16,4$ und postoperativ bei $78,8 \pm 18$. Die Patienten in unserer I-COPE-Studie gaben präoperativ ähnliche Werte von durchschnittlich $62,8 \pm 18,6$ an. Sechs Monate nach der Operation hat sich die Einschätzung unserer Teilnehmenden signifikant auf einen Durchschnittswert von $70,4 \pm 20,8$ verbessert. Damit sind unsere Werte trotz der vergleichbaren Baseline niedriger, wobei berücksichtigt werden muss, dass Sheikhgholami et al. den postoperativen Wert

nach einem Jahr erfassten, während unser Nachbeobachtungszeitpunkt bereits nach sechs Monaten erfolgte. Eine weitere Verbesserung des subjektiven Gesundheitszustandes innerhalb der folgenden sechs Monate ist anzunehmen.

Grundsätzlich scheinen der psychische und physische Gesundheitszustand vor der Operation Prädiktoren für den Verlauf des Gesundheitszustandes nach der Operation zu sein. Die postoperative Verbesserung des Gesundheitszustandes kann durch somatische Faktoren, wie dem Vorhandensein einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung, einer peripheren Gefäßerkrankung, einer Diabetes-Erkrankung und einem erhöhten BMI, beeinträchtigt werden (Welke et al. 2003). Neben dem bereits präoperativ bestehendem Gesundheitszustand kennzeichneten van Mastrigt et al. (2010) auch eine ängstliche Symptomatik und das weibliche Geschlecht als signifikante Einflussfaktoren auf die EQ-5D-VAS-Werte nach einer Bypass-Operation. Weiterhin finden sich in der Literatur Hinweise darauf, dass Patientinnen und Patienten mit depressiver Symptomatik einen schlechteren postoperativen Gesundheitszustand nach sechs Monaten haben als ohne depressive Symptomatik (Goyal et al. 2005; Mallik et al. 2005; Rothenhäusler et al. 2010; Perrotti et al. 2016). Auch die Erwartungshaltung der Personen mit Bypass-Operationen ist laut Juergens et al. (2010) ein wichtiger Prädiktor für den postoperativen Gesundheitsverlauf.

Auch wir nahmen an, durch unsere psychologischen und multimodalen Interventionen den postoperativen subjektiven Gesundheitszustand der Patientinnen und Patienten verbessern zu können. Tendenziell sind die Werte der Interventionsgruppen A und B über alle Zeitpunkte gemittelt höher als die der Kontrollgruppe. Der Trend ist jedoch mit Vorsicht zu betrachten, da die Werte der Interventionsgruppen bereits präoperativ etwas höher lagen als die der Kontrollgruppe (KG: 60,4 vs. IA: 62,2 und IB: 65,7). Die Einschätzung des postoperativen Gesundheitszustandes verbessert sich bei Patienten der Interventionsgruppe A vom Zeitpunkt vor der Operation zum Follow-up-Zeitpunkt am stärksten (IA: +12,8 vs. KG: +3,1 und IB: +6,9). Auch wenn es sich hierbei um einen statistisch nicht signifikanten Effekt handelt, sollte dieser in zukünftigen Studien mit größeren Stichproben weiterverfolgt werden.

In der Literatur finden sich sowohl Hinweise auf einen begünstigenden Effekt (Trzcieńiecka-Green und Steptoe 1996) als auch für einen fehlenden Effekt (Rosenfeldt et al. 2011) von Interventionen auf den Gesundheitszustand und die Lebensqualität von Bypass-Patientinnen und -Patienten. Das Protokoll der EXPECT-Interventionsgruppe der bereits vorgestellten PSY-HEART-Studie von Rief et al. (2017) diente als Grundlage für unsere psychologischen Interventionen. Die EXPECT-Gruppe erhielt eine psychologische Intervention mit Schwerpunkt auf die Modifikation der Patientenerwartung. Diese wurden mit einer Kontrollgruppe verglichen. Zusätzlich gab es in der PSY-HEART-Studie eine weitere Gruppe zur Placebo-Kontrolle. Dabei handelt es sich um die SUPPORT-Gruppe, deren Patienten psychologische Interventionen mit einem Fokus auf Empathie und Emotionen erhielten. Dabei war die psychische Lebensqualität der EXPECT-Gruppe zum Nachbe-

obachtungszeitpunkt im Vergleich zum Ausgangswert verbessert, nicht aber die der SUPPORT- und Kontrollgruppe. Die körperliche Lebensqualität verbesserte sich in beiden Interventionsgruppen signifikant im Vergleich zur Baseline. Im Gruppenvergleich war allerdings nur der Vergleich zwischen EXPECT-Gruppe und Kontrollgruppe signifikant.

Die Autorinnen und Autoren Chang et al. (2020) evaluierten eine psychologische Intervention für Patientinnen und Patienten mit einer PCI. Dabei erhielten die 40 Patienten einer Interventionsgruppe vor und nach dem Eingriff ein 30-minütiges Gespräch mit einem Fokus auf die Beratung über Angstsymptome und die postoperative Lebensqualität. Im Vergleich zu den 40 Probandinnen und Probanden der Kontrollgruppe zeigte sich nach 12 Monaten ein subjektiv besserer psychischer und physischer Gesundheitszustand und ein niedrigerer Angst-Score.

Darüber hinaus führten Jin et al. (2020) eine Studie mit 112 Bypass-Patienten durch, in welcher sie versuchten, durch ein Netzwerk die unterstützende Familienpflege und Beratung der Patienten zu verbessern. Neben dem Programm als solchem waren besonders die Erreichbarkeit, Unterstützung und psychologische Betreuung zentrale Aspekte der Intervention. Durch die dadurch erzielte Reduktion von Ängsten und Depressionen konnte eine bessere Schlafqualität und Lebensqualität erreicht werden.

Dieser Zusammenhang zwischen Ängsten, Depressionen, Schlafqualität und Lebensqualität ist ein interessanter Ansatzpunkt für eine Umsetzung multimodaler Interventionen. So hat die Lichttherapie einen begünstigenden Einfluss auf die Symptomverminderung von Depressionen (Penders et al. 2016), durch eine Musiktherapie kann eine ängstliche Symptomatik verbessert werden (Dai et al. 2020) und Augenmasken zur Abdunklung in der Nacht führen zu einer besseren Schlafqualität (Sweity et al. 2019). Da der mögliche Effekt einer multimodalen Therapie auf den postoperativen Gesundheitszustand und die Lebensqualität über die Variablen Angst, Depression und Schlaf belegt ist, wird an entsprechender Stelle noch näher hierauf eingegangen.

Eine statistisch signifikante Verbesserung des Gesundheitszustandes konnten wir durch die Interventionen nicht beobachten, auch wenn die Werte besonders in der Interventionsgruppe A stärker anstiegen als in der Kontrollgruppe. Die Implementierung psychologischer und multimodaler Interventionen zur Verbesserung des postoperativen Gesundheitszustandes und der Lebensqualität von Bypass-Patientinnen und -Patienten ist dennoch vielversprechend und sollte auch in zukünftigen Studien aufgegriffen werden.

Ebenfalls ein wichtiger Faktor, um den Erfolg von Interventionen zu beurteilen, ist die Patientenzufriedenheit. Wir nahmen an, durch unsere psychologischen Interventionen die Zufriedenheit der Patienten in den Interventionsgruppen nachhaltig zu steigern. Dabei wurde versucht, durch die Interventionen die Erwartungshaltung, die Ziele der Operation, mögliche Begleiterscheinungen, die ungewohnte Umgebung auf der Intensivstation und die Zeit nach der Bypass-Operation gemeinsam mit den Patientinnen und Patienten vorzubereiten.

Um die Zufriedenheit der Patienten zu überprüfen und zu vergleichen, verwendeten wir vor und sechs Monate nach der Operation eine Skala mit Schulnoten. Einerseits untersuchten wir die Zufriedenheit der Probandinnen und Probanden mit ihrer Gesundheitsversorgung innerhalb der letzten zwei Monate und andererseits die Zufriedenheit mit der Therapie der Herzerkrankung insgesamt. Es zeigte sich, dass Patientinnen und Patienten der Interventionsgruppe A bereits präoperativ eine tendenziell geringere Zufriedenheit mit ihrer Gesundheitsversorgung und der Therapie ihrer Herzerkrankung hatten. In einer erneuten Bewertung nach sechs Monaten verschlechterte sich diese Meinung nicht, es konnte sogar in der Interventionsgruppe A ein Trend für eine größere Zufriedenheit mit der Therapie der Herzerkrankung nach sechs Monaten festgestellt werden. In der Kontrollgruppe und Interventionsgruppe B dagegen sank die Zufriedenheit nach sechs Monaten, wobei dieser Effekt nur in der Bewertung der Zufriedenheit mit der Therapie der Herzerkrankung signifikant war.

Entgegen unseren Ergebnissen finden sich in der Literatur vermehrt Hinweise auf einen günstigen Effekt von Interventionen auf die Zufriedenheit von Patientinnen und Patienten. Lai et al. (2021) untersuchten den Einfluss einer vielschichtigen, präoperativen Aufklärung auf die Zufriedenheit von Patientinnen und Patienten und Familienangehörigen. Die Intervention bestand aus einer Videovorführung sowie einem Rundgang durch die Intensivstation. Durch die Intervention konnte eine verbesserte Zufriedenheit von Patienten und deren Angehörigen erzielt werden. Ein anderer Ansatz wurde in einem “Enhanced Recovery After Surgery”-Programm verfolgt. Es wurde versucht durch minimierte emotionale und physiologische Belastungen im Rahmen der Operation, den Zustand der Patienten zu verbessern. Neben signifikanten physiologischen Ergebnissen konnte dabei auch eine Steigerung der Patientenzufriedenheit von 86,3% auf 91,8% erreicht werden (Williams et al. 2019). Auch Nickel et al. (2010) zeigten positive Auswirkungen einer integrierten stationären Versorgung auf die Zufriedenheit von kardiochirurgischen Patientinnen und Patienten. Weiterhin konnte das Autorenkollektiv über alle Gruppen hinweg die geringste Zufriedenheit in der Vermittlung von Kompetenzen zum Umgang mit Problemen zu Hause nach der Entlassung feststellen. Auch in den bereits erwähnten Studien von Farahani et al. (2016) und McLaughlin (2019) konnte durch vergleichbare Interventionen die Patientenzufriedenheit verbessert werden.

Eine Ursache für die fehlenden signifikant positiven Effekte in unserer I-COPE-Studie könnte der Messzeitpunkt nach sechs Monaten sein. In der Bewertung der Gesundheitsversorgung wurde explizit nach den letzten zwei Monaten gefragt, die Bewertung der Therapie der Herzerkrankung sollte insgesamt evaluiert werden. Die Wahrscheinlichkeit ist hoch, dass die Patienten auch in der Bewertung ihrer Therapie der Herzerkrankung weniger den perioperativen Zeitpunkt, sondern vielmehr die letzten Wochen betrachteten. Ein deutlicher Hinweis hierauf sind die ähnlichen Angaben der zwei verschiedenen Skalen. Es ist anzunehmen, dass mögliche Effekte der Interventionen nicht bis zu diesem Zeitpunkt andauerten und sich die Bewertung insgesamt eher auf die Versorgung durch niedergelas-

sene Hausärzte oder Kardiologen bezog. In zukünftigen Studien sollte ein zusätzlicher, früherer Zeitpunkt für die Erfragung der Zufriedenheit gewählt werden und langfristige Programme erprobt werden, um dauerhafte Verbesserungen der Zufriedenheit zu erzielen.

Ein weiterer interessanter Aspekt ist der Trend zu einer größeren Zufriedenheit mit der Therapie der Herzerkrankung in der Interventionsgruppe A. Es ist unwahrscheinlich, dass dieser Effekt allein durch die psychologischen Interventionen verursacht wurde, da die Patientinnen und Patienten der Interventionsgruppe B äquivalente Interventionen erhielten. Vielmehr könnte die größere präoperative Unzufriedenheit ein Prädiktor für einen größeren Erfolg der Interventionen sein. Durch ein präoperatives Screening von Patienten mit einer großen Unzufriedenheit könnten die Interventionen gezielter eingesetzt und das Ergebnis verbessert werden.

Neben dem allgemeinen Gesundheitszustand und der Zufriedenheit der Patientinnen und Patienten versuchten wir mit unseren Interventionen, spezifisch auf die bekannterweise hohen Prävalenzen von Ängsten und Depressionen im Rahmen einer Bypass-Operation (Krannich et al. 2007; Correa-Rodríguez et al. 2020) einzuwirken. Zum Screening ängstlicher oder depressiver Patienten verwendeten wir die HADS mit dem von Herrmann et al. (1995) empfohlenen Cut-off-Werten von ≥ 9 für Ängstlichkeit und ≥ 11 für Depressivität.

Es zeigte sich in allen drei Gruppen gemittelt ein signifikanter Anstieg der durchschnittlich erreichten Punktzahl für depressive Symptomatik eine Woche nach der Operation (5,1) im Vergleich zu den präoperativen Ausgangswerten (3,9). Nach sechs Monaten sanken die Durchschnittswerte unter das präoperative Ausgangsniveau (3,2). Präoperativ lagen 6,8% der Patientinnen und Patienten über dem Cut-off-Wert, postoperativ waren es 10,7% und nach sechs Monaten noch 5,4%. Zum Vergleich kann eine deutsche Studie von Krannich et al. (2007) betrachtet werden. Die Autorinnen und Autoren untersuchten ebenfalls mithilfe der HADS die Prävalenzen von Ängsten und Depressionen bei insgesamt 142 Bypass-Patienten. Der mittlere Wert für depressive Symptomatik lag zwei Tage vor der Operation bei den Teilnehmenden im Durchschnitt bei 5,65 und zehn Tage postoperativ bei 4,51. Laut den Autorinnen und Autoren zeigte sich präoperativ eine Prävalenz von 25,8% und postoperativ von 17,9% für eine depressive Symptomatik. Die Prävalenzen sind höher als die in unserer I-COPE-Studie. Dies ist jedoch vermutlich durch den niedrigeren Cut-off-Wert, den Krannich et al. verwendeten, verursacht. Dieser wurde nach Bjelland et al. (2002) festgelegt und liegt bei ≥ 8 , anstatt bei ≥ 11 , wie in unserer I-COPE-Studie.

Um auf die erhöhten Prävalenzen von Depressionen einzuwirken, wurden bereits Studien mit psychologischen Interventionen für Bypass-Patientinnen und -Patienten durchgeführt. Savio und Hariharan (2020) konzipierten eine Studie, die zwei verschiedene psychologische Interventionen hinsichtlich ihrer Wirksamkeit auf die psychische Belastung von Bypass-Patienten untersuchte. An der Studie nahmen 300 Patientinnen und Patienten teil, die in drei Gruppen aufgeteilt waren. Die erste Gruppe erhielt eine psychoedukative Intervention, die zweite Gruppe eine entspannende Intervention und bei der dritten Gruppe handelte es

sich um eine Kontrollgruppe, die eine normale medizinische Standardbehandlung erhielt. Die psychische Belastung wurde ebenfalls mit der HADS gemessen, wobei nicht zwischen den beiden Subskalen für Angst und Depression getrennt, sondern ein Gesamtwert nach einer Woche und nach sechs Wochen nach der Entlassung erfasst wurde. Dabei waren die Werte auf der HADS zu beiden Zeitpunkten in der psychoedukativen Interventionsgruppe signifikant niedriger als in der Kontrollgruppe und der Entspannungsgruppe. Die Werte der Entspannungsgruppe waren zudem signifikant niedriger als die der Kontrollgruppe. Auch im HeartOp-Programm von Furze et al. (2009) konnte eine signifikante Verbesserung der depressiven Symptomatik durch psychologische Interventionen festgestellt werden. Diese Studie lässt sich allerdings nur begrenzt mit unserer Studie vergleichen, da hier ein anderer Fragebogen („Cardiac Depression Scale“) verwendet wurde und der Beobachtungszeitpunkt sechs Wochen nach der Operation lag.

Keine signifikanten Verbesserungen im Vergleich zur Kontrollgruppe zeigten dagegen die Interventionen in der PSY-HEART-Studie von Rief et al. (2017). Die Werte sanken in allen drei Gruppen zum Follow-up-Zeitpunkt im Vergleich zu den präoperativen Ausgangswerten. Die Autorinnen und Autoren verwendeten ebenfalls die HADS. Dabei lagen die präoperativen Werte durchschnittlich bei 4,6 und im Nachbeobachtungszeitpunkt bei 2,7. Auch Freedland et al. (2009) konnten nach sechs Monaten keinen signifikanten Effekt psychologischer Interventionen feststellen. Die Autorinnen und Autoren führten eine Studie mit 123 Patientinnen und Patienten durch, die innerhalb von einem Jahr nach der Bypass-Operation die DSM-IV-Kriterien für eine Depression erfüllten. Dabei wurden die depressive Symptomatik mithilfe der „Hamilton Rating Scale for Depression“ bewertet. Zwei verschiedene Interventionen wurden durchgeführt, eine kognitive Verhaltenstherapie und eine unterstützende Intervention zur Stressbewältigung. Nach drei und nach neun Monaten war die depressive Symptomatik bei beiden Interventionsgruppen signifikant verringert. Zu dem Beobachtungszeitpunkt nach sechs Monaten ließ sich jedoch kein signifikanter Unterschied feststellen. Dies ist für unsere I-COPE-Studie interessant, da unser Nachbeobachtungszeitpunkt nach sechs Monaten stattfand. In zukünftigen Studien könnten weitere Zeitpunkte nach drei und neun Monaten gewählt werden.

Der Einfluss einer Lichttherapie auf eine Verbesserung depressiver Symptomatik bei hospitalisierten Herzpatientinnen und -patienten ist ein weitgehend unerforschtes Gebiet. In einer Studie von Eisenberg et al. (2020) wurde dieser Zusammenhang erstmals untersucht. Es wurden Patienten eingeschlossen, die sich einer Herzoperation unterzogen oder wegen eines akuten Koronarsyndroms hospitalisiert waren. Die Patientinnen und Patienten führten die Intervention selbst durch. Sie erhielten eine Lampe mit einer Stärke von 10.000 Lux und wurden angewiesen, diese möglichst innerhalb einer Stunde nach dem Aufwachen für 30 Minuten zu verwenden. Aufgrund der großen Schwierigkeiten bei der Rekrutierung genügender Teilnehmer wurde diese Pilotstudie nach dem Einschluss von 15 Personen abgebrochen und es konnten keine Schlüsse auf den Erfolg einer Lichttherapie gezogen werden. Dagegen zeigte sich die Durchführbarkeit einer Lichttherapie im stationären Setting

bei psychiatrischen Patientinnen und Patienten in einer Studie von Trinh et al. (2021) als ein sicherer, einfacher und kosteneffektiver Ansatz. In die Auswertung wurden 89 Teilnehmende aufgenommen, die täglich zwischen 7:30 und 11:00 Uhr eine dreißigminütige Lichttherapie mit einer Stärke von 10.000 Lux erhielten. Die Autorinnen und Autoren konnten eine signifikante Verbesserung der depressiven Symptomatik und der Funktionsfähigkeit im Zeitverlauf beobachten, es gab jedoch keine Kontrollgruppe.

Die Wirksamkeit einer Lichttherapie für psychiatrische Patientinnen und Patienten konnte auch bereits in früheren Metaanalysen für eine nicht-saisonale Depression festgestellt werden. Penders et al. (2016) schlossen zehn Studien ein, in denen eine Lichttherapie mit ≥ 5.000 Lux für ≥ 30 Minuten durchgeführt wurde. Dabei konnte im Vergleich zur alleinigen medikamentösen Therapie eine Verbesserung nachgewiesen werden. Auch Even et al. (2008) fanden in einer Metaanalyse mit 15 eingeschlossenen Studien heraus, dass die Lichttherapie in Kombination mit pharmakologischer Therapie einen erhöhten Nutzen für die Patientinnen und Patienten bringt. Die alleinige Behandlung mit einer Lichttherapie sei in ihrer Wirksamkeit jedoch nicht konsistent.

Der in unserer I-COPE-Studie verwendete Lichtbogen hatte eine Intensität von 15.000 Lux und wurde täglich zwischen sechs und zehn Uhr für 15 Minuten angewendet. Wir konnten keinen begünstigenden Effekt der morgendlichen Lichttherapie der Interventionsgruppe B auf die depressive Symptomatik der Patientinnen und Patienten beobachten. Die Werte der Interventionsgruppe B stiegen zum postoperativen Beobachtungszeitpunkt stärker an als in der Kontrollgruppe. Dies ist auf den präoperativ niedrigeren Ausgangswert zurückzuführen (IB: 2,93 vs. KG: 4,62), da die Patienten zum postoperativen Zeitpunkt trotz des stärkeren Anstiegs durchschnittlich ähnliche Werte wie die Patienten der Kontrollgruppe erreichten (IB: 5,23 vs. KG 5,14).

Neben den psychologischen Interventionen und der Lichttherapie erhielten die Patientinnen und Patienten der Interventionsgruppe B Kopfhörer, die zur Geräuschminimierung der Umgebung und zum Musikhören genutzt werden konnten, und eine Augenmaske für die Nacht. Die meisten Patientinnen und Patienten nutzen das Angebot der Musikbeschallung in den 15 Minuten der Lichttherapie. In früheren Studien wurde bereits der Effekt einer Musikintervention auf Depressionen bei kardialen Patienten untersucht. Burrai et al. (2020) schlossen insgesamt 159 Probandinnen und Probanden mit Herzinsuffizienz in ihre Studie ein. Durch eine dreißigminütige Musiktherapie über drei Monate konnte die Angst und Depression der Patientinnen und Patienten im Vergleich zu einer Kontrollgruppe signifikant gesenkt werden. Auch bei Bypass-Patienten konnte bereits eine signifikante Verbesserung der depressiven Symptomatik durch Musikinterventionen festgestellt werden (Dai et al. 2020). Die Augenmasken konnten von den Patientinnen und Patienten selbstständig in der Nacht aufgesetzt werden und sollten den Schlaf verbessern. Schlaflosigkeit ist ein Risikofaktor für die Entwicklung einer Depression (Riemann und Voderholzer

2003). Ein verbesserter Schlaf kann dem Auftreten einer Depression entgegenwirken und die Symptomatik verbessern (Fang et al. 2019).

Wir konnten keinen positiven Effekt der multimodalen Interventionen feststellen. Ein Grund hierfür könnte sein, dass die Prävalenzen von depressiven Patientinnen und Patienten in unserer I-COPE-Studie präoperativ nur bei 6,8% und postoperativ bei 10,7% lagen. Es ist jedoch anzunehmen, dass depressive Patienten besonders von solchen Interventionen profitieren würden. Zukünftige Studien mit größeren Stichproben sollten insbesondere Patientinnen und Patienten mit einer bestehenden depressiven Symptomatik einschließen.

Wir untersuchten mit der HADS neben der depressiven Symptomatik ebenfalls die ängstliche Symptomatik der Patientinnen und Patienten. Dabei veränderte sich die durchschnittliche Punktzahl der Teilnehmenden in den drei Gruppen im Vergleich vom präoperativen (5,6) zum postoperativen Beobachtungszeitpunkt (5,9) nicht signifikant, sank aber signifikant zum Nachbeobachtungszeitpunkt nach 6 Monaten (4,4). Präoperativ lagen 20,5% der Patienten über dem von Herrmann et al. (1995) definiertem Cut-off-Wert von ≥ 9 , eine Woche postoperativ 23,8% und zum Follow-up-Zeitpunkt 13,5%.

Die Prävalenzen und der Verlauf von ängstlicher Symptomatik bei Bypass-Patientinnen und Patienten wird kontrovers diskutiert. In einer Studie von Açikel (2019) mit 65 Teilnehmenden waren die postoperativen im Vergleich zu den präoperativen Werten erhöht. Als Messinstrument wurde der „Beck's Anxiety Inventory“ verwendet. Postoperativ wurde am dritten, siebten und dreißigsten Tag nach der Operation gemessen, wobei der mittlere Zeitpunkt unserem postoperativen Messzeitpunkt entspricht. Präoperativ waren bereits 67,6% der Probandinnen und Probanden ängstlich. Sieben Tage nach der Operation wurden nur 13,8% der Patienten als normal ängstlich eingestuft, während 36,9% eine leichte, 30,8% eine moderate und 18,5% eine schwere ängstliche Symptomatik zeigten. Wir konnten in unserer I-COPE-Studie präoperativ und am siebten postoperativen Tag eine deutlich geringere Prävalenz (20,5 bzw. 23,8%) feststellen. Eine Unterteilung in verschiedene Ausprägungen ängstlicher Symptomatik war in dem von uns ausgewählten Verfahren zur Auswertung der HADS nicht möglich (Herrmann et al. 1995). Zwischen verschiedenen Altersgruppen, Geschlechtern und Berufen wurden in der Studie von Açikel keine signifikanten Unterschiede festgestellt.

Auch Prado-Olivares und Chover-Sierra (2019) fanden deutlich höhere Prävalenzen für eine präoperative ängstliche Symptomatik bei Patientinnen und Patienten mit einer Herzklappen- oder Bypass-Operation. Zur Einschätzung der Symptomatik wurde das State-Trait-Angstinventar verwendet. Die Ergebnisse zeigen, dass präoperativ 16,7% der Patienten eine geringe Angst, 40% eine moderate Angst und 43,3% eine hohe Angst aufweisen. In dieser Studie konnte zudem ein begünstigender Einfluss von einem höheren Bildungsgrad, bereits erfolgreich durchlaufenden chirurgischen Eingriffen und positiven Erfahrungen mit bisherigen chirurgischen Eingriffen gezeigt werden.

Die Ergebnisse der bereits erwähnten Studie von Krannich et al. (2007) lassen sich in den Prävalenzen besser mit denen unserer I-COPE-Studie vergleichen. Es zeigten sich präoperativ 34,0% und postoperativ 24,7% der Patientinnen und Patienten klinisch ängstlich, wobei die Gesamtveränderung nicht signifikant war. Wie beschrieben wurde hier ein Cut-off-Wert von 8 verwendet, während wir uns an dem von Herrmann et al. (1995) beschriebenen Wert von ≥ 9 orientieren. Die mittleren Werte für die Subskala Angst lagen laut Krannich et al. (2007) präoperativ bei 6,78 und postoperativ bei 5,38 und ähneln damit denen unserer I-COPE-Studie (5,6 bzw. 5,9).

Die unterschiedlichen Prävalenzen von ängstlichen Symptomen bei Bypass-Patientinnen und -Patienten bestehen auch schon präoperativ. Dieser Effekt resultiert aus den verschiedenen verwendeten Fragebögen und Cut-off-Werten.

In unserer Studie zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Interventionsgruppen und der Kontrollgruppe. Dieses Ergebnis wird teilweise in der Literatur bestätigt. Der begünstigende Effekt von Interventionen auf die ängstliche Symptomatik von Bypass-Patientinnen und -Patienten ist umstritten. In der PSY-HEART-Studie von Rief et al. (2017) zeigte sich ebenfalls keine statistische Signifikanz für einen begünstigenden Effekt der Interventionen. Es konnte allerdings ähnlich wie in unserer I-COPE-Studie ein signifikanter Unterschied zwischen Aufnahme und Nachuntersuchung erkannt werden. Die durchschnittlichen Werte der Subskala Angst der HADS in der PSY-HEART-Studie lagen präoperativ im Durchschnitt bei 4,58 und nach sechs Monaten bei 2,71 (Rief et al. 2017).

Auch Furze et al. (2009) beobachteten in dem bereits zuvor erwähnten HeartOp-Programm mit insgesamt 204 Studienteilnehmern ähnliche Ergebnisse. Durch eine kurze, verhaltenstherapeutische Intervention konnte kein begünstigender Effekt auf die ängstliche Symptomatik der teilnehmenden Patienten im Vergleich zu einer Kontrollgruppe in mehreren postoperativen Messungen festgestellt werden. Als Messinstrument wurde das State-Trait-Angstinventar verwendet.

Shahmansouri et al. (2014) verwendeten ebenfalls das State-Trait-Angstinventar. In ihrer Studie mit insgesamt 60 Bypass-Patientinnen und -Patienten evaluierten sie den Effekt einer psychoedukativen Gruppenintervention. Der Fokus der Intervention lag dabei auf Entspannungstechniken sowie dem Besprechen von Angst und Furcht in einem psychotherapeutischen Setting. Dabei wurden am Tag nach der Aufnahme und einen Tag vor der Operation Angst und Furcht gemessen. Durch das State-Trait-Angstinventar konnte keine Reduktion der Ängstlichkeit der Interventionsgruppe im Vergleich zu der Kontrollgruppe gemessen werden. Allerdings wurde eine Verbesserung der Furcht beobachtet, sodass die Autorinnen und Autoren eine größere Studie zur Psychoedukation von Bypass-Patienten empfehlen.

Positive Effekte einer kognitiven Verhaltenstherapie auf die Ängstlichkeit von Bypass-Patientinnen und -Patienten zeigten sich dagegen in einer Studie von Dao et al. (2011) mit insgesamt 100 eingeschlossenen Studienteilnehmern. Die Interventionen bestanden aus vier

Sitzungen, die jeweils eine Stunde dauerten. Die Inhalte der Sitzungen lassen sich mit denen unserer I-COPE-Studie vergleichen. Schwerpunkte waren eine intensive Aufklärung, die Diskussion von Bedenken, das Etablieren von kognitiven Strategien sowie die emotionale Unterstützung der Patienten. Das State-Trait-Angstinventar wurde vor der Operation, nach Abschluss der Interventionen (fünf Tage nach der Operation) und zu einem Nachbeobachtungszeitpunkt nach drei bis vier Wochen getestet. Die ängstliche Symptomatik verringerte sich sowohl in der Interventionsgruppe als auch in der Kontrollgruppe, wobei sich in der Interventionsgruppe eine stärkere Verbesserung zeigte.

Es zeigt sich, dass trotz der ähnlich durchgeführten Interventionen und der Verwendung des gleichen Messinstrumentes (State-Trait-Angstinventar) der Effekt von psychologischen Interventionen auf eine ängstliche Symptomatik von Bypass-Patientinnen und -Patienten inkonsistent ist. Um diesen Zusammenhang zu prüfen, sind größere Studien erforderlich.

Einen positiven Effekt der Lichttherapie erwarteten wir primär auf die depressive Symptomatik unserer Patientinnen und Patienten. Es finden sich jedoch auch Hinweise in der Literatur, die den Einfluss einer Lichttherapie auf die ängstliche Symptomatik von Patienten beschreiben. So untersuchten Giménez et al. (2017) bei insgesamt 196 hospitalisierten kardiologischen Patienten den Effekt von Behandlungsräumen, die über ein intervenierendes Beleuchtungssystem verfügten. Dabei wurde der Tag-Nacht-Rhythmus möglichst natürlich nachempfunden. Dazu wurde in der Nacht die Beleuchtung möglichst geringgehalten und am Tag wurde für zwei Stunden helles Licht mit einer Stärke von 1750 Lux appliziert. Die Schlafdauer der Patienten und Patientinnen in dem Interventionszimmer verbesserte sich. Insgesamt konnte jedoch kein Unterschied bei Angst, Depression, subjektivem Schlaf und Wachsamkeit im Vergleich zu einer Kontrollgruppe mit standardmäßig beleuchtetem Zimmer festgestellt werden. Auch Youngstedt et al. (2011) konnten keinen anxiolytischen Effekt einer mehrwöchigen Lichttherapie bei ängstlichen jungen Erwachsenen feststellen. Bei Patienten mit einer fokalen Epilepsie konnte dagegen eine signifikante Reduzierung der ängstlichen Symptomatik durch eine Lichttherapie erzielt werden. Die Therapie wurde dabei zwölf Wochen lang täglich angewandt (Baxendale et al. 2013).

In unserer I-COPE-Studie konnten die Patientinnen und Patienten der Interventionsgruppe B während der Lichttherapie Musik hören. Auf Wunsch konnte die Musikintervention auch zu jeder anderen Tageszeit durchgeführt werden, wobei dieses Angebot jedoch kaum genutzt wurde. In der Literatur finden sich Hinweise für einen positiven Effekt von Musik auf die Verringerung der Ängstlichkeit von Bypass-Patienten. In einer Studie von Dai et al. (2020) wurde der Effekt von Musik auf Ängste und Depressionen nach einer Bypass-Operation untersucht. Die Probandinnen und Probanden wurden in drei Gruppen eingeteilt, wobei die erste Gruppe für 30 Minuten ihre Lieblingsmusik auswählen konnte, die zweite Gruppe 30 Minuten Ruhe ohne Musik erlebte und die dritte Gruppe eine medizinische Routinebehandlung erhielt. Die ängstliche Symptomatik wurde nach der dreißigminütigen Intervention anhand von drei verschiedenen Skalen überprüft und stellte sich in der

ersten Gruppe als signifikant niedriger dar. In einer ähnlichen Studie von Heidari et al. (2015) konnte ebenfalls ein positiver Effekt von Musiktherapie auf die ängstliche Symptomatik der Bypass-Patientinnen und -Patienten unmittelbar nach der Intervention beobachtet werden. Überdies konnte in einer Metaanalyse mit 26 eingeschlossenen Studien ein moderater, aber inkonsistenter Effekt von Musikinterventionen bei Patientinnen und Patienten mit koronarer Herzkrankheit herausgearbeitet werden. Dieser Effekt war konsistenter bei Studienteilnehmenden, die zuvor einen Myokardinfarkt erlitten hatten (Bradt et al. 2013).

Zusammenfassend begründet sich der fehlende Effekt der multimodalen Interventionen in unserer I-COPE-Studie auf mehreren Komponenten. Grundsätzlich ist ein positiver Effekt einer Lichtintervention auf die ängstliche Symptomatik von Patienten aufgrund der vorgestellten Studienlage nicht unbedingt anzunehmen. Da dieser Zusammenhang in Kollektiven von Bypass-Patienten bisher jedoch kaum untersucht wurde, sind weitere Studien durchaus gerechtfertigt. Der ausbleibende positive Effekt der Musikinterventionen in unserer Studie könnte durch deren Kürze und Unregelmäßigkeit beeinflusst sein. Die Patientinnen und Patienten der Interventionsgruppe B nutzten die Musikintervention höchstens für die Dauer der 15-minütigen Lichtintervention. Einige der Teilnehmenden entschieden sich auch, die Musikintervention gar nicht oder nur an wenigen Tagen zu nutzen. Ebenfalls sollte beachtet werden, dass in unserer I-COPE-Studie die Befragung nicht unmittelbar nach der Intervention, wie bei den meisten Studien zur Musikintervention, sondern erst zu dem festgelegten postoperativen Zeitpunkt nach sieben Tagen erfolgte.

Eine besondere Form der Angst stellt die Herzanngst dar. Sie wird definiert als Furcht vor kardialen Stimuli bei gleichzeitig erhöhter Selbstaufmerksamkeit und erhöhtem Vermeidungsverhalten (Eifert et al. 2000). Diese drei Dimensionen erfasst auch der Herzanngst-Fragebogen, den wir präoperativ, postoperativ sechs bis acht Wochen nach der Operation und zum Nachbeobachtungszeitpunkt zum Screening der Herzanngst verwendeten.

Die Ausprägung der drei Dimensionen bei Patienten, die eine Bypass-Operation, einen Herzklappenersatz oder eine kombinierte Operation erhielten, untersuchten auch Hoyer et al. (2008) in einer bereits erwähnten Studie mit 90 Teilnehmenden. Die Erhebung wurde vor der Operation sowie sechs Wochen und sechs Monate nach der Herzoperation durchgeführt. Diese Daten wurden mit alters- und geschlechtskontrollierten Kontrollgruppen von 72 orthopädischen Patientinnen und Patienten ohne Vorgeschichte einer Herzerkrankung verglichen. Sowohl Furcht, Vermeidung, als auch die herzbezogene Aufmerksamkeit waren bei den Patienten vor der Operation erhöht. In den Nachuntersuchungen nach sechs Wochen war die Furcht bereits signifikant reduziert, nach sechs Monaten auch das Vermeidungsverhalten. Für die Herzaufmerksamkeit gab es nur eine statistische Tendenz der Rückläufigkeit. Ungefähr 20% der Patientinnen und Patienten wiesen im Zeitpunkt der sechs-monatigen Nachbeobachtung weiterhin klinisch erhöhte Werte von herzbezogener Angst aus. Unsere I-COPE-Studie war nicht mit einer nicht-kardialen Vergleichsgruppe

konzipiert. Wir konnten jedoch ebenfalls in dem Vermeidungsverhalten der Patienten aller drei Gruppen eine signifikante Verbesserung zum Nachbeobachtungszeitpunkt nach sechs Monaten im Vergleich zu den präoperativen Ausgangswerten beobachten. In den Subskalen Aufmerksamkeit und Furcht zeigten sich dagegen keine signifikanten Änderungen.

Prädiktoren für eine herzbezogene Angst können einerseits somatische Variablen wie die glomeruläre Filtrationsrate sein, andererseits spielen Faktoren wie die Lebensqualität, Gewissenhaftigkeit, die selbstberichtete Angst und die körperliche Aktivität eine wichtige Rolle (Wedegärtner et al. 2020). Das Vorliegen einer Herzangst bei chronischen Herzpatientinnen und -patienten kann laut Tsartsalis et al. (2016) eine depressive Symptomatik und die Lebensqualität der Patienten verschlechtern. Laut Manning et al. (2019) ist die herzfokussierte Angst weniger mit Depressionen verbunden und dafür signifikant mit Schmerzen, funktioneller Beeinträchtigung und ängstlicher Erregung.

Die Psychotherapie ist ein erfolgreicher Ansatz zur Symptomlinderung der Herzangst (Sulz 1986). Spinhoven et al. (2010) fanden in einer Studie mit 69 Erwachsenen heraus, dass eine kognitive Verhaltenstherapie die Herzangst im Vergleich zu dem Medikament Paroxetin oder einem Placebo signifikant verringern kann. Das Autorenkollektiv Priegnitz et al. (2020) verglichen in einer Studie mit 93 Herzpatientinnen und -patienten verschiedene Behandlungsmethoden von begleitenden psychischen Störungen. Dabei erhielt eine Gruppe eine kardial basierte Versorgung, eine weitere Gruppe eine psychosomatisch fokussierte Versorgung und eine dritte Gruppe eine kombinierte psychokardiale Behandlung. Es konnte nach sechs Monaten nur bei den Patienten mit der psychokardialen Versorgung eine signifikante Reduktion der Herzangst und Verbesserung der Lebensqualität beobachtet werden. In den anderen beiden Gruppen verbesserten sich die Herzangst und Lebensqualität der Patientinnen und Patienten nicht.

Lundgren et al. (2016) konnten dagegen in einer Studie mit einer neunwöchigen, internetbasierten Verhaltenstherapie für Patientinnen und Patienten mit Herzinsuffizienz keinen begünstigenden Effekt der psychologischen Intervention feststellen. Es wurden insgesamt 50 Probandinnen und Probanden auf zwei Gruppen verteilt. Die Kontrollgruppe nahm an einem internetbasierten und moderierten Diskussionsforum teil, während die Interventionsgruppe die internetbasierte Verhaltenstherapie erhielt. Nach neun Wochen konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen in den Bereichen Herzangst, Lebensqualität oder Depressionen festgestellt werden. Es zeigte sich jedoch eine signifikante Reduktion der Furcht in der Interventionsgruppe.

Auch für Herzpatientinnen und -patienten mit einem implantierbaren Kardioverter-Defibrillator wurde bereits eine psychologische Intervention evaluiert (Grössmann et al. 2010). Dabei wurden 119 Patienten in eine Interventionsgruppe und eine Kontrollgruppe eingeteilt. Die Patienten der Interventionsgruppe erhielten hier medizinische und psychologische Informationen sowie telefonische Beratungen über sechs Monate. Die Herzangst konnte durch die Interventionen nicht signifikant verbessert werden. Auch die mit der

HADS gemessene Angst und die somatische Lebensqualität verbesserten sich nur bei Patientinnen und Patienten, die jünger als 65 Jahre waren.

Dagegen konnte in der PSY-HEART-Studie von Rief et al. (2017) in beiden Interventionsgruppen eine signifikante Reduktion von herzbezogenen Ängsten durch die psychologischen Interventionen nach sechs Monaten beobachtet werden. Die Autorinnen und Autoren bildeten allerdings in ihrer Veröffentlichung nicht die einzelnen Dimensionen des Herzangst-Fragebogens ab, sondern einen Gesamtwert. Dieser sank in der SUPPORT-Gruppe von 2,68 auf 2,34 und in der EXPECT-Gruppe von 2,67 auf 2,29. In der Kontrollgruppe sanken die Werte nicht (2,48 vs. 2,50).

Unsere Ergebnisse zeigten dagegen keinen begünstigenden Effekt der psychologischen Interventionen auf die herzbezogenen Ängste. Die präoperativen durchschnittlichen Werte in allen drei Gruppen unserer I-COPE-Studie sind bereits deutlich geringer als in der PSY-HEART-Studie (KG: 1,37; IA: 1,33; IB: 1,28). Dies deutet darauf hin, dass unsere Patientinnen und Patienten bereits präoperativ weniger mit Herzangst belastet waren und deshalb von den Interventionen weniger profitierten. Im Vergleich zu den anderen beschriebenen Studien waren unsere Interventionen deutlich kürzer und nicht speziell auf die Therapie von Herzangst ausgelegt. Hinweise für einen Effekt von multimodalen Interventionen auf Herzangst finden sich nach unserem Kenntnisstand bisher nicht. Die Ergebnisse unserer I-COPE-Studie zeigen keinen Vorteil solcher Interventionen. Wir gehen jedoch davon aus, dass psychologische Interventionen einen positiven Effekt auf die Herzangst von Bypass-Patientinnen und -Patienten haben könnten, wenn diese präoperativ eine hohe Herzangst zeigen. In zukünftigen Studien sollte vor dem Einschluss der Patienten daher ein Screening auf herzbezogene Ängste erfolgen und spezifische Interventionen erprobt werden.

Weiterhin evaluierten wir die Symptome, den Funktionsstatus und die Lebensqualität der Patientinnen und Patienten in Abhängigkeit von Angina pectoris. Zum Nachbeobachtungszeitpunkt nach sechs Monaten waren die Patienten unserer I-COPE-Studie im Durchschnitt durch ihre Angina pectoris weniger eingeschränkt und verzeichneten ein selteneres Auftreten und eine positivere Wahrnehmung der Symptome. Zufriedenheit und Stabilität veränderten sich nicht signifikant vom präoperativen zum Follow-up-Zeitpunkt. Wie bereits erwähnt sollte der Bogen nur von Patientinnen und Patienten ausgefüllt werden, die innerhalb der letzten vier Wochen Symptome hatten. Zum Nachbeobachtungszeitpunkt schienen dies mehr Teilnehmende zu sein als zum präoperativen Zeitpunkt (35 vs. 25 Patienten), obwohl die Skala „Häufigkeit“ eine signifikante Reduktion zeigt. Dies lässt sich dadurch erklären, dass die Befragung präoperativ und postoperativ telefonisch erfolgte, aber zum Follow-up-Zeitpunkt viele Patienten die Fragebögen selbstständig ausfüllten und den Bogen fälschlicherweise beantworteten, ohne eine Symptomatik zu haben. Weiterhin ist die Aussagekraft für unsere Studie begrenzt, da aufgrund der geringen Fallzahlen keine Zeit * Gruppe-Interaktionen durchgeführt werden konnten.

Karlsson et al. (1999) untersuchten die Brustschmerzen von Patientinnen und Patienten nach einer Bypass-Operation. Dabei hatten etwa 34% der Patientinnen und Patienten innerhalb des ersten Jahres nach der Operation Brustschmerzen. Karlsson und Mitarbeiter konnten außerdem einen Zusammenhang zwischen biomedizinischen und psychosozialen Faktoren und dem postoperativ auftretenden Brustschmerz feststellen. Unter anderem waren dabei ein niedriges Kohärenzgefühl, ein schlechterer emotionaler Zustand und fehlende soziale Unterstützung sowie eine depressive Stimmung Prädiktoren für postoperative Brustschmerzen.

Der Einfluss psychologischer Interventionen wurde auch in anderen Studien evaluiert. So testeten Lie et al. (2009) den Effekt eines postoperativen Programmes für Bypass-Patientinnen und -Patienten. Die psychoedukative Intervention beruhte dabei auf psychologischer Unterstützung und strukturierter Informationsgabe. Sie wurde zwei und vier Wochen nach der Operation durchgeführt und mit einer Kontrollgruppe verglichen. In einem Follow-up nach sechs Monaten konnte im Vergleich zu der Kontrollgruppe keine signifikante Verbesserung in einer der Dimensionen von Angina pectoris festgestellt werden. Andere Ergebnisse zeigt eine Studie von Park et al. (2013). Der Effekt einer 12-wöchigen psychoedukativen Intervention für Patienten mit einer koronaren Herzerkrankung wurde untersucht. Dabei konnte nach sechs Monaten eine Verbesserung der Stabilität, Behandlungszufriedenheit und Krankheitswahrnehmung im Vergleich zu einer Kontrollgruppe gemessen werden. Die Einschränkungen durch Angina pectoris und die Häufigkeit der Brustschmerzen veränderten sich nicht.

Wegen der geringen Aussagekraft der Ergebnisse wird an dieser Stelle auf eine weitere Diskussion verzichtet. Dennoch bieten die psychologischen Interventionen unserer I-COPE-Studie durch ihren edukativen und supportiven Charakter eine gute Grundlage für zukünftige größer angelegte Studien.

Zusätzlich zu der beschriebenen psychometrischen Diagnostik bestimmten wir biologische Marker, um den Genesungsprozess zu objektivieren. Zu diesem Zweck führten wir bei allen Patientinnen und Patienten am Tag vor der Operation, eine Woche postoperativ und nach sechs Monaten eine Blutentnahme durch und maßen die Serumkonzentrationen von Interleukin-6, Interleukin-8 und Tumornekrosefaktor- α .

Die mittleren Interleukin-6-Serumkonzentrationen der Patientinnen und Patienten in allen drei Gruppen stiegen vom präoperativen zum postoperativen Beobachtungszeitraum signifikant an. Dabei zeigte sich, dass die logarithmierten Werte der Interventionsgruppe B tendenziell weniger stark anstiegen als in der Kontrollgruppe. Nach sechs Monaten waren die Mittelwerte in allen drei Gruppen wieder ähnlich denen des präoperativen Ausgangsniveaus. Es konnte keine signifikante Veränderung der logarithmierten Mittelwerte der Serumkonzentrationen von Interleukin-8 sieben Tage nach der Operation im präoperativen Vergleich beobachtet werden. Zum Follow-up-Zeitpunkt zeigten sich indessen signifikant niedrigere Werte als präoperativ. Auch die logarithmierten präoperativen Werte von Tu-

mornekrose-faktor- α veränderten sich über alle Gruppen gemittelt zum postoperativen Zeitpunkt nicht signifikant. Zum Follow-up-Zeitpunkt waren die Werte gegenüber den präoperativen Ausgangskonzentrationen signifikant niedriger.

Der postoperative Verlauf der proinflammatorischen Zytokine Interleukin-6, Interleukin-8 und Tumornekrosefaktor- α nach einer Bypass-Operation wurde in der Forschung schon mehrfach mit teils unterschiedlichen Ergebnissen untersucht. In einer Studie von Roth-Isigkeit et al. (2001) wurden die intra-individuellen Unterschiede der Zytokin-Freisetzung von 20 Bypass-Patientinnen und -Patienten mit kardiopulmonalem Bypass untersucht. Sowohl IL-6 als auch TNF- α stiegen postoperativ an. Das höchste Level erreichten beide Zytokine am Abend des Operationstages. Die mittleren Serumkonzentrationen sanken bereits wieder zum Abend des ersten postoperativen Tages. Zudem konnte beobachtet werden, dass eine genetische Disposition teilweise die Reaktion auf einen Entzündungsreiz bestimmen kann. Meng et al. (2008) konnten in einer Studie mit insgesamt 40 Patientinnen und Patienten ähnliche Ergebnisse feststellen. Sie entdeckten einen signifikanten Anstieg von IL-6 und TNF- α , der nach sechs Stunden seinen Höhepunkt erreichte. Einen etwas früheren, aber noch vergleichbaren Höhepunkt der Serumkonzentrationen von TNF- α und IL-8 stellten Mitchell et al. (2007) nach 2,5 Stunden fest, wobei diese Werte nach 24 Stunden auf das Niveau des Ausgangswertes abgesunken waren und nach 48 Stunden erneut anstiegen. Die Serumkonzentration von IL-6 erreichte früh den Höhepunkt und blieb auch nach 48 Stunden noch erhöht. Des Weiteren konnte in dieser Studie mit insgesamt 355 Teilnehmenden ein signifikanter Zusammenhang zwischen erhöhten IL-6-Werten und der Entwicklung von Fieber festgestellt werden. Rothenburger et al. (2001) verglichen bei insgesamt 78 Probandinnen und Probanden in zwei Patientengruppen mit einer postoperativen mechanischen Beatmungszeit unter oder über 24 Stunden. IL-6 stieg in beiden Gruppen signifikant an und erreichte nach 24 Stunden seinen Höhepunkt. Auch IL-8 stieg in beiden Gruppen signifikant an, der Höhepunkt wurde schon nach drei Stunden gemessen. In den Konzentrationen von TNF- α konnte hingegen keine signifikante postoperative Veränderung beobachtet werden. Parolari et al. (2007) konnten ein Anhalten der Entzündungsreaktion bei insgesamt 30 Teilnehmern durch erhöhte IL-6 und TNF- α für mehrere Tage nach der Bypass-Operation feststellen. Und Racca et al. (2020) maßen in einer Studie mit 140 Patientinnen und Patienten nach einer dreiwöchigen Rehabilitation im Anschluss an eine Herzoperation niedrigere Werte für IL-6, allerdings einen Anstieg von TNF- α . Zusammenfassend wird in den meisten Studien ein Anstieg proinflammatorischer Zytokine, insbesondere IL-6 und IL-8, mit einem Höhepunkt innerhalb der ersten 24 Stunden nach der Operation beobachtet. Es gibt jedoch auch Hinweise auf einen späteren Anstieg oder ein Anhalten der Zytokin-Konzentrationen.

Es konnte weiterhin eine Korrelation zwischen dem Anstieg von IL-6 und der Dauer des kardiopulmonalen Bypasses gezeigt werden und eine Korrelation zwischen einem Anstieg von IL-8 und der Operationsdauer (Machado et al. 2011). Auch der Einfluss einer extrakorporalen Zirkulation durch die Verwendung eines kardiopulmonalen Bypasses wird dis-

kutiert. Neshet et al. (2006) konnten sechs und 24 Stunden nach der Operation höhere Werte von IL-6 und IL-8 bei Patienten mit kardiopulmonalem Bypass im Vergleich zu Patienten ohne kardiopulmonalen Bypass nachweisen. Auch signifikant höhere Werte von TNF- α nach einer Bypass-Operation mit einer extrakorporalen Zirkulation wurden beobachtet (Gasz et al. 2004; Jongman et al. 2014). Entgegen diesen Ergebnissen fanden Ser-rano et al. (2010) keine signifikanten Unterschiede in dem IL-6- und IL-8-Serumspiegel nach 24 Stunden im Vergleich von Bypass-Patientinnen und -Patienten mit kardiopulmonalen Bypass zu einer Kontrollgruppe ohne kardiopulmonalen Bypass. Auch Rimmelé et al. (2010) konnten einen Anstieg von TNF und IL-6 nach der Operation feststellen, der sich jedoch nicht signifikant zwischen Patienten mit und ohne extrakorporale Zirkulation unterschied.

In unserer I-COPE-Studie zeigte sich ein Anstieg der postoperativen Interleukin-6-Konzentration nach sieben Tagen und ein Abfall der Interleukin-8- und Tumornekrosefaktor- α -Konzentrationen nach sechs Monaten im Vergleich zu den präoperativen Ausgangswerten. Die postoperative Blutentnahme erfolgte im Vergleich zu den Blutentnahmen in anderen Studien deutlich später. Dies könnte eine Erklärung für den fehlenden postoperativen Anstieg der mittleren Serumkonzentrationen von Interleukin-8 und Tumornekrosefaktor- α in unserer I-COPE-Studie sein. In zukünftigen Studien sollte bereits eine zusätzliche, frühere Bestimmung der Interleukin-Konzentrationen etwa am Abend des Operationstages erwogen werden. Auch sollte, nach den vorgestellten Hinweisen auf den Einfluss einer extrakorporalen Zirkulation, die Verwendung eines kardiopulmonalen Bypasses im Studiendesign nachfolgender Studien berücksichtigt und näher untersucht werden.

Weiterhin war unser Ziel nicht nur den Verlauf der Serumkonzentrationen, sondern vor allem den Einfluss psychologischer und multimodaler Interventionen auf diese zu untersuchen. In der Literatur ist dieser Zusammenhang bis jetzt wenig erforscht. Unsere psychologischen Interventionen wurden auf Grundlage der PSY-HEART-Studie von Rief et al. (2017) durchgeführt, sodass sich die Interventionsgruppe A aus unserer I-COPE-Studie gut mit der EXPECT-Gruppe aus der PSY-HEART-Studie vergleichen lässt. Die PSY-HEART-Studie ist zudem aufgrund ähnlicher Messzeitpunkte und den gleichen untersuchten Zytokinen die beste Referenz für unsere Studie.

In der PSY-HEART-Studie konnte ebenfalls postoperativ kein Gruppenunterschied in den Interleukin-6-Konzentrationen durch eine der beiden angewendeten psychologischen Interventionen festgestellt werden. Anders als in unserer I-COPE-Studie waren die Interleukin-6-Serumkonzentrationen der EXPECT-Gruppe nach sechs Monaten jedoch signifikant niedriger als in der Kontrollgruppe (Rief et al. 2017). Zudem konnte entgegen unserer Feststellung, dass weder psychologische noch multimodale Interventionen einen Effekt auf die Interleukin-8-Serumkonzentration haben, in der PSY-HEART-Studie ein niedrigerer postoperativer Anstieg in beiden Interventionsgruppen im Vergleich zu der Kontrollgruppe beobachtet werden (Rief et al. 2017). Im Verlauf der Tumornekrosefaktor- α -

Serumkonzentrationen konnten Rief et al. (2017) keinen begünstigenden Effekt der Interventionen feststellen. Dies deckt sich mit den Ergebnissen aus unserer I-COPE-Studie, da wir ebenfalls keinen Effekt durch psychologische Interventionen in der Beobachtung der Tumornekrosefaktor- α -Serumkonzentration feststellen konnten.

Ein wesentlicher Unterschied in den Beobachtungen von Interleukin-8 und Tumornekrosefaktor- α ist hierbei, dass in unserer Studie generell in keiner der drei Gruppen ein Anstieg zum postoperativen Beobachtungszeitpunkt zu verzeichnen war. In der PSY-HEART-Studie hingegen waren die Zytokine postoperativ erhöht. Der postoperative Messzeitpunkt ist in diesem Fall vergleichbar. In der PSY-HEART-Studie lag dieser zwischen den sechsten und achten Tag nach der Operation und in unserer I-COPE-Studie am siebten Tag nach der Operation (Rief et al. 2017). Diese Differenz zwischen unseren Ergebnissen und denen der PSY-HEART-Studie spiegelt gut die bereits beschriebenen, zum Teil sehr unterschiedlichen Ergebnisse der Forschung wider. Sie resultiert aus vorwiegend kleineren Studien und draus, dass Interleukine von vielen verschiedenen Faktoren beeinflusst werden können (Sander et al. 2006; De Jong et al. 2012; Gaudriot et al. 2015; Zhang WR et al. 2015; Brocca et al. 2017; Clementi et al. 2017; Danielson et al. 2018; Bauer et al. 2021). Auch zwischen Depressionen und erhöhten Konzentrationen von Zytokinen gibt es einen bereits bekannten Zusammenhang (Howren et al. 2009; Dowlati et al. 2010; Liu et al. 2012), der hinsichtlich der psychologischen Interventionen unserer Studie besonders interessant ist.

Neben der PSY-HEART-Studie finden sich besonders in anderen Gebieten Erkenntnisse über einen Einfluss psychologischer Interventionen auf Zytokin-Konzentrationen. Bower et al. (2015) führten eine sechswöchige achtsamkeitsbasierte Intervention für Frauen durch, bei denen Brustkrebs im Frühstadium diagnostiziert wurde und bei denen eine Krebsbehandlung abgeschlossen war. Ziel der Studie war es, durch die Interventionen eine Reduktion von Stress, Depressionen und Entzündungsaktivität zu erzielen. Es zeigte sich keine signifikante Änderung von IL-6 durch die Interventionen. Dennoch wurde durch weitere explorative Analysen festgestellt, dass die Teilnehmerinnen, die intensiver und häufiger in den Kursen und zuhause Achtsamkeit praktizierten, niedrigere postinterventionelle IL-6 Konzentrationen im Vergleich zu den präinterventionellen Werten aufwiesen. Auch in einer Studie von Creswell et al. (2012) wurde ein achtwöchiges achtsamkeitsbasiertes Stressreduktionsprogramm bei älteren Erwachsenen durchgeführt um zu überprüfen, ob dadurch die Einsamkeit reduziert und die Genexpression herunterreguliert werden kann. Auch in dieser Studie konnte keine starke Evidenz dafür gemessen werden, dass die psychologische Intervention die Konzentration von IL-6 reduzieren würde.

Ebenfalls führten Kenne Sarenmalm et al. (2017) eine achtsamkeitsbasierte Stressreduktion für Brustkrebspatientinnen mit Stimmungsstörungen durch. Dabei wurden die Patientinnen in drei Gruppen unterteilt. Eine Gruppe erhielt acht wöchentliche Gruppensitzungen, eine weitere Gruppe Materialien zum Selbststudium und eine dritte Gruppe diente als Kontroll-

gruppe. Es konnte eine signifikante Verbesserung der Depressionswerte aus der HADS beobachtet werden. Die Serumkonzentrationen von IL-6 und IL-8 unterschieden sich jedoch nicht signifikant zwischen den einzelnen Gruppen. Weiterhin wurde bei Patienten mit rheumatoider Arthritis von de Brouwer et al. (2013) ebenfalls eine Stressmanagement-Intervention durchgeführt, um die Immunantwort auf eine psychologische Stressaufgabe zu testen. Hier zeigte sich keine signifikante Veränderung des basalen und stressinduzierten Zytokin-Spiegels nach einer Woche. In der Nachbeobachtung waren jedoch die IL-8 Spiegel der Interventionsgruppe im Vergleich zu denen der Kontrollgruppe nach neun Wochen niedriger.

Die Effekte von Entspannungstraining und geführten Imaginationen bei Frauen mit Brustkrebs, die sich einer Chemotherapie gefolgt von einer Operation, Strahlentherapie und Hormontherapie unterzogen, untersuchten Eremin et al. (2009). Auch in dieser Studie gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen der Interventionsgruppe und der Kontrollgruppe in der Konzentration von IL-6 oder TNF- α . In einer Studie von Cohen et al. (2011) wurde versucht das Immunsystem von Männern, die sich einer Operation wegen Prostatakrebs unterziehen mussten, durch Stressmanagement zu verbessern. Die Männer wurden dabei eingeteilt in eine Gruppe mit einer zweisitzigen Stressmanagement-Intervention, eine weitere Gruppe mit Interventionssitzungen mit einem Fokus auf unterstützender Aufmerksamkeit und eine Kontrollgruppe. Die Autorinnen und Autoren beobachteten, dass die Männer in der Stressmanagement-Gruppe 48 Stunden nach der Operation höhere Level von TNF- α als Männer in der Gruppe mit unterstützender Aufmerksamkeit hatten. Zudem zeigte sich bei den Patienten der Stressmanagement-Gruppe eine verringerte Stimmungsstörung eine Woche vor der Operation.

Zusammenfassend sind Hinweise auf einen begünstigenden Effekt von psychologischen Interventionen auf die Serumkonzentrationen von Patientinnen und Patienten nur einzeln zu finden und ein direkter Zusammenhang erscheint unwahrscheinlich. Diese These wird durch die Ergebnisse unserer I-COPE-Studie unterstützt, da in der Interventionsgruppe A keine signifikanten Effekte beobachtet werden konnten.

In der Interventionsgruppe B dagegen zeigte sich ein tendenziell schwächerer Anstieg der IL-6 Konzentration zum postoperativen Beobachtungzeitpunkt, der durch die Kombination von psychologischen und multimodalen Interventionen beeinflusst sein könnte.

Eine Modulation der Zytokin-Antwort bei Bypass-Patientinnen und -Patienten durch morgendliche Lichttherapie und Abdunklung in der Nacht wurde nach unserem Wissen bisher noch nicht durchgeführt. Es konnte jedoch gezeigt werden, dass das Immunsystem und die Ausschüttung von Zytokinen durch die Tageslänge der verschiedenen Jahreszeiten beeinflusst wird (Bilbo et al. 2002; Prendergast et al. 2007) und die Zytokin-Konzentrationen einem täglichen Rhythmus folgen (Bauer et al. 1994; Young et al. 1995). Eine Störung der zirkadianen Rhythmik kann zu einer Beeinträchtigung des Immunsystems und erhöhten Zytokin-Konzentrationen führen (Shearer et al. 2001; Vgontzas et al. 2004; Mullington et

al. 2009; Morris et al. 2016). In der Literatur finden sich sowohl Hinweise für einen begünstigenden Einfluss von Lichtexposition als auch von Abdunklungen in der Nacht auf den zirkadianen Rhythmus von Patientinnen und Patienten (Morgenthaler et al. 2007; Hu et al. 2010; Dewan et al. 2011; Engwall et al. 2015; Kirschbaum-Lesch et al. 2018).

Schlussfolgend könnte so ein ebenfalls positiver Effekt solcher Interventionen auf den Verlauf der Zytokin-Konzentrationen angenommen werden. Es wurde nachgewiesen, dass eine konstante Lichtexposition sowie eine konstante Dunkelexposition bei Ratten die Konzentrationen von IL-6 und TNF- α verringern (Moustafa 2021). Eine nächtliche Lichtexposition hatte in einer Studie von Aubrecht et al. (2013) keinen Einfluss auf die TNF- α -Konzentration bei Mäusen. Dieses interessante Zusammenspiel von Licht, Dunkelheit, zirkadianer Rhythmik und der Immunantwort im Rahmen von Bypass-Operationen bietet einen neuen und vielversprechenden Ansatzpunkt für Interventionen.

Der Effekt von Musiktherapie auf die Zytokin-Konzentrationen wurde schon häufiger an menschlichen Probandinnen und Probanden untersucht. Okada et al. (2009) setzten Musiktherapie ein, um die Auswirkungen auf das autonome Nervensystem, Zytokin-Konzentrationen im Plasma und Katecholamin-Spiegeln bei älteren Patientinnen und Patienten mit Demenz oder zerebrovaskulären Erkrankungen zu untersuchen. Die Interventionsgruppe erhielt dabei einmal pro Woche oder häufiger für 45 Minuten eine Musiktherapie, die Anwendung wurde mindestens zehn Mal durchgeführt. Postinterventionell konnte eine signifikante Verringerung der IL-6-Konzentration in der Gruppe mit Musiktherapie gemessen werden. Dagegen konnten Zhang et al. (2005) keine Reduktion von IL-6 durch Musik feststellen. Sie untersuchten den sedativen Effekt von Musik während einer Propofol-Gabe bei Frauen, die sich einer Hysterektomie unterzogen. In einer anderen Studie von Koelsch et al. (2016) wurde ein CO₂-Stresstest durchgeführt, um die Auswirkungen auf die Serumkonzentrationen verschiedener Mediatoren zu erfassen. Einer Gruppe wurde dabei in einer einstündigen Erholungsphase Musik vorgespielt. Die Autorinnen und Autoren konnten eine positivere Stimmung und eine erhöhte Cortisol-Reaktion feststellen, jedoch keine Veränderung der IL-6 Konzentration im Vergleich zu einer Kontrollgruppe.

Der tendenziell günstige Trend der postoperativen Serumkonzentration von Interleukin-6 bei Patientinnen und Patienten der Interventionsgruppe B in unserer I-COPE-Studie könnte durch die Kombination von psychologischen und multimodalen Interventionen verursacht sein. Weiterhin könnten die Interventionen einen größeren Effekt haben, wenn sie insbesondere für Patienten mit depressiver oder ängstlicher Symptomatik eingesetzt werden würden. Der Einfluss von psychologischen und multimodalen Interventionen auf die Zytokin-Konzentrationen von Bypass-Patientinnen und -Patienten ist hochinteressant und bietet einen neuen Ansatzpunkt für die Verbesserung des Outcomes. Dennoch steht die Forschung in diesem Bereich erst am Anfang und größere Studien sind notwendig, um diesen Zusammenhang aufzugreifen und zu überprüfen.

Neben den vorgestellten überdauernden Effekten der Interventionen untersuchten wir auch die Effekte unserer Interventionen während des Krankenhausaufenthaltes. Zu diesem Zweck verwendeten wir eine visuelle Analogskala mit den Dimensionen Stress, Schmerz, Schlaf und Lärmbelästigung und verglichen zusätzlich die Hospitalisierungsdauer der Patientinnen und Patienten der drei Gruppen und die Anzahl der Tage auf der Intensivstation.

Wie erwartet zeigte sich im postoperativen Verlauf eine Reduktion von Stress und Schmerzen, eine größere Erholsamkeit des Schlafes und eine weniger stark empfundene Lärmbelästigung. Die erhofften signifikanten Effekte durch psychologische und multimodale Interventionen blieben jedoch aus. In keiner Dimension konnte ein signifikanter Gruppenunterschied festgestellt werden.

Stress wird im Rahmen einer Bypass-Operation häufig durch Schock, Unglaube und dem Gefühl von Sterblichkeit ausgelöst. Zu einer Reduktion von Stress führen Ehrlichkeit, Vertrauen und eine informative Aufklärung (Robley et al. 2010). Safabakhsh et al. (2015) prüften die Auswirkungen von psychologischen Interventionen auf insgesamt 80 Bypass-Patientinnen und -Patienten. Das Programm umfasste unter anderem die Dimensionen Stressbewältigung, zwischenmenschliche Unterstützung und Gesundheitsverantwortung. Die Sitzungen fanden am Tag vor der Entlassung, am Entlassungstag und innerhalb der ersten Woche nach der Entlassung statt und dauerten 30-45 Minuten. Es sollte möglichst eine Angehörige oder ein Angehöriger anwesend sein. Nach sechs und nach zehn Wochen wurden die Patientinnen und Patienten telefonisch erneut an die Inhalte des Programmes erinnert. Die postinterventionelle Testung erfolgte nach den Interventionen und nach drei Monaten. Diese wurde mit einer Kontrollgruppe verglichen. Safabakhsh und Mitarbeitende konnten unter anderem eine signifikante Verbesserung des Stressmanagements in der Interventionsgruppe feststellen.

Den Effekt einer intensiven präoperativen Aufklärung und einer persönlichen Zuwendung durch den Chirurgen evaluierten Bergmann et al. (2001) in einer Studie mit insgesamt 60 herzchirurgischen Patientinnen und Patienten. Es konnte dabei jedoch kein positiver Einfluss der Intervention auf den psychoendokrinen Stressverlauf festgestellt werden.

Auch bei Patienten mit einer koronaren Herzkrankheit wurde das Stresserleben untersucht. Michalsen et al. (2005) führten ein Stressreduktions- und Lebensstilmodifikationsprogramm durch, um die Lebensqualität und den emotionalen Stress von Patientinnen und Patienten mit stabiler koronarer Herzkrankheit zu verbessern. Die Intervention umfasste dabei neben Stressreduktion und Stressmanagement auch verschiedene Entspannungstechniken und psychoedukative Elemente. Nach einem dreitägigen Seminar zu Beginn des Programmes umfassten die Interventionen über zehn Wochen jeweils drei Wochenstunden. Die Patienten einer Kontrollgruppe erhielten schriftliche Informationen in Form einer Broschüre. Es zeigte sich eine ähnliche Reduktion von Stress, Ärger, Ängsten und Depressionen in beiden Gruppen, wobei nur für Frauen der Effekt auf Depression und Ärger in

der Lebensstil-Gruppe günstiger war. Ein signifikanter Unterschied in der Reduktion von Stress konnte demnach zwischen den Gruppen nicht beobachtet werden.

Neves et al. (2009) konnten dagegen einen signifikant begünstigenden Effekt eines Rehabilitationsprogrammes mit Entspannungstherapie im Vergleich zu einer alleinigen kardialen Rehabilitation auf empfundenen Stress nachweisen. Die Interventionen erstreckten sich über insgesamt 12 Wochen. An der Studie nahmen 81 Patientinnen und Patienten teil und der Stress verbesserte sich in beiden Gruppen, auch wenn die Intervention einen signifikanten Vorteil brachte.

Weiterhin wurde auch der Einfluss von Musik auf das Stressempfinden von Probandinnen und Probanden bereits untersucht. Dabei ist entspannende Musik der Stille überlegen, während Rap-Musik eher einen negativen Einfluss auf das Stressniveau hat (Paszkiel et al. 2020). Die Auswirkung einer Musiktherapie auf das Stressniveau kritisch kranker Patientinnen und Patienten wurde von Umbrello et al. (2019) in einer Metaanalyse mit elf Studien und insgesamt 959 Probandinnen und Probanden analysiert. Die Länge der Musiktherapien betrug in den Studien zwischen 15 und 60 Minuten und wurde in den meisten Studien einmal durchgeführt. Es konnte eine konsistente Reduktion von Angst und Stress gezeigt werden.

Der Einsatz von Lichttherapie, Augenmasken oder Ohrstöpseln in der Nacht zur postoperativen Stressreduktion bei Bypass-Patientinnen und -Patienten hat bis jetzt nur eine geringe Evidenz. Es ist aber bekannt, dass mentaler Stress einen Einfluss auf kardiovaskuläre Funktionen hat, wobei dieser Effekt wiederum im Zusammenhang mit der zirkadianen Rhythmik steht (Scheer et al. 2010). Dies bietet einen interessanten Ansatz für eine Lichttherapie im Rahmen der postoperativen Stressreduktion. Auch ist ein negativer Effekt psychologischer Stressoren auf den Schlaf bereits bekannt (Pawlyk et al. 2008). Durch die Verwendung von Augenmasken und Ohrstöpseln kann die Schlafqualität erhalten werden (Le Guen et al. 2014) und es treten bei Patienten, die sich einer Herzoperation unterziehen müssen signifikant weniger posttraumatische Belastungsstörungen auf (Azimian et al. 2019).

Einen Effekt der psychologischen oder multimodalen Interventionen auf das Empfinden von Stress konnten wir jedoch nicht beobachten. Dies könnte sich darin begründen, dass der primäre Fokus unserer Interventionen nicht auf der Reduktion von Stress oder einem verbessertem Stressmanagement lag. Um den Zusammenhang zwischen Interventionen und Stress bei Bypass-Patientinnen und -Patienten weiterzuverfolgen, sollten Studien durchgeführt werden, die einen Fokus darauflegen und eine spezifischere Auswertung des Stresserlebens zulassen.

Nicht nur der psychische Stress kann ein erhebliches Problem nach einer Bypass-Operation darstellen, auch postoperative Schmerzen können für die Patientinnen und Patienten sehr belastend sein und Interventionen, die über eine herkömmliche Analgesie hinausgehen, erfordern (Watt-Watson und Stevens 1998). Totonchi et al. (2013) beobachteten eine

Schmerzreduktion ab dem dritten Tag nach der Operation, dies deckt sich mit den Ergebnissen unserer I-COPE-Studie. Besonders die Stelle der chirurgischen Inzision verursacht trotz Analgesie oftmals Schmerzen. Diese sind assoziiert mit Alter, Geschlecht, BMI, Dauer der extrakorporalen Zirkulation und der Thoraxdrainage (Totonchi et al. 2013). Leal et al. (2005) beobachteten zudem, dass Patienten weniger Schmerz empfanden, wenn sie eine höhere Schmerzerwartung und eine höhere Selbstwirksamkeitsüberzeugung hatten. Auch eine größere Unterstützung, ein besserer subjektiver Gesundheitszustand sowie eine bessere psychische Verfassung und eine größere Behandlungszufriedenheit führten zu weniger Schmerzen. Keine Rolle spielten dagegen die Zufriedenheit mit Pflegepersonal und Ärztinnen und Ärzten sowie das Bildungsniveau und Alter. Die Autorinnen und Autoren stellen die Notwendigkeit einer multidisziplinären Intervention zur postoperativen Schmerzbehandlung von Bypass-Patientinnen und -Patienten heraus, die einen besonderen Fokus auf das Management der Patientenerwartung legt. Auch Bachiocco et al. (1993) und Ronaldson et al. (2014) konnten den günstigen Einfluss einer positiven Erwartungshaltung auf eine geringere postoperative Schmerzintensität feststellen. Die Schmerzen nach einer Bypass-Operation korrelieren ebenfalls mit Angst und Depression (Nelson et al. 1998; Burg et al. 2003; Greszta und Siemińska 2008). Diese Erkenntnisse stellen einen weiteren interessanten Ansatzpunkt für psychologische und multimodale Interventionen dar.

Die Arbeitsgruppe um Rollman untersuchte in ihrer „Bypassing the Blues“-Studie den Effekt einer postoperativen telefonischen Versorgung auf Bypass-Patientinnen und -Patienten mit Depressionen (Rollman et al. 2009). Dabei wurde auch der Zusammenhang zwischen Schmerzen und Depressionen getestet. Patienten mit einer depressiven Symptomatik berichteten signifikant stärkere Schmerzen zu den Testzeitpunkten zwei und zwölf Monate nach der Operation als Patienten ohne Depression. Weiterhin empfanden depressive Patienten, die eine Intervention erhielten, ihre Schmerzen als weniger schlimm im Vergleich zu depressiven Patientinnen und Patienten der Kontrollgruppe mit einer medizinischen Standardbehandlung (Morone et al. 2010).

Watt-Watson et al. (2004) führten eine Studie mit 406 Bypass-Patientinnen und -Patienten durch, um den Effekt einer prästationären Aufklärungsintervention auf Schmerzen und den damit verbundenen Alltagseinschränkungen zu untersuchen. Die Schmerzbrochüre, die als Aufklärungsinstrument dienen sollte, wurde als hilfreich bewertet. Die Aufklärung führte jedoch nicht zu geringeren Schmerzen innerhalb der ersten fünf postoperativen Tage. Auch Guo et al. (2012) evaluierten den Effekt einer präoperativen Aufklärung für herzchirurgische Patientinnen und Patienten. Dabei wurden insgesamt 153 Probandinnen und Probanden eingeschlossen und in eine Interventionsgruppe und eine Kontrollgruppe aufgeteilt. Die Patienten der Interventionsgruppe erhielten eine Informationsbrochüre und eine mündliche Beratung. Es zeigte sich kein Unterschied in den durchschnittlichen oder aktuellen Schmerzen von Patienten der Interventionsgruppe zu Patienten der Kontrollgruppe. Die Teilnehmer mit einer präoperativen Aufklärung verzeichneten allerdings eine größere Abnahme der Angst- und Depressionswerte auf der HADS. Parthum et al. (2006)

konnten in einer Studie mit 93 Patientinnen und Patienten ebenfalls keine Verbesserung der durchschnittlichen Schmerzintensitäten durch eine präoperative Schmerzschulung feststellen.

Eine kognitiv-basierte Therapie führten Rolving et al. (2016) für Patientinnen und Patienten mit Operationen an der Wirbelsäule durch. Die Studie umfasste insgesamt 90 Teilnehmerinnen und Teilnehmer und es wurden die durchschnittlichen täglichen Schmerzen vom ersten bis zum siebten postoperativen Tag gemessen. Dabei fanden die Autorinnen und Autoren keine signifikanten Unterschiede zu einer Kontrollgruppe.

Ein Effekt psychologischer Interventionen auf postoperative Schmerzen konnte in unserer Studie nicht gefunden werden, was sich, wie aufgezeigt, in der Literatur bestätigt. Ein Effekt von psychologischen Interventionen auf spezifische Subgruppen kann dabei nicht ausgeschlossen werden und sollte weiterverfolgt werden.

Hinsichtlich der multimodalen Interventionen erhofften wir uns insbesondere von den Musikinterventionen einen begünstigenden Effekt, da dieser bereits vielfach beschrieben wurde (Kakar et al. 2021). In einer bereits zuvor erwähnten Studie von Dai et al. (2020) wurde neben dem Einfluss der Musiktherapie auf Ängste und Depressionen auch der Einfluss auf Schmerzen von Bypass-Patientinnen und -Patienten untersucht. Dafür wurde eine numerische Ratingskala von 0 (keine Schmerzen) bis 10 (schlimmster vorstellbarer Schmerz) verwendet. Die Bewertung durch die Patienten erfolgte unmittelbar vor und nach der Intervention. Dabei reduzierte sich der durchschnittliche Schmerz der Probandinnen und Probanden, die eine 30-minütige Musiktherapie erhielten von $7,3 \pm 1,9$ auf $4,2 \pm 2,1$. Im Vergleich verringerte sich der Schmerz der Kontrollgruppe sowie einer Gruppe, die statt Musik eine halbstündige Ruhephase erhielt, nicht.

Auch Bauer et al. (2011) führten eine postoperative Musikintervention für kardiovaskuläre Patientinnen und Patienten durch. Dabei erhielten die Patienten am zweiten und vierten postoperativen Tag zweimal täglich eine 20-minütige Musikintervention. In der Interventionsgruppe konnten dabei signifikant niedrigere Schmerzwerte nach der zweiten Sitzung festgestellt werden im Vergleich zu der Kontrollgruppe. Auch eine nichtsignifikante Reduktion der Ängstlichkeit sowie höhere Gesamtzufriedenheit konnten beobachtet werden.

Die Patientinnen und Patienten der Interventionsgruppe B konnten das Musikangebot freinutzen. Die meisten Studienteilnehmer entschieden sich während der 15-minütigen Lichtintervention für eine begleitende Beschallung. Der fehlende Effekt ist vermutlich dadurch zu erklären, dass nicht alle Patienten die Intervention regelmäßig nutzten und die Dauer der Intervention zu kurz war. Aufgrund der geringen Stichprobengröße kann ein möglicher begünstigender Effekt verloren gegangen sein.

Postoperativ sind die Patientinnen und die Patienten nicht nur durch den beschriebenen erhöhten psychischen Stress und die verstärkten Schmerzen belastet. Auch die Schlafqualität von Bypass-Patienten auf der Intensivstation und auf der Normalstation ist reduziert.

Bei einigen Patienten bestehen die Schlafprobleme noch bis zu sechs Monaten nach der Operation und sind mit einer bereits präklinisch vorhandenen Schlaflosigkeit und psychischer sowie physischer Lebensqualität assoziiert (Caruana et al. 2018; Liu et al. 2018). Auch Inzisionsschmerzen, Nykturie und Probleme, eine angenehme Liegeposition finden zu können, führen in den ersten Monaten nach der Bypass-Operation zu Schlafstörungen (Schaefer et al. 1996). Schlafbeschwerden können mit einer schlechten körperlichen Erholung nach einer Operation zusammenhängen (Poole et al. 2014a) und mit einer höheren perioperativen Inzidenz von unerwünschten Ereignissen verbunden sein (Choudhury et al. 2017). Sie können auch Risikofaktoren für ein postoperatives Delir darstellen (Zhang W et al. 2015).

In der Literatur finden sich Hinweise dafür, dass Angstzustände und Depressionen Prädiktoren für eine schlechte Schlafqualität nach der Operation sein können (Yang et al. 2015; Muthukrishnan et al. 2020) und eine ängstliche Reagibilität mit Schlafstörungen nach einer Bypass-Operation assoziiert ist (Edéll-Gustafsson und Hetta 1999). In der bereits zuvor beschriebenen „Bypassing the blues“-Studie zeigte sich eine höhere Inzidenz von Schlaflosigkeit bei depressiven (63%) im Vergleich zu nicht depressiven Bypass-Patientinnen und -Patienten (12%). Studienteilnehmer, die eine psychologische Intervention erhielten, berichteten nach acht Monaten über weniger Schlaflosigkeit und Schlafstörungen.

Um den Schlaf zu verbessern, wurden schon in früheren Studien psychologische Interventionen durchgeführt. Ghavami et al. (2018) teilen die insgesamt 146 Bypass-Patientinnen und -Patienten ihrer Studie einer Interventionsgruppe und einer Kontrollgruppe zu. Die Interventionsgruppe erhielt dabei sechs Aufklärungskurse zu den Themen Schlafhygiene, Ernährung und körperliche Aktivität sowie eine wöchentliche Beratung über drei Monate. Die Schlafqualität war in der Interventionsgruppe signifikant höher als in der Kontrollgruppe. Auch Johansson et al. (2014) evaluierten ein Programm zur Verbesserung des Schlafes von Herzpatientinnen und -patienten. Die Intervention bestand aus einem individualisierten Schulungsprogramm zur Förderung der Selbstfürsorge und wurde von einer Gesundheits- und Krankenpflegerin geleitet. Es konnte ebenfalls eine signifikante Verbesserung in der Interventionsgruppe im Vergleich zu der Kontrollgruppe beobachtet werden.

Auch multimodale Interventionen zur Verbesserung der Schlafqualität wurden in der Vergangenheit evaluiert. Schlaf ist ein grundlegendes Bedürfnis von Menschen und ein sehr individueller Prozess. Er wird von physiologischen Systemen und zirkadianen Rhythmen beeinflusst (Collop et al. 2008). Der zirkadiane Rhythmus des Menschen ist von Licht und Dunkelheit abhängig. Durch Lichtverhältnisse, die von dem natürlichen Hell-Dunkel-Verlauf abweichen, können Schlafstörungen auftreten und die Stimmung kann negativ beeinflusst werden (LeGates et al. 2014). Auch Herzfrequenz und Blutdruck unterliegen einer zirkadianen Rhythmik (Kräuchi und Wirz-Justice 1994; Scheer et al. 2010; Shea et al. 2011).

Besonders auf der Intensivstation entspricht die Beleuchtung häufig nicht dem normalen Tageslicht. Hier ist die Gefahr einer Störung der zirkadianen Rhythmik besonders hoch. Während tagsüber das Licht schwächer ist als normales Tageslicht, ist es in Nacht auf den Intensivstationen heller als gewöhnlich. Das Umgebungslicht von stabilen Patienten ist im Durchschnitt geringer als von nicht stabilen Patienten (Fan EP et al. 2017; Voigt et al. 2017; Danielson et al. 2018). Durch eine Lichttherapie kann die Schlafqualität verbessert werden (Rutten et al. 2019), wobei ein signifikanter Vorteil gegenüber Placebo-Licht nicht immer gezeigt werden kann (Sit et al. 2018). Van Maanen et al. (2016) führten eine Metaanalyse mit insgesamt 53 Studien und 1154 Patientinnen und Patienten durch, um die Ergebnisse verschiedener Studien zu dem Effekt einer Lichttherapie auf Schlafprobleme zu analysieren. Es konnte unter anderem eine positive Wirksamkeit bei der Behandlung von Schlafproblemen im Allgemeinen und bei der Behandlung von zirkadianen Rhythmus-Schlafstörungen gezeigt werden.

Auch Ohrstöpsel und Augenmasken wurden schon erfolgreich für Patientinnen und Patienten erprobt. In der ersten postoperativen Nacht können sie signifikant eine Verschlechterung der Schlafqualität verhindern und insgesamt zu einer besseren Schlafqualität beitragen (Le Guen et al. 2014; Sweity et al. 2019). Da dieser Teil der multimodalen Intervention besonders eine Verringerung der Lärmbelastung durch Ohrstöpsel bewirkt, wird an entsprechender Stelle intensiver auf den aktuellen Forschungsstand eingegangen.

Weiterhin kann eine 30-minütige Musikvideointervention am zweiten und dritten postoperativen Tag laut Zimmerman et al. (1996) den Schlaf von Bypass-Patientinnen und -Patienten signifikant verbessern. Auch das Geräusch von Meeresrauschen wurde bereits erfolgreich verwendet, um die Schlafqualität von Bypass-Patienten zu verbessern (Williamson 1992).

Auf Schlaf ausgerichtete psychologische Interventionen scheinen einen positiven und langfristigen Effekt für Patienten zu haben. Der fehlende Effekt in unserer Studie, im Vergleich zu anderen Studien, begründet sich zum einen auf den nicht für Schlaf spezifischen Interventionen und zum anderen darin, dass wir den Zeitraum unmittelbar nach der Operation beobachteten und nur wenige Studien diesen abdecken. Auch die multimodale Therapie ist ein vielversprechender Ansatz für Bypass-Patientinnen und -Patienten mit Schlafstörungen. In künftigen Studien sollte dieser weiterverfolgt werden und in größeren Stichproben spezifisch für Patienten mit Schlafstörungen angewandt werden. Zudem ist zu beachten, dass wir im Gegensatz zu den anderen Studien kein spezifisches Messinstrument zur Erfassung der Schlafqualität verwendeten, sondern eine visuelle Analogskala, durch die wir die Erholbarkeit des Schlafes nur grob messen konnten.

Ein wichtiger Faktor, der sich direkt auf den Schlaf auswirkt, ist die Lärmbelästigung. Besonders groß ist die Lärmbelästigung auf den Intensivstationen. Sie wird zu einem großen Teil durch patientenbezogene Geräusche und das Personal verursacht, doch auch Alarmer und lebenserhaltende Geräte tragen zu dem hohen Geräuschpegel auf der Intensivstation bei

(Park et al. 2014). Nach der Operation verbrachten unsere Patienten durchschnittlich zwei bis drei Tage auf der Intensivstation. In der ersten Messung nach zwei Tagen, empfanden die Patientinnen und Patienten unserer I-COPE-Studie die Lärmbelastung am schlimmsten, in den folgenden Tagen wurde dies immer besser.

Darbyshire und Young (2013) untersuchten die Schallpegel auf Intensivstationen in Großbritannien. Dabei lagen die gemessenen Schalldurchschnittspegel immer über 45 dBA und die Hälfte der Zeit sogar zwischen 52 und 59 dBA. Die höchsten Werte lagen bei allen Intensivstationen über 85 dBA und traten auch nachts bis zu 16-mal in der Stunde auf. Hsu et al. (2010) maßen einen ähnlichen Schallpegel von 59,0 bis 60,8 dBA in einer Studie, die mit Intensiv-Patienten nach einem kardiochirurgischen Eingriff durchgeführt wurde. Ein negativer Einfluss von Lärm auf Herzfrequenz und Blutdruck der Patientinnen und Patienten konnte gezeigt werden, ebenso wie Schlaflosigkeit und Verärgerung über die Lärmbelastung. Im Vergleich dazu sind die Empfehlungen der WHO mit einem durchschnittlichen Geräuschpegel in Krankenhäusern unter 35 dB und maximalen Spitzenwerten von 40 dB deutlich niedriger (Berglund et al. 2000).

Der hohe Geräuschpegel hat insbesondere einen negativen Einfluss auf den Schlaf der Patientinnen und Patienten, und lärmreduzierende Strategien sind erforderlich (Simons et al. 2018). Die Lärmbelastung kann neben dem Schlafentzug weitere Folgen haben. Bei Ratten konnte ein Anstieg von Stress und oxidativem Stress durch die Lärmexposition auf einer Intensivstation nachgewiesen werden (Boyacioglu und Ozkan 2020).

Eine lärmreduzierende Strategie ist die Anwendung von Ohrstöpseln oder geräuschunterdrückenden Kopfhörern, wie sie die Patientinnen und Patienten unserer Interventionsgruppe B erhielten. Auch in früheren Studien wurde der Effekt von Lärmreduktion in Kombination mit weiteren multimodalen Therapien bereits überprüft. Hu et al. (2015) führten eine Studie mit Patienten durch, die nach einer geplanten Herz-Operation für mindestens zwei Nächte auf einer kardiochirurgischen Intensivstation blieben. Dabei erhielten Patienten der Interventionsgruppe Ohrstöpsel und Augenmasken für die Nacht sowie Entspannungsmusik für eine Dauer von 30 Minuten. In der Interventionsgruppe waren die allgemeine Schlafqualität, Schlaftiefe sowie das Einschlafen, Aufwachen und Wiedereinschlafen nach dem Aufwachen deutlich besser. In den gemessenen Melatonin- bzw. Cortisolwerten zeigten sich keine gruppenspezifischen Unterschiede.

Huang et al. (2015) verglichen eine Gruppe gesunder Probandinnen und Probanden, die unter Licht und Lärmbedingungen wie auf einer Intensivstation nächtigten, mit einer Gruppe, die Ohrstöpsel und Augenmasken erhielten, sowie einer Gruppe, welcher abends oral Melatonin verabreicht wurde, und einer weiteren Gruppe, die statt Melatonin ein Placebo erhielt. Durch die Bedingungen der Intensivstation verschlechterten sich Gesamtschlafzeit, Schlafqualität, REM-Schlaf, die Latenz bis zum Schlafbeginn, und die Patientinnen und Patienten berichteten über ein höheres Angstniveau. In der Gruppe, die Ohrstöpsel und Augenmasken erhielten, und der Gruppe, welcher Melatonin verabreicht

wurde, verbesserte sich die Schlafqualität und das Angstniveau. Zudem wachten die Patienten mit Ohrstöpseln und Augenmasken weniger oft auf und hatten eine kürzere Latenz bis zum Schlafbeginn.

Van Rompaey et al. (2012) überprüften in einer Studie den Effekt von Ohrstöpseln auf Schlaf und Delirium bei Intensivpatientinnen und -patienten. Dabei empfanden Patienten, die eine Nacht mit Ohrstöpseln verbrachten, ihren Schlaf als besser. Zudem können laut den Autorinnen und Autoren die Ohrstöpsel erfolgreich als präventive Maßnahme gegen Verwirrtheit oder Delirium eingesetzt werden.

Es konnte ebenfalls bereits gezeigt werden, dass eine Musikintervention bei herzchirurgischen Patientinnen und Patienten zu einer verringert empfundenen Lärmbelastung führt. Auch ein niedrigerer Blutdruck und eine verminderte Herzfrequenz können unabhängig von der Lärmempfindlichkeit eines Individuums beobachtet werden (Byers und Smyth 1997).

Bei der Lärmbelastung handelt es sich um ein von persönlichen und umweltbezogenen Faktoren beeinflusstes individuelles Phänomen. Durch lärmreduzierende Strategien, wie zum Beispiel Ohrstöpsel oder Musikbeschallung, kann das als belastend empfundene Gefühl reduziert werden. In unserer Studie zeigte sich kein Vorteil bei der Interventionsgruppe B im Vergleich zu den anderen Gruppen. Dies ist auf die geringe und inkonsequente Nutzung der Hilfsmittel durch die Studienteilnehmer zurückzuführen.

Darüber hinaus verglichen wir die Dauer der Hospitalisierung und des Intensivstationen-Aufenthaltes zwischen den Interventionsgruppen und der Kontrollgruppe. Die durchschnittliche Krankenhausverweildauer von herzchirurgischen Patientinnen und Patienten betrug im Jahr 2017 in Deutschland 10,9 Tage (Klauber et al. 2019). Ähnliche Werte zeigt die Betrachtung der durchschnittlichen Länge des Krankenhausaufenthaltes der Patienten unserer I-COPE-Studie. So verbrachten Probandinnen und Probanden der Kontrollgruppe durchschnittlich $12,5 \pm 6,9$ Tage im Krankenhaus, der Interventionsgruppe A $9,8 \pm 2,8$ Tage und der Interventionsgruppe B $9,3 \pm 2,3$ Tage.

Die Dauer des Aufenthaltes ist aus wirtschaftlichen und strukturellen Gründen interessant, sodass es bereits einige Studien gibt, die versuchen, anhand von Modellen Aussagen über die mögliche Länge des Aufenthaltes zu treffen. Dabei wurden insbesondere somatische Parameter untersucht. Unter anderem können Alter, Körpergröße, Komplikationen, systolischer Lungenarteriendruck und die verwendete intraaortale Ballonpumpe Prädiktoren für die Verweildauer im Krankenhaus sein (Alshakhs et al. 2020). Es finden sich allerdings auch Studien, die einen Einfluss von psychischen Faktoren belegen. Solche psychischen Prädiktoren für einen verlängerten Krankenhausaufenthalt können präoperative depressive Symptome und hohe Angstwerte verbunden mit einer als niedrig empfundenen Kontrollfähigkeit sein (Oxlad et al. 2006; Poole et al. 2014b; AbuRuz et al. 2019; AbuRuz 2019). Auch Halpin und Barnett (2005) konnten feststellen, dass ein präoperativ negativer Ge-

mütszustand die Dauer des Krankenhausaufenthaltes nach einer Bypass-Operation verlängern kann.

Sowohl in unserer psychologischen als auch in unserer psychologischen und multimodalen Interventionsgruppe war die Verweildauer kürzer als in der Kontrollgruppe. Dieser Effekt war in der ANOVA signifikant, in der Kruskal-Wallis-Testung jedoch nicht. Dies begründet sich darin, dass es in der Kontrollgruppe mehr Patientinnen und Patienten gab, deren Aufenthaltsdauer deutlich länger war als der Erwartungswert.

Auch in beiden psychologischen Interventionsgruppen der PSY-HEART-Studie konnte ein kürzerer postoperativer Krankenhausaufenthalt beobachtet werden als in der Kontrollgruppe. Die Patientinnen und Patienten der Kontrollgruppe verbrachten durchschnittlich $17,27 \pm 11,08$ Tage im Krankenhaus, die Patienten der SUPPORT-Gruppe $14,13 \pm 3,78$ Tage und die der EXPECT-Gruppe $12,62 \pm 5,19$ Tage (Auer et al. 2017). Die durchschnittliche Verweildauer ist insgesamt also deutlich länger als in unserer Studie und so nur bedingt vergleichbar, da dies auf erhöhte Komplikationen in der PSY-HEART-Studie verweisen könnte. Auch in der bereits zuvor erwähnten Studie von Dao et al. (2011) konnte bei Patientinnen und Patienten mit präoperativer Angst oder Depression, die eine kognitive Verhaltenstherapie erhielten, ein signifikant kürzerer Krankenhausaufenthalt verzeichnet werden als bei vergleichbaren Patienten einer Kontrollgruppe ($7,9 \pm 2,6$ vs. $9,2 \pm 3,5$ Tage).

Dagegen konnten Furze et al. (2009) in ihrem Heart-Op-Programm keinen signifikanten Unterschied in der Länge des Krankenhausaufenthaltes durch die Interventionen feststellen. Die Patientinnen und Patienten der Interventionsgruppe blieben im Durchschnitt für $7,61 \pm 2,69$ Tage und die Patienten der Kontrollgruppe für $8,28 \pm 4,69$ Tage hospitalisiert. Auch Rosenfeld et al. (2006) versuchten mit einem Programm zur körperlichen Konditionierung und Stressreduktion die Genesung nach einer Bypass-Operation zu verkürzen. Dazu erhielten die Patientinnen und Patienten ein mentales Stressreduktionsprogramm sowie Anleitungen zu leichten körperlichen Übungen. Das Programm konnte jedoch ebenfalls keinen Effekt auf die Länge des Krankenhausaufenthaltes oder den gesundheitlichen Zustand erzielen.

Die kombiniert psychologischen und multimodalen Interventionen in der Gruppe B haben in unserer I-COPE-Studie keinen signifikanten Vorteil gegenüber den rein psychologischen Interventionen in Bezug auf die Hospitalisierungszeit gezeigt. Es gibt Studien, die einen begünstigenden Effekt von hellen tageslichtexponierten Räumen auf die Krankenhausverweildauer von depressiven Patientinnen und Patienten zeigen (Staedt et al. 2009; Canellas et al. 2016). Pustjens et al. (2018) kamen zu anderen Ergebnissen. Sie testeten den Einfluss von an der Decke montierten Lichtpaneelen für Patienten, die auf einer kardiologischen Intensivstation aufgenommen wurden. Die Lichttherapie führte zu keiner signifikanten Reduktion von Delirium oder Krankenhausaufenthalt. Auch eine Musiktherapie scheint die Verweildauer bei erwachsenen chirurgischen Patientinnen und Patienten nicht zu verkür-

zen (Fu et al. 2020). Selbiges gilt für die Anwendung von Ohrenstöpseln und Augenmasken (Sweity et al. 2019).

Der durchschnittliche Aufenthalt auf der Intensivstation in unserer I-COPE-Studie betrug in der Kontrollgruppe $3,2 \pm 3,7$ Tage, in der Interventionsgruppe A $3,1 \pm 2,9$ Tage und in der Interventionsgruppe B $2,1 \pm 1,8$ Tage. Vergleichend dazu beobachteten Osinaike et al. (2015) einen mittleren Aufenthalt von $3,96 \pm 1,6$ Tagen. In einer retrospektiven Studie von Zarrizi et al. (2021) lag der durchschnittliche postoperative Aufenthalt auf der Intensivstation bei $55,27 \pm 17,33$ Stunden, dies entspricht etwa 2,3 Tagen. Und die Patientinnen und Patienten der PSY-HEART-Studie verbrachten in der Kontrollgruppe durchschnittlich $158,5 \pm 180,5$ Stunden auf der Intensivstation, in der SUPPORT-Gruppe $103,1 \pm 52,0$ Stunden und in der EXPECT-Gruppe $103,8 \pm 86,3$ Stunden (Auer et al. 2017). Dies entspricht in der Kontrollgruppe etwa 6,5 Tagen und in den beiden Interventionsgruppen 4,3 Tagen. Wie bereits die Krankenhausverweildauer im Gesamten ist auch die Zeit auf der Intensivstation der PSY-HEART-Patientinnen und -Patienten im Vergleich zu den von uns beobachteten Werten und den durchschnittlich in der Literatur berichteten Werten deutlich erhöht.

Es finden sich einige Studien, die somatische Prädiktoren für einen längeren Aufenthalt auf der Intensivstation identifiziert haben. Zu diesen Risikofaktoren zählen zum Beispiel Vorhofflimmern, Atelektase und das Vorhandensein von über zwei Thoraxdrainagen (Zarrizi et al. 2021), eine längere Aortenklammung, niedriges postoperatives Hämoglobin und Blutzucker (Kapadohos et al. 2017) sowie postoperatives Herzversagen und postoperative Komplikationen (Cserép et al. 2014). Ebenso wie für die Länge des gesamten Krankenhausaufenthaltes gibt es auch psychologische Prädiktoren für einen verlängerten Aufenthalt auf der Intensivstation. Dazu zählen Depressionen (Rude et al. 2014), geringe Zufriedenheit und weniger empfundene Freude (Cserép et al. 2014). Eine Metaanalyse von Nikayin et al. (2016) zeigt, dass eine ängstliche Symptomatik nicht mit einem längeren Aufenthalt auf der Intensivstation zu korrelieren scheint.

Die Patientinnen und Patienten der Interventionsgruppe B in unserer I-COPE-Studie verbringen durchschnittlich einen Tag weniger auf der Intensivstation. Dieser Effekt resultiert jedoch aus einer größeren Streuung in den anderen beiden Gruppen und ist deshalb nicht signifikant. Auch in der PSY-HEART-Studie zeigt sich ein nicht signifikanter Trend zu einem begünstigenden Einfluss der Interventionen auf die Dauer des Aufenthaltes auf der Intensivstation. Einen signifikanten Effekt dagegen erzielten White et al. (2018). Die Autorinnen und Autoren führten eine familienunterstützte Intervention für Intensiv-Patienten und deren Angehörigen durch. Dabei wurde eine kognitiv-emotionale Entscheidungsfindung vermittelt, Gesundheits- und Krankenpflegerinnen wurden speziell in ihren Kommunikationsfähigkeiten geschult und die Familien intensiv mit einbezogen. Patientinnen und Patienten der Interventionsgruppe waren signifikant kürzer auf der Intensivstation als die der Kontrollgruppe. Auch in der bereits vorgestellten Studie von Guo et al. (2012) konnte

durch eine präoperative Aufklärungsintervention der Aufenthalt auf der Intensivstation verkürzt werden. Die Dauer des postoperativen Krankenhausaufenthaltes war laut Verfasseraangaben jedoch nicht signifikant verändert.

Ein möglicher Effekt unserer multimodalen Interventionen könnte durch eine Verbesserung der zirkadianen Rhythmik entstehen. Eine Störung der Rhythmik und die hieraus resultierenden Folgen können zu einem längeren Aufenthalt auf der Intensivstation führen (Ely et al. 2001). Der Effekt von Augenmasken und Ohrenstöpseln wurde nicht nur für den gesamten Aufenthalt, sondern auch für einen kürzeren Aufenthalt auf der Intensivstation getestet (Hu et al. 2015). Ein signifikanter Zusammenhang konnte jedoch nicht gefunden werden.

Eine einheitliche Bestätigung für den Effekt von psychologischen und multimodalen Interventionen auf die Hospitalisierungszeit und die Zeit auf der Intensivstation lässt sich aus den vorgestellten Studien nicht ableiten. Dennoch finden sich Hinweise, die auf einen vielversprechenden Ansatz hindeuten. Daher sollte der Einfluss psychologischer und multimodaler Interventionen in Studien mit größeren Stichproben weiter untersucht werden.

Zusammenfassend erwiesen sich unsere Interventionen als machbar und wurden von den Patientinnen und Patienten positiv aufgenommen. Zudem konnten wir einen begünstigenden Einfluss der psychologischen und multimodalen Interventionen auf die Dauer des Krankenhausaufenthaltes beobachten und einen tendenziell geringeren postoperativen Anstieg von Interleukin-6 in der Interventionsgruppe B mit kombinierten psychologischen und multimodalen Interventionen.

Bei möglichen Schlussfolgerungen sollten einige Limitierungen berücksichtigt werden. Die Wirksamkeit und Effektivität der Interventionen können aufgrund der Ungenauigkeit der kleinen Stichprobe ($n = 88$) nur begrenzt bewertet werden. Eine Verblindung fand nicht statt. Den Teilnehmenden und dem Studienteam war bekannt, welche Behandlung die Patienten erhielten. Zudem wurde der Vergleich erschwert, da bei einigen Patienten zusätzlich zu dem Bypass noch eine Herzklappen-Operation durchgeführt wurde. Auch die Verwendung unterschiedlicher Operationstechniken, mit oder ohne kardiopulmonalen Bypass, können die Ergebnisse verändern. Eine weitere Limitation stellen die unterschiedlichen Komorbiditäten der Patientinnen und Patienten dar sowie die Einnahme von verschiedenen Medikamenten. Außerdem war in der Kontrollgruppe die Anzahl von Patientinnen und Patienten, die an Dyspnoe litten, signifikant höher.

Auch hinsichtlich der Fragebögen gibt es Limitationen, denen an dieser Stelle nochmal Beachtung geschenkt werden sollte. Teils füllten die Patientinnen und Patienten die Fragebögen selbst aus, teils wurden sie von dem Studienteam (telefonisch) befragt. Wenn die Patienten die Bögen selbst ausfüllten, wurden zum Teil einige Fragen nicht beantwortet und es ist ebenfalls nicht auszuschließen, dass einige Fragen nicht richtig verstanden und beantwortet wurden. Zudem werden für die HADS in der Literatur unterschiedliche Cutoff-Werte verwendet, welche die Prävalenzen beeinflussen können. Aufgrund der COVID-

19-Pandemie konnten zudem nicht alle Patienten zu einem Follow-up-Termin nach sechs Monaten eingeladen werden, sodass die Befragung teilweise telefonisch erfolgen musste. Aus dem gleichen Grund konnten wir bei 24 Patientinnen und Patienten keine Blutentnahme zum Nachbeobachtungszeitpunkt durchführen. Darüber hinaus ist die Vergleichbarkeit zu anderen Studien eingeschränkt, da die psychologischen Interventionen anderer Studien im Vergleich zu unserer Studie teils einen anderen Fokus legten und oft über einen deutlich längeren Zeitraum angewandt wurden. Die Studienlage zur Lichttherapie und anderen multimodalen Interventionen für Bypass-Patientinnen und -Patienten ist zudem sehr gering, sodass wenig Vergleichswerte vorliegen.

5 Zusammenfassung

Die Prävalenzen von Ängsten und Depressionen im Rahmen einer Koronararterienbypass-Operation sind bekanntermaßen hoch und können lange nach dem Eingriff weiterbestehen. Dieser Zusammenhang wurde in früheren Studien bereits als Ansatzpunkt für psychologische Interventionen genutzt. Dabei werden die Ergebnisse dieser Studien kontrovers diskutiert. Darüber hinaus konnte zur Reduktion von depressiver Symptomatik bei psychiatrischen Patientinnen und Patienten bereits die Therapie mit hellem Licht erfolgreich angewandt werden, wobei die Studienlage für Patientinnen und Patienten mit einer Bypass-Operation noch unzureichend ist.

Ziel dieser prospektiven, dreiarmligen, randomisiert-kontrollierten, monozentrischen Pilotstudie war es, die Machbarkeit, Akzeptanz und Effektivität psychologischer und multimodaler Interventionen bei Patientinnen und Patienten im Rahmen einer Bypass-Operation zu untersuchen. Insgesamt wurden 88 Teilnehmende randomisiert und einer Interventionsgruppe mit psychologischen Interventionen, einer Interventionsgruppe mit kombiniert psychologischen und multimodalen Interventionen oder einer Kontrollgruppe mit Standardbehandlung zugeteilt. Die psychologischen Interventionen waren an das Protokoll der PSY-HEART-Studie angelehnt und legten den Fokus insbesondere auf die Modulation der Patientenerwartung. Die multimodalen Interventionen umfassten Lichttherapie, Musiktherapie, Augenmasken, Geräuschreduktion und, falls gewünscht, eine Virtual-Reality-Intervention. Dabei prüften wir die überdauernden Effekte der Interventionen auf den Verlauf von Ängsten und Depressionen, dem allgemeinen Gesundheitszustand, Angina pectoris und den Serumkonzentrationen von Interleukin-6, Interleukin-8 und Tumornekrosefaktor- α . Die Effekte der Interventionen während des stationären Aufenthaltes evaluieren wir durch VAS-Skalen in den Dimensionen Stress, Schmerz, Schlaf und Lärm sowie der Dauer des Krankenhausaufenthaltes.

Postoperativ zeigte sich ein Anstieg der Depressionsscores ($p < 0,01$) und der Interleukin-6 Konzentration ($p < 0,01$), wobei dieser in der Interventionsgruppe B tendenziell geringer war ($p = 0,1$). Das Vermeidungsverhalten sowie Stress, Schmerz, Schlaf und Lärm nahmen postoperativ ab ($p < 0,01$). Der durchschnittliche Krankenhausaufenthalt war bei Patientinnen und Patienten der beiden Interventionsgruppen kürzer als in der Kontrollgruppe (IA: $9,8 \pm 2,8$ Tage, IB: $9,3 \pm 2,3$ Tage, KG: $12,5 \pm 6,9$ Tage). Nach sechs Monaten waren Depressionsscores und die Interleukin-6-Konzentration wieder auf das präoperative Ausgangsniveau gefallen. Die Konzentrationen von Interleukin-8 und Tumornekrosefaktor- α waren signifikant niedriger im Vergleich zu der präoperativen Ausgangskonzentration ($p < 0,01$). Zudem sanken die Angstwerte ($p = 0,01$) und die Patientinnen und Patienten berichteten von einem besseren allgemeinen Gesundheitszustand ($p < 0,01$) und einer geringeren Belastung durch Angina pectoris ($p < 0,01$).

Wir konnten die Machbarkeit und Akzeptanz der psychologischen Interventionen zeigen, ebenso wie einen möglichen positiven Effekt der Interventionen auf die Länge des Krankenhausaufenthaltes und den postoperativen Anstieg von Interleukin-6. In zukünftigen Studien mit größeren Stichprobenzahlen sollte dieser vielversprechende Ansatz einer Kombination aus psychologischen und multimodalen Interventionen weiterverfolgt werden. Auch ein präoperatives Screening auf Angst und Depression und der Einschluss von Patientinnen und Patienten mit bereits präoperativ erhöhten Werten könnten den Effekt der Interventionen verstärken.

6 Literaturverzeichnis

- AbuRuz ME (2019): Pre-operative depression predicted longer hospital length of stay among patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *Risk Manag Healthc Policy* 12, 75–83
- AbuRuz ME, Al-Dweik G, Al-Akash HY (2019): Checking the moderating effect of perceived control on the relationship between anxiety and postoperative hospital length of stay among coronary artery bypass graft patients. *Int J Gen Med* 12, 79–85
- Açikel MET (2019): Evaluation of Depression and Anxiety in Coronary Artery Bypass Surgery Patients: A Prospective Clinical Study. *Braz J Cardiovasc Surg* 34, 389–395
- Al-Karawi D, Jubair L (2016): Bright light therapy for nonseasonal depression: Meta-analysis of clinical trials. *J Affect Disord* 198, 64–71
- Alshakhs F, Alharthi H, Aslam N, Khan IU, Elasheri M (2020): Predicting Postoperative Length of Stay for Isolated Coronary Artery Bypass Graft Patients Using Machine Learning. *Int J Gen Med* 13, 751–762
- Aubrecht TG, Weil ZM, Magalang UJ, Nelson RJ (2013): Dim light at night interacts with intermittent hypoxia to alter cognitive and affective responses. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 305, R78-86
- Auer CJ, Laferton JAC, Shedden-Mora MC, Salzmann S, Moosdorf R, Rief W (2017): Optimizing preoperative expectations leads to a shorter length of hospital stay in CABG patients: Further results of the randomized controlled PSY-HEART trial. *J Psychosom Res* 97, 82–89
- Azimian J, Assar O, Javadi A, Froughi Z (2019): Effect of Using Eye Masks and Earplugs on the Risk of Post-traumatic Stress Disorder Development in Patients Admitted to Cardiac Surgery Intensive Care Units. *Indian J Crit Care Med* 23, 31–34
- Bachiocco V, Morselli AM, Carli G (1993): Self-control expectancy and postsurgical pain: relationships to previous pain, behavior in past pain, familial pain tolerance models, and personality. *J Pain Symptom Manage* 8, 205–214
- Baggiolini M, Clark-Lewis I (1992): Interleukin-8, a chemotactic and inflammatory cytokine. *FEBS Lett* 307, 97–101
- Barefoot JC, Brummett BH, Williams RB, Siegler IC, Helms MJ, Boyle SH, Clapp-Channing NE, Mark DB (2011): Recovery expectations and long-term prognosis of patients with coronary heart disease. *Arch Intern Med* 171, 929–935
- Bauer A, Kortzen I, Juchem G, Kiesewetter I, Kilger E, Heyn J (2021): EuroScore and IL-6 predict the course in ICU after cardiac surgery. *Eur J Med Res* 26, 29
- Bauer BA, Cutshall SA, Anderson PG, Prinsen SK, Wentworth LJ, Olney TJ, Messner PK, Brekke KM, Li Z, Sundt TM, et al. (2011): Effect of the combination of music and nature sounds on pain and anxiety in cardiac surgical patients: a randomized study. *Altern Ther Health Med* 17, 16–23
- Bauer J, Hohagen F, Ebert T, Timmer J, Ganter U, Krieger S, Lis S, Postler E, Voderholzer U, Berger M (1994): Interleukin-6 serum levels in healthy persons correspond to the sleep-wake cycle. *Clin Investig* 72, 315

- Baxendale S, O'Sullivan J, Heaney D (2013): Bright light therapy for symptoms of anxiety and depression in focal epilepsy: randomised controlled trial. *Br J Psychiatry* 202, 352–356
- Berglund B, Lindvall T, Schwela DH (2000): New Who Guidelines for Community Noise. *Noise & Vibration Worldwide* 31, 24–29
- Bergmann P, Huber S, Mächler H, Liebl E, Hinghofer-Szalkay H, Rehak P, Rigler B (2001): The influence of medical information on the perioperative course of stress in cardiac surgery patients. *Anesth Analg* 93, 1093–1099
- Bilbo SD, Drazen DL, Quan N, He L, Nelson RJ (2002): Short day lengths attenuate the symptoms of infection in Siberian hamsters. *Proc Biol Sci* 269, 447–454
- Bjelland I, Dahl AA, Haug TT, Neckelmann D (2002): The validity of the Hospital Anxiety and Depression Scale. An updated literature review. *J Psychosom Res* 52, 69–77
- Blumenthal JA, Lett HS, Babyak MA, White W, Smith PK, Mark DB, Jones R, Mathew JP, Newman MF, NORG Investigators (2003): Depression as a risk factor for mortality after coronary artery bypass surgery. *Lancet* 362, 604–609
- Bower JE, Crosswell AD, Stanton AL, Crespi CM, Winston D, Arevalo J, Ma J, Cole SW, Ganz PA (2015): Mindfulness meditation for younger breast cancer survivors: A randomized controlled trial. *Cancer* 121, 1231–1240
- Boyacioglu N, Ozkan S (2020): The Effect of Noise in the Intensive Care Unit on the Oxidative Stress Response in Rats. *Biol Res Nurs* 22, 397–402
- Bradt J, Dileo C, Potvin N (2013): Music for stress and anxiety reduction in coronary heart disease patients. *Cochrane Database Syst Rev* CD006577
- Brånén L, Hovgaard L, Nitulescu M, Bengtsson E, Nilsson J, Jovinge S (2004): Inhibition of tumor necrosis factor-alpha reduces atherosclerosis in apolipoprotein E knockout mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 24, 2137–2142
- Broadbent E, Petrie KJ, Alley PG, Booth RJ (2003): Psychological stress impairs early wound repair following surgery. *Psychosom Med* 65, 865–869
- Brocca A, Virzi GM, de Cal M, Giavarina D, Carta M, Ronco C (2017): Elevated Levels of Procalcitonin and Interleukin-6 are Linked with Postoperative Complications in Cardiac Surgery. *Scand J Surg* 106, 318–324
- Burg MM, Benedetto MC, Rosenberg R, Soufer R (2003): Presurgical depression predicts medical morbidity 6 months after coronary artery bypass graft surgery. *Psychosom Med* 65, 111–118
- Burrai F, Sanna GD, Moccia E, Morlando F, Cosentino ER, Bui V, Micheluzzi V, Borghi C, Parodi G (2020): Beneficial Effects of Listening to Classical Music in Patients With Heart Failure: A Randomized Controlled Trial. *J Card Fail* 26, 541–549
- Byers JF, Smyth KA (1997): Effect of a music intervention on noise annoyance, heart rate, and blood pressure in cardiac surgery patients. *Am J Crit Care* 6, 183–191
- Canellas F, Mestre L, Belber M, Frontera G, Rey MA, Rial R (2016): Increased daylight availability reduces length of hospitalisation in depressive patients. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 266, 277–280

- Caruana N, McKinley S, Elliott R, Gholizadeh L (2018): Sleep Quality During and After Cardiothoracic Intensive Care and Psychological Health During Recovery. *J Cardiovasc Nurs* 33, E40–E49
- Celano CM, Millstein RA, Bedoya CA, Healy BC, Roest AM, Huffman JC (2015): Association between anxiety and mortality in patients with coronary artery disease: A meta-analysis. *Am Heart J* 170, 1105–1115
- Chang Z, Guo AQ, Zhou AX, Sun TW, Ma L, Gardiner FW, Wang LX (2020): Nurse-led psychological intervention reduces anxiety symptoms and improves quality of life following percutaneous coronary intervention for stable coronary artery disease. *Aust J Rural Health* 28, 124–131
- Choudhury M, Gupta A, Hote MP, Kapoor PM, Khanna S, Kalaivani MV, Kiran U (2017): Does sleep quality affects the immediate clinical outcome in patients undergoing coronary artery bypass grafting: A clinico-biochemical correlation. *Ann Card Anaesth* 20, 193–199
- Clementi A, Brocca A, Virzi GM, de Cal M, Giavarina D, Carta M, Muciño-Bermejo MJ, Hinna Danesi T, Salvador L, Ronco C (2017): Procalcitonin and Interleukin-6 Levels: Are They Useful Biomarkers in Cardiac Surgery Patients? *Blood Purif* 43, 290–297
- Cohen L, Parker PA, Vence L, Savary C, Kentor D, Pettaway C, Babaian R, Pisters L, Miles B, Wei Q, et al. (2011): Presurgical stress management improves postoperative immune function in men with prostate cancer undergoing radical prostatectomy. *Psychosom Med* 73, 218–225
- Collop NA, Salas RE, Delayo M, Gamaldo C (2008): Normal sleep and circadian processes. *Crit Care Clin* 24, 449–460
- Correa-Rodríguez M, Abu Ejheisheh M, Suleiman-Martos N, Membrive-Jiménez MJ, Velando-Soriano A, Schmidt-RioValle J, Gómez-Urquiza JL (2020): Prevalence of Depression in Coronary Artery Bypass Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med* 9, 909
- Creswell JD, Irwin MR, Burklund LJ, Lieberman MD, Arevalo JMG, Ma J, Breen EC, Cole SW (2012): Mindfulness-Based Stress Reduction Training Reduces Loneliness and Pro-Inflammatory Gene Expression in Older Adults: A Small Randomized Controlled Trial. *Brain Behav Immun* 26, 1095–1101
- Crössmann A, Schulz SM, Kühlkamp V, Ritter O, Neuser H, Schumacher B, Bauer W, Pauli P (2010): A randomized controlled trial of secondary prevention of anxiety and distress in a German sample of patients with an implantable cardioverter defibrillator. *Psychosom Med* 72, 434–441
- Cserép Z, Losonczi E, Tóth R, Tóth A, Juhász B, Balog P, Vargha P, Gál J, Contrada RJ, Falger PRJ, Székely A (2014): Self-rated health is associated with the length of stay at the intensive care unit and hospital following cardiac surgery. *BMC Cardiovasc Disord* 14, 171
- Dai WS, Huang ST, Xu N, Chen Q, Cao H (2020): The effect of music therapy on pain, anxiety and depression in patients after coronary artery bypass grafting. *J Cardiothorac Surg* 15, 81
- Danielson SJ, Rappaport CA, Loher MK, Gehlbach BK (2018): Looking for light in the din: an examination of the circadian-disrupting properties of a medical ICU. *Intensive Crit Care Nurs* 46, 57–63
- Dao TK, Youssef NA, Armsworth M, Wear E, Papatheopoulos KN, Gopaldas R (2011): Randomized controlled trial of brief cognitive behavioral intervention for depression and anxiety

- symptoms preoperatively in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 142, e109-115
- Darbyshire JL, Young JD (2013): An investigation of sound levels on intensive care units with reference to the WHO guidelines. *Crit Care* 17, R187
- De Brouwer SJM, van Middendorp H, Kraaimaat FW, Radstake TRDJ, Joosten I, Donders ART, Eijssbouts A, Spillekom-van Koulil S, van Riel PLCM, Evers AWM (2013): Immune responses to stress after stress management training in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 15, R200
- De Jong PR, Schadenberg AWL, van den Broek T, Beekman JM, van Wijk F, Coffers PJ, Prakken BJ, Jansen NJG (2012): STAT3 regulates monocyte TNF-alpha production in systemic inflammation caused by cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *PLoS One* 7, e35070
- De Smedt D, Clays E, Annemans L, Pardaens S, Kotseva K, De Bacquer D (2015): Self-reported health status in coronary heart disease patients: a comparison with the general population. *Eur J Cardiovasc Nurs* 14, 117–125
- Demoule A, Carreira S, Lavault S, Pallanca O, Morawiec E, Mayaux J, Arnulf I, Similowski T (2017): Impact of earplugs and eye mask on sleep in critically ill patients: a prospective randomized study. *Crit Care* 21, 284
- Deutsche Herzstiftung e.V. (2020): Deutscher Herzbericht 2019: Sektorenübergreifende Versorgungsanalyse zur Kardiologie, Herzchirurgie und Kinderherzmedizin in Deutschland https://www.herzstiftung.de/system/files/2020-11/DHB19_Herzbericht_2019.pdf; abgerufen am 07.06.2021.
- Devlin NJ, Brooks R (2017): EQ-5D and the EuroQol Group: Past, Present and Future. *Appl Health Econ Health Policy* 15, 127–137
- Dewan K, Benloucif S, Reid K, Wolfe LF, Zee PC (2011): Light-induced changes of the circadian clock of humans: increasing duration is more effective than increasing light intensity. *Sleep* 34, 593–599
- Dorsch F, Wirtz MA, Strohmer J (Hrsg.): Dorsch - Lexikon der Psychologie. 18., überarbeitete Auflage; Hogrefe, Bern 2017
- Dowlati Y, Herrmann N, Swardfager W, Liu H, Sham L, Reim EK, Lanctôt KL (2010): A meta-analysis of cytokines in major depression. *Biol Psychiatry* 67, 446–457
- Edéll-Gustafsson UM, Hetta JE (1999): Anxiety, depression and sleep in male patients undergoing coronary artery bypass surgery. *Scand J Caring Sci* 13, 137–143
- Eifert GH, Thompson RN, Zvolensky MJ, Edwards K, Frazer NL, Haddad JW, Davig J (2000): The cardiac anxiety questionnaire: development and preliminary validity. *Behav Res Ther* 38, 1039–1053
- Eisenberg MJ, Habib B, Alcaraz M, Thombs BD, Filion KB (2020): Bright light therapy for depressive symptoms in hospitalized cardiac patients: A randomized controlled pilot trial. *PLoS One* 15, e0230839
- Ely EW, Gautam S, Margolin R, Francis J, May L, Speroff T, Truman B, Dittus R, Bernard R, Inouye SK (2001): The impact of delirium in the intensive care unit on hospital length of stay. *Intensive Care Med* 27, 1892–1900

- Engwall M, Fridh I, Johansson L, Bergbom I, Lindahl B (2015): Lighting, sleep and circadian rhythm: An intervention study in the intensive care unit. *Intensive Crit Care Nurs* 31, 325–335
- Eremin O, Walker MB, Simpson E, Heys SD, Ah-See AK, Hutcheon AW, Ogston KN, Sarkar TK, Segar A, Walker LG (2009): Immuno-modulatory effects of relaxation training and guided imagery in women with locally advanced breast cancer undergoing multimodality therapy: a randomised controlled trial. *Breast* 18, 17–25
- Esmacili R, Jannati Y, Ghafari R, Charati J, Jelodar H (2015): A clinical trial comparing the effect of peer education and orientation program on the anxiety levels of pre-CABG surgery patients. *J Med Life* 8, 66–71
- EuroQol Group (1990): EuroQol--a new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health Policy* 16, 199–208
- Even C, Schröder CM, Friedman S, Rouillon F (2008): Efficacy of light therapy in nonseasonal depression: a systematic review. *J Affect Disord* 108, 11–23
- Fan EP, Abbott SM, Reid KJ, Zee PC, Maas MB (2017): Abnormal environmental light exposure in the intensive care environment. *J Crit Care* 40, 11–14
- Fan N, Luo Y, Ou Y, He H (2017): Altered serum levels of TNF- α , IL-6, and IL-18 in depressive disorder patients. *Hum Psychopharmacol* 32, e2588
- Fang H, Tu S, Sheng J, Shao A (2019): Depression in sleep disturbance: A review on a bidirectional relationship, mechanisms and treatment. *J Cell Mol Med* 23, 2324–2332
- Farahani MA, Ghaffari F, Norouzinezhad F, Orak RJ (2016): The Effect of Utilizing Organizational Culture Improvement Model of Patient Education on Coronary Artery Bypass Graft Patients' Anxiety and Satisfaction: Theory Testing. *Electron Physician* 8, 3272–3278
- Fatkhullina AR, Peshkova IO, Koltsova EK (2016): The Role of Cytokines in the Development of Atherosclerosis. *Biochemistry (Mosc)* 81, 1358–1370
- Fredericks S, Ibrahim S, Puri R (2009): Coronary artery bypass graft surgery patient education: a systematic review. *Prog Cardiovasc Nurs* 24, 162–168
- Freedland KE, Skala JA, Carney RM, Rubin EH, Lustman PJ, Dávila-Román VG, Steinmeyer BC, Hogue CW (2009): Treatment of depression after coronary artery bypass surgery: a randomized controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 66, 387–396
- Fu VX, Oomens P, Klimek M, Verhofstad MHJ, Jeekel J (2020): The Effect of Perioperative Music on Medication Requirement and Hospital Length of Stay. *Ann Surg* 272, 961–972
- Furze G, Dumville JC, Miles JNV, Irvine K, Thompson DR, Lewin RJP (2009): "Prehabilitation" prior to CABG surgery improves physical functioning and depression. *Int J Cardiol* 132, 51–58
- Gasz B, Benkő L, Jancsó G, Lantos J, Szántó Z, Alotti N, Röth E (2004): Comparison of inflammatory response following coronary revascularization with or without cardiopulmonary bypass. *Exp Clin Cardiol* 9, 26–30
- Gaudriot B, Uhel F, Gregoire M, Gacouin A, Biedermann S, Roisne A, Flecher E, Le Tulzo Y, Tarte K, Tadié J-M (2015): Immune Dysfunction After Cardiac Surgery with Cardiopulmonary Bypass: Beneficial Effects of Maintaining Mechanical Ventilation. *Shock* 44, 228–233

- Gerszten RE, Garcia-Zepeda EA, Lim YC, Yoshida M, Ding HA, Gimbrone MA, Luster AD, Lusinskas FW, Rosenzweig A (1999): MCP-1 and IL-8 trigger firm adhesion of monocytes to vascular endothelium under flow conditions. *Nature* 398, 718–723
- Ghavami H, Safarzadeh F, Asl RGA (2018): Effect of self-care interventions on sleep quality in post-coronary artery bypass grafting patients: A single-center, randomized-controlled study. *Türk Gogus Kalp Damar Cerrahisi Derg* 26, 550–556
- Giménez MC, Geerdinck LM, Versteylem M, Leffers P, Meekes GJBM, Herremans H, de Ruyter B, Bikker JW, Kuijpers PMJC, Schlangen LJM (2017): Patient room lighting influences on sleep, appraisal and mood in hospitalized people. *J Sleep Res* 26, 236–246
- Goldsmith D, Rapaport M, Miller B (2016): A meta-analysis of blood cytokine network alterations in psychiatric patients: comparisons between schizophrenia, bipolar disorder and depression. *Mol Psychiatry* 21, 1696–1709
- Göbwald A, Schienkiewitz A, Nowossadeck E, Busch MA (2013): Prävalenz von Herzinfarkt und koronarer Herzkrankheit bei Erwachsenen im Alter von 40 bis 79 Jahren in Deutschland: Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). *Bundesgesundheitsbl* 56, 650–655
- Goyal TM, Idler EL, Krause TJ, Contrada RJ (2005): Quality of life following cardiac surgery: impact of the severity and course of depressive symptoms. *Psychosom Med* 67, 759–765
- Gravely-Witte S, De Gucht V, Heiser W, Grace SL, Van Elderen T (2007): The impact of angina and cardiac history on health-related quality of life and depression in coronary heart disease patients. *Chronic Illn* 3, 66–76
- Greszta E, Siemińska MJ (2008): Relationship of preoperative anxiety-state and anxiety-trait in patients qualified for coronary artery bypass graft surgery to the perception of postoperative pain and other pain complaints. *Ann Acad Med Stetin* 54, 157–163
- Guo P, East L, Arthur A (2012): A preoperative education intervention to reduce anxiety and improve recovery among Chinese cardiac patients: A randomized controlled trial. *Int J Nurs Stud* 49, 129–137
- Halpin LS, Barnett SD (2005): Preoperative state of mind among patients undergoing CABG: effect on length of stay and postoperative complications. *J Nurs Care Qual* 20, 73–80
- Heidari S, Babaii A, Abbasinia M, Shamali M, Abbasi M, Rezaei M (2015): The Effect of Music on Anxiety and Cardiovascular Indices in Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Graft: A Randomized Controlled Trial. *Nurs Midwifery Stud* 4, e31157
- Heno Pérez M, López Medina DC, Lemos Hoyos M, Ríos Zapata P (2020): Depression and the risk of adverse outcomes at 5 years in patients with coronary heart disease. *Heliyon* 6, e05425
- Herrmann C, Buss U, Snaith R: HADS-D Hospital Anxiety and Depression Scale - Deutsche Version. Ein Fragebogen zur Erfassung von Angst und Depressivität in der somatischen Medizin. Hans Huber, Bern 1995
- Hodge DR, Hurt EM, Farrar WL (2005): The role of IL-6 and STAT3 in inflammation and cancer. *Eur J Cancer* 41, 2502–2512
- Höfer S, Benzer W, Schüssler G, von Steinbüchel N, Oldridge NB (2003): Health-related quality of life in patients with coronary artery disease treated for angina: validity and reliability of German translations of two specific questionnaires. *Quality of Life Research* 12, 199–212

- Hohls JK, Beer K, Arolt V, Haverkamp W, Kuhlmann SL, Martus P, Waltenberger J, Rieckmann N, Müller-Nordhorn J, Ströhle A (2020): Association between heart-focused anxiety, depressive symptoms, health behaviors and healthcare utilization in patients with coronary heart disease. *J Psychosom Res* 131, 109958
- Howren MB, Lamkin DM, Suls J (2009): Associations of depression with C-reactive protein, IL-1, and IL-6: a meta-analysis. *Psychosom Med* 71, 171–186
- Hoyer J, Helbig-Lang S, Margraf J (Hrsg.): Diagnostik der Angststörungen (Kompendien psychologische Diagnostik 8). 1. Auflage; Hogrefe, Göttingen 2005
- Hoyer J, Eifert GH, Einsle F, Zimmermann K, Krauss S, Knaut M, Matschke K, Köllner V (2008): Heart-focused anxiety before and after cardiac surgery. *J Psychosom Res* 64, 291–297
- Høystad OM (Hrsg.): Kulturgeschichte des Herzens: von der Antike bis zur Gegenwart. 1. Auflage; Böhlau Verlag, Köln 2006
- Hsu S, Ko W, Liao W, Huang S, Chen R, Li C, Hwang S (2010): Associations of exposure to noise with physiological and psychological outcomes among post-cardiac surgery patients in ICUs. *Clinics (Sao Paulo)* 65, 985–989
- Hu R, Jiang X, Zeng Y, Chen X, Zhang Y (2010): Effects of earplugs and eye masks on nocturnal sleep, melatonin and cortisol in a simulated intensive care unit environment. *Crit Care* 14, R66
- Hu R, Jiang X, Hegadoren KM, Zhang Y (2015): Effects of earplugs and eye masks combined with relaxing music on sleep, melatonin and cortisol levels in ICU patients: a randomized controlled trial. *Crit Care* 19, 115
- Huang H, Zheng B, Jiang L, Lin Z, Zhang G, Shen L, Xi X (2015): Effect of oral melatonin and wearing earplugs and eye masks on nocturnal sleep in healthy subjects in a simulated intensive care unit environment: which might be a more promising strategy for ICU sleep deprivation? *Crit Care* 19, 124
- Jin L, Pan R, Huang L, Zhang H, Jiang M, Zhao H (2020): Family nursing with the assistance of network improves clinical outcome and life quality in patients underwent coronary artery bypass grafting: A consolidated standards of reporting trials-compliant randomized controlled trial. *Medicine (Baltimore)* 99, e23488
- Johansson A, Adamson A, Ejdebäck J, Edéll-Gustafsson U (2014): Evaluation of an individualised programme to promote self-care in sleep-activity in patients with coronary artery disease -- a randomised intervention study. *J Clin Nurs* 23, 2822–2834
- Jolicœur EM, Dunning A, Castelvechio S, Dabrowski R, Waclawiw MA, Petrie MC, Stewart R, Jhund PS, Desvigne-Nickens P, Panza JA, et al. (2015): Angina Does Not Identify Patients With Coronary Disease, Heart Failure, and a Reduced Left Ventricular Ejection Fraction Who Have Greater Prognostic Benefit From Surgical Revascularization: Insights From the STICH Trial. *J Am Coll Cardiol* 66, 2092–2100
- Jongman RM, Zijlstra JG, Kok WF, van Harten AE, Mariani MA, Moser J, Struys MMRF, Absalom AR, Molema G, Scheeren TWL, van Meurs M (2014): Off-pump CABG surgery reduces systemic inflammation compared with on-pump surgery but does not change systemic endothelial responses: a prospective randomized study. *Shock* 42, 121–128
- Juergens MC, Seekatz B, Moosdorf RG, Petrie KJ, Rief W (2010): Illness beliefs before cardiac surgery predict disability, quality of life, and depression 3 months later. *J Psychosom Res* 68, 553–560

- Kakar E, Billar RJ, van Rosmalen J, Klimek M, Takkenberg JJM, Jeekel J (2021): Music intervention to relieve anxiety and pain in adults undergoing cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis. *Open Heart* 8, e001474
- Kapadia S, Lee J, Torre-Amione G, Birdsall HH, Ma TS, Mann DL (1995): Tumor necrosis factor-alpha gene and protein expression in adult feline myocardium after endotoxin administration. *J Clin Invest* 96, 1042–1052
- Kapadopoulos T, Angelopoulos E, Vasileiadis I, Nanas S, Kotanidou A, Karabinis A, Marathias K, Routsis C (2017): Determinants of prolonged intensive care unit stay in patients after cardiac surgery: a prospective observational study. *J Thorac Dis* 9, 70–79
- Kappetein AP, Dawkins KD, Mohr FW, Morice MC, Mack MJ, Russell ME, Pomar J, Serruys PW (2006): Current percutaneous coronary intervention and coronary artery bypass grafting practices for three-vessel and left main coronary artery disease. Insights from the SYNTAX run-in phase. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* 29, 486–491
- Karlsson I, Berglin E, Pettersson G, Larsson PA (1999): Predictors of chest pain after coronary artery bypass grafting. *Scand Cardiovasc J* 33, 289–294
- Kenne Sarenmalm E, Mårtensson LB, Andersson BA, Karlsson P, Bergh I (2017): Mindfulness and its efficacy for psychological and biological responses in women with breast cancer. *Cancer Med* 6, 1108–1122
- Khandaker GM, Zuber V, Rees JMB, Carvalho L, Mason AM, Foley CN, Gkatzionis A, Jones PB, Burgess S (2020): Shared mechanisms between coronary heart disease and depression: findings from a large UK general population-based cohort. *Mol Psychiatry* 25, 1477–1486
- Kirschbaum-Lesch I, Gest S, Legenbauer T, Holtmann M (2018): Feasibility and Efficacy of Bright Light Therapy in Depressed Adolescent Inpatients. *Z Kinder Jugendpsychiatr Psychother* 46, 423–429
- Klauber J, Geraedts M, Friedrich J, Wasem J (Hrsg.): *Krankenhaus-Report 2019: Das digitale Krankenhaus*. Springer, Berlin 2019
- Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, Prescott E, Storey RF, Deaton C, Cuisset T, et al. (2020): 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes/The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 41, 407–477
- Koelsch S, Boehlig A, Hohenadel M, Nitsche I, Bauer K, Sack U (2016): The impact of acute stress on hormones and cytokines, and how their recovery is affected by music-evoked positive mood. *Sci Rep* 6
- Koivula M, Tarkka MT, Tarkka M, Laippala P, Paunonen-Ilmonen M (2002): Fear and anxiety in patients at different time-points in the coronary artery bypass process. *Int J Nurs Stud* 39, 811–822
- Korbmacher B, Ulbrich S, Dalyanoglu H, Lichtenberg A, Schipke JD, Franz M, Schäfer R (2013): Perioperative and long-term development of anxiety and depression in CABG patients. *Thorac Cardiovasc Surg* 61, 676–681
- Krannich JHA, Weyers P, Lueger S, Herzog M, Bohrer T, Elert O (2007): Presence of depression and anxiety before and after coronary artery bypass graft surgery and their relationship to age. *BMC Psychiatry* 7, 47

- Kräuchi K, Wirz-Justice A (1994): Circadian rhythm of heat production, heart rate, and skin and core temperature under unmasking conditions in men. *Am J Physiol* 267, R819-829
- Lai VKW, Ho KM, Wong WT, Leung P, Gomersall CD, Underwood MJ, Joynt GM, Lee A (2021): Effect of preoperative education and ICU tour on patient and family satisfaction and anxiety in the intensive care unit after elective cardiac surgery: a randomised controlled trial. *BMJ Qual Saf* 30, 228–235
- Le Guen M, Nicolas-Robin A, Lebard C, Arnulf I, Langeron O (2014): Earplugs and eye masks vs routine care prevent sleep impairment in post-anaesthesia care unit: a randomized study. *Br J Anaesth* 112, 89–95
- Leal EN, Ribeiro JLP, Oliveira MM, Roquette J (2005): Psychosocial aspects associated with pain perception in individuals undergoing coronary surgery. *Rev Port Cardiol* 24, 1221–1231
- LeGates TA, Fernandez DC, Hattar S (2014): Light as a central modulator of circadian rhythms, sleep and affect. *Nat Rev Neurosci* 15, 443–454
- Lie I, Arnesen H, Sandvik L, Hamilton G, Bunch EH (2009): Health-related quality of life after coronary artery bypass grafting. The impact of a randomised controlled home-based intervention program. *Qual Life Res* 18, 201–207
- Liu Y, Ho RCM, Mak A (2012): Interleukin (IL)-6, tumour necrosis factor alpha (TNF- α) and soluble interleukin-2 receptors (sIL-2R) are elevated in patients with major depressive disorder: a meta-analysis and meta-regression. *J Affect Disord* 139, 230–239
- Liu Y, Wheaton AG, Croft JB, Xu F, Cunningham TJ, Greenlund KJ (2018): Relationship between sleep duration and self-reported health-related quality of life among US adults with or without major chronic diseases, 2014. *Sleep Health* 4, 265–272
- Locihová H, Axmann K, Padyšáková H, Fejfar J (2018): Effect of the use of earplugs and eye mask on the quality of sleep in intensive care patients: a systematic review. *J Sleep Res* 27, e12607
- Lotzke H, Brisby H, Gutke A, Hägg O, Jakobsson M, Smeets R, Lundberg M (2019): A Person-Centered Prehabilitation Program Based on Cognitive-Behavioral Physical Therapy for Patients Scheduled for Lumbar Fusion Surgery: A Randomized Controlled Trial. *Phys Ther* 99, 1069–1088
- Lundgren JG, Dahlström Ö, Andersson G, Jaarsma T, Kärner Köhler A, Johansson P (2016): The Effect of Guided Web-Based Cognitive Behavioral Therapy on Patients With Depressive Symptoms and Heart Failure: A Pilot Randomized Controlled Trial. *J Med Internet Res* 18, e194
- Machado LB, Negri EM, Bonafé WW, Santos LM, Sá Malbouisson LM, Carmona MJC (2011): Evaluation of cytokine levels and pulmonary function in patients undergoing coronary artery bypass graft. *Rev Bras Anesthesiol* 61, 275–285
- Mallik S, Krumholz HM, Lin ZQ, Kasl SV, Mattera JA, Roumains SA, Vaccarino V (2005): Patients with depressive symptoms have lower health status benefits after coronary artery bypass surgery. *Circulation* 111, 271–277
- Malynn S, Campos-Torres A, Moynagh P, Haase J (2013): The pro-inflammatory cytokine TNF- α regulates the activity and expression of the serotonin transporter (SERT) in astrocytes. *Neurochem Res* 38, 694–704

- Manning K, Rogers AH, Bakhshaie J, Viana AG, Lemaire C, Garza M, Ochoa-Perez M, Zvolensky MJ (2019): Heart-Focused Anxiety Among Latinxs in Primary Care: Relations to Anxiety, Depression, Pain, and Functional Impairment. *J Nerv Ment Dis* 207, 651–658
- Markou AL, Selten K, Krabbe PF, Noyez L (2011): Quality of life one year post myocardial revascularization and aortic valve replacement in patients aged 70 year or older. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 52, 601–607
- McLaughlin PA (2019): Development and Evaluation of Preoperative Teaching Materials for CABG/Valve Surgery Patients. *J Dr Nurs Pract* 12, 73–92
- Meng QH, Zhu S, Sohn N, Mycyk T, Shaw SA, Dalshaug G, Krahn J (2008): Release of cardiac biochemical and inflammatory markers in patients on cardiopulmonary bypass undergoing coronary artery bypass grafting. *J Card Surg* 23, 681–687
- Meyer T, Buss U, Herrmann-Lingen C (2010): Role of cardiac disease severity in the predictive value of anxiety for all-cause mortality. *Psychosom Med* 72, 9–15
- Michalsen A, Grossman P, Lehmann N, Knoblauch NTM, Paul A, Moebus S, Budde T, Dobos GJ (2005): Psychological and quality-of-life outcomes from a comprehensive stress reduction and lifestyle program in patients with coronary artery disease: results of a randomized trial. *Psychother Psychosom* 74, 344–352
- Mirhafez SR, Zarifian A, Ebrahimi M, Ali RFA, Avan A, Tajfard M, Mohebati M, Eslami S, Rahsepar AA, Rahimi HR, et al. (2015): Relationship between serum cytokine and growth factor concentrations and coronary artery disease. *Clin Biochem* 48, 575–580
- Mitchell JD, Grocott HP, Phillips-Bute B, Mathew JP, Newman MF, Bar-Yosef S (2007): Cytokine secretion after cardiac surgery and its relationship to postoperative fever. *Cytokine* 38, 37–42
- Mohamed-Ali V, Pinkney JH, Coppack SW (1998): Adipose tissue as an endocrine and paracrine organ. *Int J Obes Relat Metab Disord* 22, 1145–1158
- Monje FJ, Cabatic M, Divisch I, Kim EJ, Herkner KR, Binder BR, Pollak DD (2011): Constant Darkness Induces IL-6-Dependent Depression-Like Behavior through the NF- κ B Signaling Pathway. *J Neurosci* 31, 9075–9083
- Morgenthaler TI, Lee-Chiong T, Alessi C, Friedman L, Aurora RN, Boehlecke B, Brown T, Chesson AL, Kapur V, Maganti R, et al. (2007): Practice parameters for the clinical evaluation and treatment of circadian rhythm sleep disorders. An American Academy of Sleep Medicine report. *Sleep* 30, 1445–1459
- Morone NE, Weiner DK, Belnap BH, Hum B, Karp JF, Mazumdar S, Houck PR, He F, Rollman BL (2010): The Impact of Pain and Depression on Post-CABG Recovery. *Psychosom Med* 72, 620–625
- Morris CJ, Purvis TE, Hu K, Scheer FAJL (2016): Circadian misalignment increases cardiovascular disease risk factors in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A* 113, E1402-1411
- Moustafa A (2021): Chronic Exposure to Continuous Brightness or Darkness Modulates Immune Responses and Ameliorates the Antioxidant Enzyme System in Male Rats. *Front Vet Sci* 8, 621188
- Mullington JM, Haack M, Toth M, Serrador J, Meier-Ewert H (2009): Cardiovascular, Inflammatory and Metabolic Consequences of Sleep Deprivation. *Prog Cardiovasc Dis* 51, 294–302

- Muthukrishnan A, Muralidharan TR, Subash J, Lathamangeswari C (2020): Association of poor sleep quality with risk factors after coronary artery bypass graft surgery-A prospective cohort study. *J Vasc Nurs* 38, 83–92
- Nelson FV, Zimmerman L, Barnason S, Nieveen J, Schmaderer M (1998): The relationship and influence of anxiety on postoperative pain in the coronary artery bypass graft patient. *J Pain Symptom Manage* 15, 102–109
- Nesher N, Frolkis I, Vardi M, Sheinberg N, Bakir I, Caselman F, Pevni D, Ben-Gal Y, Sharony R, Bolotin G, et al. (2006): Higher levels of serum cytokines and myocardial tissue markers during on-pump versus off-pump coronary artery bypass surgery. *J Card Surg* 21, 395–402
- Neumann F, Byrne RA, Sibbing D, Kastrati A, Frey N, Doenst T, Gummert J, Zeiher AM, Falk V (2019): Kommentar zu den Leitlinien (2018) der ESC und EACTS zur Myokardrevaskularisation. *Kardiologie* 13, 181–192
- Neves A, Alves AJ, Ribeiro F, Gomes JL, Oliveira J (2009): The effect of cardiac rehabilitation with relaxation therapy on psychological, hemodynamic, and hospital admission outcome variables. *J Cardiopulm Rehabil Prev* 29, 304–309
- Ng A, Tam WW, Zhang MW, Ho CS, Husain SF, McIntyre RS, Ho RC (2018): IL-1 β , IL-6, TNF- α and CRP in Elderly Patients with Depression or Alzheimer's disease: Systematic Review and Meta-Analysis. *Sci Rep* 8, 12050
- Nickel S, Thiedemann B, von dem Knesebeck O (2010): The effects of integrated inpatient health care on patient satisfaction and health-related quality of life: Results of a survey among heart disease patients in Germany. *Health Policy* 28, 156–163
- Nikayin S, Rabiee A, Hashem MD, Huang M, Bienvenu OJ, Turnbull AE, Needham DM (2016): Anxiety Symptoms in Survivors of Critical Illness: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Gen Hosp Psychiatry* 43, 23–29
- Niknejad R, Mirmohammad-Sadeghi M, Akbari M, Ghadami A (2019): Effects of an orientation tour on preoperative anxiety in candidates for coronary artery bypass grafting: A randomized clinical trial. *ARYA Atheroscler* 15, 154–160
- Noyez L, Markou ALP, van Breugel FCF (2006): Quality of life one year after myocardial revascularization. Is preoperative quality of life important? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 5, 115–120
- Ohta H, Wada H, Niwa T, Kirii H, Iwamoto N, Fujii H, Saito K, Sekikawa K, Seishima M (2005): Disruption of tumor necrosis factor-alpha gene diminishes the development of atherosclerosis in ApoE-deficient mice. *Atherosclerosis* 180, 11–17
- Okada K, Kurita A, Takase B, Otsuka T, Kodani E, Kusama Y, Atarashi H, Mizuno K (2009): Effects of music therapy on autonomic nervous system activity, incidence of heart failure events, and plasma cytokine and catecholamine levels in elderly patients with cerebrovascular disease and dementia. *Int Heart J* 50, 95–110
- Okkonen E, Vanhanen H (2006): Family support, living alone, and subjective health of a patient in connection with a coronary artery bypass surgery. *Heart Lung* 35, 234–244
- Oldham MA, Lee HB, Desan PH (2016): Circadian Rhythm Disruption in the Critically Ill: An Opportunity for Improving Outcomes*. *Crit Care Med* 44, 207–217
- Osinaike BB, Okikiolu B, Olusesin O (2015): Prolonged intensive care unit stay after coronary artery bypass graft surgery: Role of perioperative factors. *Niger Postgrad Med J* 22, 213–216

- Oxlad M, Stubberfield J, Stuklis R, Edwards J, Wade TD (2006): Psychological risk factors for increased post-operative length of hospital stay following coronary artery bypass graft surgery. *J Behav Med* 29, 179–190
- O'Donnell ML, Creamer M, Holmes ACN, Ellen S, McFarlane AC, Judson R, Silove D, Bryant RA (2010): Posttraumatic Stress Disorder After Injury: Does Admission to Intensive Care Unit Increase Risk? *J Trauma* 69, 627–632
- Park JH, Tahk SJ, Bae SH, Son YJ (2013): Effects of a psychoeducational intervention for secondary prevention in Korean patients with coronary artery disease: a pilot study. *Int J Nurs Pract* 19, 295–305
- Park M, Kohlrausch A, de Bruijn W, de Jager P, Simons K (2014): Analysis of the soundscape in an intensive care unit based on the annotation of an audio recording. *J Acoust Soc Am* 135, 1875–1886
- Parolari A, Camera M, Alamanni F, Naliato M, Polvani GL, Agrifoglio M, Brambilla M, Biancardi C, Mussoni L, Biglioli P, Tremoli E (2007): Systemic inflammation after on-pump and off-pump coronary bypass surgery: a one-month follow-up. *Ann Thorac Surg* 84, 823–828
- Parthum A, Weinzierl A, Gräbel E, Koppert W (2006): Präoperative Schmerzschulung. *Schmerz* 20, 314–326
- Paszkiel S, Dobrakowski P, Łysiak A (2020): The Impact of Different Sounds on Stress Level in the Context of EEG, Cardiac Measures and Subjective Stress Level: A Pilot Study. *Brain Sci* 10, 728
- Pawlyk AC, Morrison AR, Ross RJ, Brennan FX (2008): Stress-Induced Changes in Sleep in Rodents: Models and Mechanisms. *Neurosci Biobehav Rev* 32, 99–117
- Penders TM, Stanciu CN, Schoemann AM, Ninan PT, Bloch R, Saeed SA (2016): Bright Light Therapy as Augmentation of Pharmacotherapy for Treatment of Depression: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Prim Care Companion CNS Disord* 18
- Perrotti A, Mariet A-S, Durst C, Monaco F, Vandel P, Monnet E, Chocron S (2016): Relationship between depression and health-related quality of life in patients undergoing coronary artery bypass grafting: a MOTIV-CABG substudy. *Qual Life Res* 25, 1433–1440
- Pisani MA, Friese RS, Gehlbach BK, Schwab RJ, Weinhouse GL, Jones SF (2015): Sleep in the Intensive Care Unit. *Am J Respir Crit Care Med* 191, 731–738
- Poole L, Kidd T, Leigh E, Ronaldson A, Jahangiri M, Steptoe A (2014a): Preoperative sleep complaints are associated with poor physical recovery in the months following cardiac surgery. *Ann Behav Med* 47, 347–357
- Poole L, Leigh E, Kidd T, Ronaldson A, Jahangiri M, Steptoe A (2014b): The combined association of depression and socioeconomic status with length of post-operative hospital stay following coronary artery bypass graft surgery: data from a prospective cohort study. *J Psychosom Res* 76, 34–40
- Prado-Olivares J, Chover-Sierra E (2019): Preoperative Anxiety in Patients Undergoing Cardiac Surgery. *Diseases* 7, 46
- Prendergast BJ, Kampf-Lassin A, Yee JR, Galang J, McMaster N, Kay LM (2007): Winter day lengths enhance T lymphocyte phenotypes, inhibit cytokine responses, and attenuate behavioral symptoms of infection in laboratory rats. *Brain Behav Immun* 21, 1096–1108

- Priegnitz J, Langheim E, Rademacher W, Schmitz C, Köllner V (2020): Effectiveness of Psycho-cardiological Care in Inpatient Rehabilitation: A Pilot Study. *Psychother Psychosom Med Psychol* 70, 190–196
- Pustjens T, Schoutens AM, Janssen L, Heesen WF (2018): Effect of dynamic light at the coronary care unit on the length of hospital stay and development of delirium: a retrospective cohort study. *J Geriatr Cardiol* 15, 567–573
- Racca V, Torri A, Grati P, Panzarino C, Marventano I, Saresella M, Castiglioni P (2020): Inflammatory Cytokines During Cardiac Rehabilitation After Heart Surgery and Their Association to Postoperative Atrial Fibrillation. *Sci Rep* 10, 8618
- Richards SH, Anderson L, Jenkinson CE, Whalley B, Rees K, Davies P, Bennett P, Liu Z, West R, Thompson DR, Taylor RS (2018): Psychological interventions for coronary heart disease: Cochrane systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol* 25, 247–259
- Ridker PM (2016): From CRP to IL-6 to IL-1: Moving Upstream To Identify Novel Targets for Atheroprotection. *Circ Res* 118, 145–156
- Rief W, Shedden-Mora MC, Laferton JAC, Auer C, Petrie KJ, Salzman S, Schedlowski M, Moosdorf R (2017): Preoperative optimization of patient expectations improves long-term outcome in heart surgery patients: results of the randomized controlled PSY-HEART trial. *BMC Med* 15, 4
- Riemann D, Voderholzer U (2003): Primary insomnia: a risk factor to develop depression? *J Affect Disord* 76, 255–259
- Rimmelé T, Venkataraman R, Madden NJ, Elder MM, Wei LM, Pellegrini RV, Kellum JA (2010): Comparison of inflammatory response during on-pump and off-pump coronary artery bypass surgery. *Int J Artif Organs* 33, 131–138
- Robley L, Ballard N, Holtzman D, Cooper W (2010): The experience of stress for open heart surgery patients and their caregivers. *West J Nurs Res* 32, 794–813
- Rollman BL, Belnap BH, LeMenager MS, Mazumdar S, Schulberg HC, Reynolds CF (2009): The Bypassing the Blues treatment protocol: stepped collaborative care for treating post-CABG depression. *Psychosom Med* 71, 217–230
- Rolving N, Nielsen CV, Christensen FB, Holm R, Bünger CE, Oestergaard LG (2016): Preoperative cognitive-behavioural intervention improves in-hospital mobilisation and analgesic use for lumbar spinal fusion patients. *BMC Musculoskelet Disord* 17, 217
- Ronaldson A, Poole L, Kidd T, Leigh E, Jahangiri M, Steptoe A (2014): Optimism measured pre-operatively is associated with reduced pain intensity and physical symptom reporting after coronary artery bypass graft surgery. *J Psychosom Res* 77, 278–282
- Rosenfeld R, Smith JM, Woods SE, Engel AM (2006): Predictors and outcomes of extended intensive care unit length of stay in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *J Card Surg* 21, 146–150
- Rosenfeldt F, Braun L, Spitzer O, Bradley S, Shepherd J, Bailey M, van der Merwe J, Leong JY, Esmore D (2011): Physical conditioning and mental stress reduction - a randomised trial in patients undergoing cardiac surgery. *BMC Complement Altern Med* 11, 20
- Rothemburger M, Soeparwata R, Deng MC, Schmid C, Berendes E, Tjan TD, Wilhelm MJ, Erren M, Böcker D, Scheld HH (2001): Prediction of clinical outcome after cardiac surgery: the role of cytokines, endotoxin, and anti-endotoxin core antibodies. *Shock* 16, 44–50

- Rothenhäusler HB, Stepan A, Hetterle R, Trantina-Yates A (2010): The effects of coronary artery bypass graft surgery on health-related quality of life, cognitive performance, and emotional status outcomes: a prospective 6-month follow-up consultation-liaison psychiatry study. *Fortschr Neurol Psychiatr* 78, 343–354
- Roth-Isigkeit A, Hasselbach L, Ocklitz E, Brückner S, Ros A, Gehring H, Schmucker P, Rink L, Seyfarth M (2001): Inter-individual differences in cytokine release in patients undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *Clin Exp Immunol* 125, 80–88
- Rude J, Azimova K, Dominguez C, Sarosiek J, Edlavitch S, Mukherjee D (2014): Depression as a predictor of length of stay in patients admitted to the cardiovascular intensive care unit at a university medical center. *Angiology* 65, 580–584
- Rutten S, Vriend C, Smit JH, Berendse HW, van Someren EJW, Hoogendoorn AW, Twisk JWR, van der Werf YD, van den Heuvel OA (2019): Bright light therapy for depression in Parkinson disease: A randomized controlled trial. *Neurology* 92, e1145–e1156
- Safabakhsh L, Jahantigh M, Nosratzahi S, Navabi S (2015): The Effect of Health Promoting Programs on Patient's Life Style After Coronary Artery Bypass Graft-Hospitalized in Shiraz Hospitals. *Glob J Health Sci* 8, 154–159
- Salzmann S, Laferton J, Auer C, Shedden-Mora M, Wambach K, Rief W (2018): Patientenerwartungen optimieren: Beschreibung einer präoperativen Kurzintervention am Beispiel von Patienten vor einer Bypass-Operation. *Verhaltenstherapie* 28, 157–165
- Sander M, von Heymann C, von Dossow V, Spaethe C, Konertz WF, Jain U, Spies CD (2006): Increased interleukin-6 after cardiac surgery predicts infection. *Anesth Analg* 102, 1623–1629
- Savio MT, Hariharan M (2020): Impact of psychosocial intervention on prognosis of cardiac surgery patients. *Health Psychol Res* 8, 8887
- Schaefer KM, Swavely D, Rothenberger C, Hess S, Williston D (1996): Sleep disturbances post coronary artery bypass surgery. *Prog Cardiovasc Nurs* 11, 5–14
- Scheer FAJL, Hu K, Evoniuk H, Kelly EE, Malhotra A, Hilton MF, Shea SA (2010): Impact of the human circadian system, exercise, and their interaction on cardiovascular function. *Proc Natl Acad Sci U S A* 107, 20541–20546
- Schmidt-Arras D, Rose-John S (2016): IL-6 pathway in the liver: From physiopathology to therapy. *J Hepatol* 64, 1403–1415
- Serrano CV, Souza JA, Lopes NH, Fernandes JL, Nicolau JC, Blotta MHSL, Ramires JAF, Hueb WA (2010): Reduced expression of systemic proinflammatory and myocardial biomarkers after off-pump versus on-pump coronary artery bypass surgery: a prospective randomized study. *J Crit Care* 25, 305–312
- Shahmansouri N, Janghorbani M, Salehi Omran A, Karimi AA, Noorbala AA, Arjmandi A, Nikfam S (2014): Effects of a psychoeducation intervention on fear and anxiety about surgery: randomized trial in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Psychol Health Med* 19, 375–383
- Shao M, Lin X, Jiang D, Tian H, Xu Y, Wang L, Ji F, Zhou C, Song X, Zhuo C (2020): Depression and cardiovascular disease: Shared molecular mechanisms and clinical implications. *Psychiatry Res* 285, 112802

- Shea SA, Hilton MF, Hu K, Scheer FAJL (2011): Existence of an endogenous circadian blood pressure rhythm in humans that peaks in the evening. *Circ Res* 108, 980–984
- Shearer WT, Reuben JM, Mullington JM, Price NJ, Lee BN, Smith EO, Szuba MP, Van Dongen HP, Dinges DF (2001): Soluble TNF-alpha receptor 1 and IL-6 plasma levels in humans subjected to the sleep deprivation model of spaceflight. *J Allergy Clin Immunol* 107, 165–170
- Sheikhgholami S, Ebadifardazar F, Rezapoor A, Tajdini M, Salarifar M (2021): Social and Economic Costs and Health-Related Quality of Life in Patients With Acute Coronary Syndrome. *Value Health Reg Issues* 24, 123–129
- Shibeshi WA, Young-Xu Y, Blatt CM (2007): Anxiety worsens prognosis in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 49, 2021–2027
- Simons KS, Verweij E, Lemmens PMC, Jelfs S, Park M, Spronk PE, Sonneveld JPC, Feijen HM, van der Steen MS, Kohlrausch AG, et al. (2018): Noise in the intensive care unit and its influence on sleep quality: a multicenter observational study in Dutch intensive care units. *Crit Care* 22, 250
- Sit DK, McGowan J, Wiltrout C, Diler RS, Dills JJ, Luther J, Yang A, Ciolino JD, Seltman H, Wisniewski SR, et al. (2018): Adjunctive Bright Light Therapy for Bipolar Depression: A Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Trial. *Am J Psychiatry* 175, 131–139
- Smith RS (1991): The macrophage theory of depression. *Med Hypotheses* 35, 298–306
- Spertus JA, Winder JA, Dewhurst TA, Deyo RA, Prodzinski J, McDonnell M, Fihn SD (1995): Development and evaluation of the Seattle Angina questionnaire: A new functional status measure for coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 25, 333–341
- Spinhoven P, Van der Does AJW, Van Dijk E, Van Rood YR (2010): Heart-focused anxiety as a mediating variable in the treatment of noncardiac chest pain by cognitive-behavioral therapy and paroxetine. *J Psychosom Res* 69, 227–235
- Staedt J, Pless-Steinkamp C, Herfeld F, Gudlowski Y, Wirz-Justice A (2009): Einfluss erhöhter Lichtintensität auf die Verweildauer von stationär behandelten depressiven Patienten. *Nervenheilkunde* 28, 223–226
- Statistisches Bundesamt (2019): Fallpauschalenbezogene Krankenhausstatistik (DRG-Statistik) Operationen und Prozeduren der vollstationären Patientinnen und Patienten in Krankenhäusern (4-Steller) - 2018. 5231401187014
- Stenman M, Holzmann MJ, Sartipy U (2016): Association between preoperative depression and long-term survival following coronary artery bypass surgery - A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol* 222, 462–466
- Sulz SK (1986): Behavior therapy of cardiac phobia--a clinical report of experiences in the training of cognitive anxiety management. *Psychiatr Prax* 13, 10–16
- Sweity S, Finlay A, Lees C, Monk A, Sherpa T, Wade D (2019): SleepSure: a pilot randomized-controlled trial to assess the effects of eye masks and earplugs on the quality of sleep for patients in hospital. *Clin Rehabil* 33, 253–261
- Szende A, Janssen B, Cabases J (Hrsg.): Self-Reported Population Health: An International Perspective based on EQ-5D. Springer Netherlands, Dordrecht 2014

- Totonchi Z, Seifi S, Chitsazan M, Alizadeh Ghavidel A, Baazm F, Faritus SZ (2013): Pain Location and Intensity During the First Week Following Coronary Artery Bypass Graft Surgery. *Anesth Pain Med* 4, e10386
- Trinh A, Jain P, Sabahath S, Wang D, Megna JL, Leontieva L (2021): Feasibility of Adjunctive Bright Light Therapy for Depressive Symptoms on an Acute Psychiatric Floor. *Cureus* 13, e13945
- Trzcieniecka-Green A, Steptoe A (1996): The effects of stress management on the quality of life of patients following acute myocardial infarction or coronary bypass surgery. *Eur Heart J* 17, 1663–1670
- Tsai MF, Tsay SL, Moser D, Huang TY, Tsai FC (2019): Examining symptom trajectories that predict worse outcomes in post-CABG patients. *Eur J Cardiovasc Nurs* 18, 204–214
- Tsartsalis D, Dragioti E, Kontoangelos K, Pitsavos C, Sakkas P, Papadimitriou GN, Stefanadis C, Kallikazaros I (2016): The impact of depression and cardiophobia on quality of life in patients with essential hypertension. *Psychiatriki* 27, 192–203
- Tully PJ, Baker RA (2012): Depression, anxiety, and cardiac morbidity outcomes after coronary artery bypass surgery: a contemporary and practical review: Depression, anxiety, and cardiac morbidity outcomes after coronary artery bypass surgery: a contemporary and practical review. *Journal of Geriatric Cardiology* 2, 197–208
- Umbrello M, Sorrenti T, Mistraletti G, Formenti P, Chiumello D, Terzoni S (2019): Music therapy reduces stress and anxiety in critically ill patients: a systematic review of randomized clinical trials. *Minerva Anestesiol* 85, 886–898
- Van Maanen A, Meijer AM, van der Heijden KB, Oort FJ (2016): The effects of light therapy on sleep problems: A systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev* 29, 52–62
- Van Mastrigt GA, Joore MA, Nieman FHM, Severens JL, Maessen JG (2010): Health-related quality of life after fast-track treatment results from a randomized controlled clinical equivalence trial. *Qual Life Res* 19, 631–642
- Van Rompaey B, Elseviers MM, Van Drom W, Fromont V, Jorens PG (2012): The effect of ear-plugs during the night on the onset of delirium and sleep perception: a randomized controlled trial in intensive care patients. *Crit Care* 16, R73
- Vgontzas AN, Zoumakis E, Bixler EO, Lin HM, Follett H, Kales A, Chrousos GP (2004): Adverse effects of modest sleep restriction on sleepiness, performance, and inflammatory cytokines. *J Clin Endocrinol Metab* 89, 2119–2126
- Voigt LP, Reynolds K, Mehryar M, Chan WS, Kostecky N, Pastores SM, Halpern NA (2017): Monitoring sound and light continuously in an intensive care unit patient room: A pilot study. *J Crit Care* 39, 36–39
- Watt-Watson J, Stevens B (1998): Managing pain after coronary artery bypass surgery. *J Cardiovasc Nurs* 12, 39–51
- Watt-Watson J, Stevens B, Katz J, Costello J, Reid GJ, David T (2004): Impact of preoperative education on pain outcomes after coronary artery bypass graft surgery. *Pain* 109, 73–85
- Wedegärtner SM, Schwantke I, Kindermann I, Karbach J (2020): Predictors of heart-focused anxiety in patients with stable heart failure. *J Affect Disord* 276, 380–387

- Welke KF, Stevens JP, Schults WC, Nelson EC, Beggs VL, Nugent WC (2003): Patient characteristics can predict improvement in functional health after elective coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 75, 1849–1855; discussion 1855
- White DB, Angus DC, Shields AM, Buddadhumaruk P, Pidro C, Paner C, Chaitin E, Chang C-CH, Pike F, Weissfeld L, et al. (2018): A Randomized Trial of a Family-Support Intervention in Intensive Care Units. *N Engl J Med* 378, 2365–2375
- Williams JB, McConnell G, Allender JE, Woltz P, Kane K, Smith PK, Engelman DT, Bradford WT (2019): One-year results from the first US-based enhanced recovery after cardiac surgery (ERAS Cardiac) program. *J Thorac Cardiovasc Surg* 157, 1881–1888
- Williamson JW (1992): The effects of ocean sounds on sleep after coronary artery bypass graft surgery. *Am J Crit Care* 1, 91–97
- Yang PL, Huang GS, Tsai CS, Lou MF (2015): Sleep Quality and Emotional Correlates in Taiwanese Coronary Artery Bypass Graft Patients 1 Week and 1 Month after Hospital Discharge: A Repeated Descriptive Correlational Study. *PLoS One* 10, e0136431
- Young MR, Matthews JP, Kanabrocki EL, Sothorn RB, Roitman-Johnson B, Scheving LE (1995): Circadian rhythmometry of serum interleukin-2, interleukin-10, tumor necrosis factor- α , and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in men. *Chronobiol Int* 12, 19–27
- Youngstedt SD, Kline CE, Ginsberg JP, Zielinski MR, Hardin JW (2011): Bright light treatment for high-anxious young adults: a randomized controlled pilot study. *Depress Anxiety* 28, 324–332
- Yudkin JS, Kumari M, Humphries SE, Mohamed-Ali V (2000): Inflammation, obesity, stress and coronary heart disease: is interleukin-6 the link? *Atherosclerosis* 148, 209–214
- Zarrizi M, Paryad E, Khanghah AG, Leili EK, Faghani H (2021): Predictors of Length of Stay in Intensive Care Unit after Coronary Artery Bypass Grafting: Development a Risk Scoring System. *Braz J Cardiovasc Surg* 36, 57–63
- Zhang W, Wu W, Gu J, Sun Y, Ye X, Qiu W, Su C, Zhang S, Ye W (2015): Risk factors for post-operative delirium in patients after coronary artery bypass grafting: A prospective cohort study. *J Crit Care* 30, 606–612
- Zhang WR, Garg AX, Coca SG, Devereaux PJ, Eikelboom J, Kavsak P, McArthur E, Thiessen-Philbrook H, Shortt C, Shlipak M, et al. (2015): Plasma IL-6 and IL-10 Concentrations Predict AKI and Long-Term Mortality in Adults after Cardiac Surgery. *J Am Soc Nephrol* 26, 3123–3132
- Zhang XW, Fan Y, Manyande A, Tian YK, Yin P (2005): Effects of music on target-controlled infusion of propofol requirements during combined spinal-epidural anaesthesia. *Anaesthesia* 60, 990–994
- Zhou D, Kusnecov AW, Shurin MR, DePaoli M, Rabin BS (1993): Exposure to physical and psychological stressors elevates plasma interleukin 6: relationship to the activation of hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Endocrinology* 133, 2523–2530
- Zigmond AS, Snaith RP (1983): The Hospital Anxiety and Depression Scale. *Acta Psychiatr Scand* 67, 361–370

Zimmerman L, Nieveen J, Barnason S, Schmaderer M (1996): The effects of music interventions on postoperative pain and sleep in coronary artery bypass graft (CABG) patients. *Sch Inq Nurs Pract* 10, 153–170; discussion 171-174

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich herzlich bei allen bedanken, die mich im Rahmen dieser Arbeit so großartig unterstützt haben. Mein besonderer Dank gilt dabei Frau Dr. med. Monika Sadlonova und Herrn Dr. rer. nat. Jonas Nagel für ihre hervorragende Betreuung. Von ihrer engagierten und fachkundigen Betreuung in der I-COPE-Studie sowie in inhaltlichen oder statistischen Fragestellungen konnte ich sehr profitieren. Ich bin dankbar ein Teil dieses großartigen Studienteams gewesen sein zu dürfen. Ebenfalls hat Herr Dr. med. Martin Friedrich mit seiner großen Fachkenntnis einen wesentlichen Beitrag zu unserer Studie geleistet, wofür ich mich herzlich bedanken möchte.

Auch meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. mult. Thomas Meyer möchte ich herzlich für die außerordentlich hilfreiche Betreuung im Prozess der Arbeit und die konstruktiven Verbesserungsvorschläge bei der Korrektur danken.