

Aus der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie – Charité Campus
Mitte – der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Depression bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit: neurobiologische
Grundlagen und die Erkennungsgüte dreier Screeninginstrumente für
Depression

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor rerum medicinalium (Dr. rer. medic.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Mira Tschorn
aus Henstedt-Ulzburg

Datum der Promotion: 17.09.2021

Inhaltsverzeichnis

1	Abstract.....	2
2	Zusammenfassung	3
3	Einleitung.....	4
3.1	Kardiovaskuläre Erkrankungen und Depression	4
3.2	KHK, Depression und der Brain-Derived Neurotrophic Factor	4
4	Zielstellung.....	6
5	Methodik	6
5.1	Studiendesign und Messverfahren	6
5.1.1	Studie 1.....	7
5.1.2	Studien 2 & 3	8
5.1.3	BDNF-Bestimmung in Studien 2 & 3	8
5.2	Statistische Analysen.....	10
5.2.1	Studie 1.....	10
5.2.2	Studien 2 & 3	10
6	Ergebnisse.....	12
6.1	Studie 1.....	12
6.1.1	Vergleich der AUCs dreier Depressionsscreenings.....	12
6.1.2	Diagnostische Kennwerte für mögliche Cut-off-Werte.....	13
6.2	Studien 2 und 3.....	14
6.2.1	BDNF-Konzentrationen und Depression:	15
6.2.2	BDNF-Konzentrationen und somatische Komorbidität:	16
6.2.3	BDNF-Konzentrationen und der zeitliche Verlauf depressiver Symptome:	17
7	Diskussion	20
7.1	Studie 1.....	20
7.2	Studien 2 und 3.....	21
7.3	Schlussfolgerungen	23
8	Literaturverzeichnis.....	24
9	Eidesstattliche Versicherung	30
10	Anteilerklärung	31
11	Ausgewählte Publikationen	34
12	Lebenslauf.....	59
13	Komplette Publikationsliste	62
14	Danksagung	64

1 Abstract

Coronary Heart Disease (CHD) and depression are marked by a high comorbidity and an increased risk for adverse outcomes in patients suffering from both conditions. The underlying mechanisms of this comorbidity are not entirely understood. Next to investigating common biological links of CHD and depression, the current work tries to contribute to the advancement of the healthcare for the patients. Since depression is not easily recognized, brief and reliable screening instruments are needed.

For this purpose, we compared the diagnostic accuracy of three depression screening instruments in 1019 CHD-patients. Patients completed the Patient Health Questionnaire (PHQ-9 and PHQ-2) and the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS-D); clinical depression diagnoses from a standardized clinical interview were used as reference standard. The area under the curve (AUC) of the PHQ-9 and the HADS-D were comparable and superior to the PHQ-2. The optimal cut-offs were below the cut-offs recommended in the literature, but in line with previous studies on cardiac patients. PHQ-9 and HADS-D are comparably suited screening instruments for depressive disorders in patients with CHD.

Furthermore, we investigated the brain-derived neurotrophic factor (BDNF). BDNF plays a role in the pathophysiologies of both diseases. BDNF takes part in neural plasticity and plays an important role in cardiovascular processes. We analyzed the link of depressive symptoms (PHQ-9) and serum BDNF concentrations in 225 CHD-patients while adjusting for relevant covariates (somatic comorbidity, congestive heart failure (CHF), acute coronary syndrome (ACS), platelet count, smoking status, use of antidepressants). Regression models revealed no association of BDNF concentrations and depressive symptoms. Group comparisons revealed that depressed (PHQ-9 score ≥ 7) showed lower BDNF concentrations, but this difference was not significant after confounder adjustment. CHD-patients with comorbid CHF showed significantly lower BDNF concentrations, whereas no covariate-adjusted association was found between BDNF and ACS. A significant negative relationship between somatic comorbidity and BDNF closely missed significance after controlling for confounders ($p=.06$). However, sex-stratification revealed a covariate-adjusted significant association of somatic comorbidity and BDNF concentrations in women. Hundred ninety patients were followed up 6 months later and showed an association of lower baseline BDNF concentrations with persistent depressive symptoms, while there was no significant association of BDNF and the incidence of depressive symptoms. Altogether, there was no clear link between BDNF and depression at baseline. BDNF showed associations with cardiovascular dysfunction and persistent depressive symptoms. Cardiac dysfunction and illness should be considered as confounding factors in investigations of BDNF's role in depression.

2 Zusammenfassung

Die koronare Herzkrankheit (KHK) und Depression sind gekennzeichnet durch eine hohe Komorbidität mit ungünstigerer Prognose für komorbid Erkrankte. Die beiden Erkrankungen sind führende Erkrankungen globaler Krankheitslast (Global Burden of Disease). Zugrundeliegende Mechanismen dieser Komorbidität sind noch nicht abschließend erforscht. Neben der Erforschung gemeinsamer biologischer Ursachen beider Erkrankungen, versucht die vorliegende Arbeit zur Weiterentwicklung der Versorgungssituation beizutragen. Da depressive Erkrankungen nicht leicht erkennbar sind, sind kurze und reliable Screeninginstrumente für die Versorgung unerlässlich. Hierfür wurde zunächst die Erkennungsgüte dreier Depressionsscreenings bei Patienten mit KHK evaluiert. Bei 1019 Patienten mit KHK verglichen wir Werte des Patient Health Questionnaire (PHQ-9 und seine Kurzversion PHQ-2) und der Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS-D) mit dem Ergebnis eines vollstrukturierten klinischen Interviews als Referenzstandard. Die Area Under the Curve (AUC) von PHQ-9 und HADS-D unterschieden sich nicht voneinander und waren beide der Erkennungsgüte des PHQ-2 signifikant überlegen. In Übereinstimmung mit der Literatur zur Erkennungsgüte der Instrumente bei internationalen Stichproben von Patienten mit kardialen Erkrankungen, lagen die ermittelten optimalen Cut-off-Werte unterhalb der von den Testautoren empfohlenen Cut-offs. PHQ-9 und HADS-D sind vergleichbar geeignete Screeninginstrumente für Depression bei Patienten mit KHK.

Im Weiteren wurde der Biomarker Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) untersucht, der eine Rolle in den Pathophysiologien beider Erkrankungen spielt. BDNF ist als Neurotrophin von zentraler Bedeutung für neuronale Plastizität und spielt darüber hinaus eine wichtige Rolle für kardiovaskuläre Prozesse. Wir analysierten den Zusammenhang von Depressivität (PHQ-9) und BDNF-Serumspiegeln an 225 Patienten mit KHK unter Berücksichtigung relevanter Störvariablen (somatische Komorbiditäten, Herzinsuffizienz, Akutes Koronarsyndrom (AKS), Thrombozytenanzahl, Raucherstatus, antidepressive Medikation). Regressionsmodelle ergaben keinen Zusammenhang von BDNF-Konzentration und Depressivität. Gruppenvergleiche ergaben signifikant niedrigere BDNF-Konzentrationen bei depressiven Patienten mit KHK (PHQ-9 Score \geq 7), jedoch nicht nach statistischer Kontrolle von Störvariablen. Patienten mit KHK und komorbider Herzinsuffizienz wiesen niedrigere BDNF-Werte auf, wohingegen kein störvariablenkontrollierter Zusammenhang zwischen BDNF und AKS bestand. Ein signifikanter negativer Zusammenhang von somatischer Komorbidität und BDNF-Serumkonzentration verpasste knapp das Signifikanzlevel nach statistischer Kontrolle für Störvariablen ($p=.06$). Geschlechtsspezifische Analysen zeigten einen solchen negativen Zusammenhang für Frauen. Die Untersuchung von 190 Probanden im 6 Monats-Follow-up ergab, dass niedrigere BDNF-Konzentrationen zur Baseline mit persistierender Depressivität einhergingen. Die Inzidenz depressiver Symptome war nicht mit der Konzentration von BDNF assoziiert. Es ergab sich insgesamt kein Hinweis auf einen Zusammenhang von BDNF und Depressivität zum Baselinezeitpunkt. BDNF zeigte jedoch einen Zusammenhang zu kardialer Dysfunktion und persistierenden depressiven Symptomen. Bei Untersuchungen zur Rolle von BDNF bei Depression sollten kardiale Dysfunktion und somatische Komorbiditäten als relevante Störvariablen berücksichtigt werden.

3 Einleitung

3.1 Kardiovaskuläre Erkrankungen und Depression

Kardiovaskuläre Erkrankungen führen in Deutschland sowie weltweit die Liste an Todesursachen an [1, 2]. Die koronare Herzkrankheit (KHK) und Depression sind führende Ursachen globaler Krankheitslast (Global Burden of Disease [3, 4]), beide treten gehäuft zusammen auf [5] und komorbid erkrankte Patienten haben eine ungünstigere medizinische Prognose [6, 7]. Der Zusammenhang der beiden Erkrankungen ist bidirektional [8]. Patienten mit KHK zeigen bis zu 3-fach erhöhte Depressionsraten im Vergleich zur Gesamtpopulation [9]. Depressive Menschen ohne bestehende kardiale Erkrankung zeigen eine 1,6-fach erhöhte Inzidenz für kardiovaskuläre Erkrankungen [10]. Komorbid Erkrankte erleiden 2- bis 2,5-mal häufiger erneute kardiovaskuläre Ereignisse im Vergleich zu nicht-depressiven Patienten mit KHK [11]. Erkennungsraten sowie Behandlungsraten depressiver Erkrankungen sind niedrig und unzureichend, sowohl in der Allgemeinbevölkerung [12, 13] als auch unter kardiologischen Patienten [6, 14, 15]. Routinemäßige Screenings im Hinblick auf depressive Symptome bei kardiologischen Patienten, wie sie von der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie [16] sowie der American Heart Association [17] gefordert werden, werden jedoch in der Forschung kontrovers diskutiert [18], da die Wirksamkeit eines Screenings in Bezug auf die Verbesserung der kardialen Prognose oder der depressiven Symptome bisher nicht nachgewiesen wurde. Eine neuere deutsche Untersuchung an kardiologischen Patienten lieferte jedoch Hinweise darauf, dass ein Depressionsscreening mitsamt Diagnose-Feedback an die Probanden Depressionswerte signifikant verbessert, wenngleich nur ein kleiner Effekt festgestellt wurde [19]. Von den vielen Screeninginstrumenten für depressive Störungen, die international an kardiologischen Stichproben auf ihre Erkennungsgüte untersucht wurden, lag im deutschsprachigen Raum bisher keine Untersuchung der Erkennungsgüte bei Patienten mit KHK vor.

3.2 KHK, Depression und der Brain-Derived Neurotrophic Factor

Ursachen für den bidirektionalen Zusammenhang zwischen KHK und Depression werden unter anderem auf biologischer Ebene beschrieben: Mechanismen der Inflammation, des autonomen Nervensystems, der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (HPA-Achse), der Endotheldysfunktion, der Thrombozytenaktivität, des Serotonins und mehrfach ungesättigter Fettsäuren werden diskutiert [21]. Ein spezifischer biologischer Marker für depressive Erkrankungen wird auch mit kardiovaskulären Prozessen in Zusammenhang gebracht: der Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF). BDNF ist Mitglied der Familie der Neurotrophine und von zentraler Bedeutung für die neuronale und synaptische Entwicklung und steht demnach im Zusammenhang zu Neuroplastizität [22]. Verringerte BDNF-Werte wurden neben anderen neuropsychiatrischen Erkrankungen [23] wiederholt mit Depression in

Verbindung gebracht [24]. Sowohl remittiert depressive Patienten als auch mit Antidepressiva behandelte Patienten weisen im Verlauf niedrigere BDNF-Werte auf [24–26]. Die „Neurotrophinhypothese“ erklärt dies mit einer stress-induzierten Reduktion von BDNF in limbischen Regionen, die den Affekt steuern. Dort begünstigt eine verminderte Neuroplastizität schließlich die Entstehung depressiver Symptome [27]. BDNF wird auch in nicht-neuronalem Gewebe synthetisiert und ausgeschüttet und spielt in der Entwicklung des kardiovaskulären Systems eine wichtige Rolle [28]. BDNF konnte sowohl kardioprotektiven Eigenschaften zugeordnet werden, als auch Bedeutung in der Entstehung von Artherosklerose [29–32]. Diese sehr komplexe Rolle von BDNF im kardiovaskulären System setzt weitere Forschung voraus, bis eine therapeutische Modifikation von BDNF in der Behandlung kardiovaskulärer Erkrankungen genutzt werden kann [30]. Verringerte BDNF-Konzentrationen konnten mit zukünftigen kardiovaskulären Ereignissen (bei Patienten mit KHK und Herzinsuffizienz), kardiovaskulärer Mortalität, kardiovaskulären Risikofaktoren, dem akuten Koronarsyndrom und dem Vorliegen einer KHK sowie einer Herzinsuffizienz in Verbindung gebracht werden [33–38]. Für die Herzinsuffizienz ergibt sich in Bezug auf Komorbidität und medizinische Prognose in der bisherigen Forschung ein ähnlicher Zusammenhang zu depressiven Erkrankungen wie für die KHK [20].

Der angenommene Einfluss von BDNF sowohl auf die Entstehung depressiver Erkrankungen, als auch pathologische kardiovaskuläre Prozesse, regte die Forschung an, die Rolle von BDNF im Zusammenhang von Depression und kardiovaskulären Erkrankungen zu untersuchen [39–42]. Im Zusammenhang mit depressiven Symptomen reduzierte BDNF-Konzentrationen könnten das kardiovaskuläre Risiko erhöhen und bei Patienten mit KHK oder Herzinsuffizienz zur schlechteren medizinischen Prognose beitragen und andersherum könnten im Zuge einer kardiovaskulären Erkrankung (insbesondere KHK und Herzinsuffizienz) verringerte BDNF-Werte zur Entwicklung depressiver Symptome beitragen. Bisherige Studien konnten zeigen, dass der BDNF Polymorphismus Val66Met in KHK-Patienten mit dem Vorliegen einer Depression, antidepressiven Remissionsraten und der Persistenz (und nicht Inzidenz) depressiver Symptome assoziiert ist [39–42]. Eine einzelne Studie zu BDNF-Konzentrationen bei Patienten mit Herzinsuffizienz fand keinen Zusammenhang zu Depressivität [33]. Da somatische depressive Symptome (z.B. Energieverlust) in der Erforschung depressiver Erkrankungen bei Patienten mit KHK eine besondere Rolle einnehmen, wurden somatische depressive Symptome und kognitiv-affektive depressive Symptome in vorherigen Studien getrennt untersucht. Dabei zeigte sich, dass kognitiv-affektive Symptome die Erkennungswahrscheinlichkeit einer depressiven Erkrankung beeinflussen, somatische depressive Symptome jedoch nicht [43]. Des Weiteren waren somatische depressive Symptome den kognitiv-affektiven in der Prädiktion von Mortalität und Rehospitalisierung überlegen [44].

4 Zielstellung

Die vorliegenden Arbeiten sollen zu Erkenntnissen über gemeinsame biologische Ursachen der beiden hoch komorbiden Erkrankungen KHK und Depression sowie zur Weiterentwicklung der Versorgungssituation beitragen. Hierfür widmet sich die vorliegende Arbeit zum einen Screeninginstrumenten für komorbid erkrankte Patienten im Setting stationär behandelter kardiologischer Patienten. Und zum anderen werden zugrundeliegende biologische Mechanismen des Zusammenhangs von Depression und KHK untersucht.

Im Speziellen wurden in den ausgewählten Publikationen folgende Fragen untersucht:

Fragstellungen Studie 1: Unterscheidet sich die Erkennungsgüte drei verbreiteter deutschsprachiger Depressionsscreenings mit einem vollstrukturierten klinischen Interview als Goldstandard bei Patienten mit KHK? Welche optimalen Cut-off-Werte ergeben sich dabei für diese spezielle Patientenpopulation?

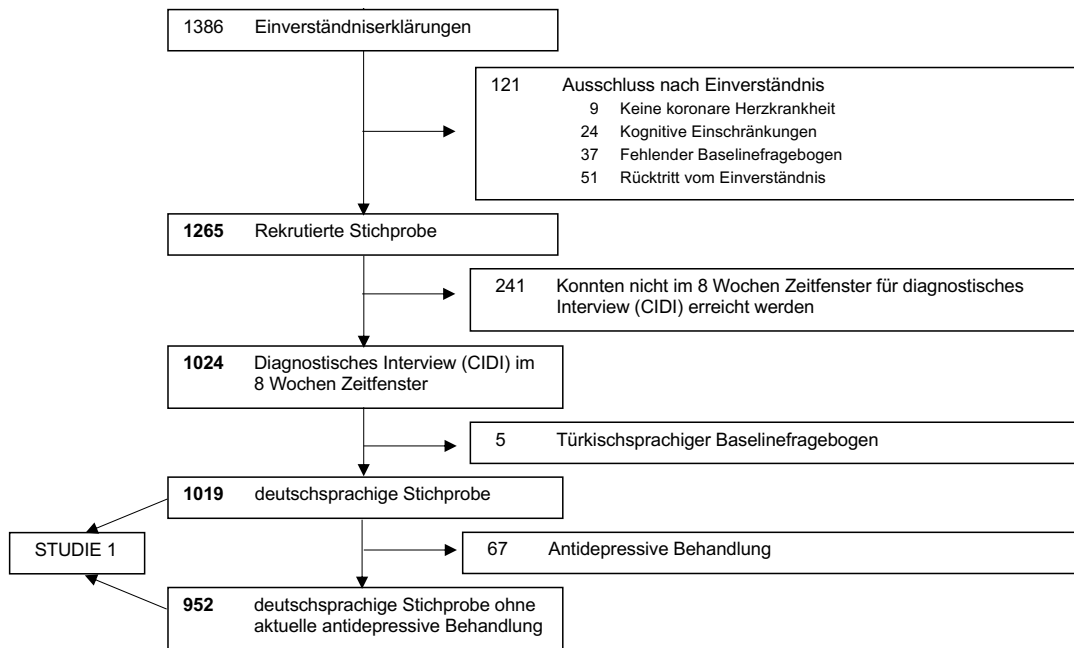
Fragstellungen Studien 2 & 3: Lässt sich der Befund niedrigerer BDNF Serumkonzentrationen bei depressiven im Vergleich zu nicht-depressiven Patienten bei Patienten mit KHK replizieren? Besteht ein Zusammenhang von verringerter BDNF-Konzentration mit somatischen Variablen wie akutem Koronarsyndrom, komorbider Herzinsuffizienz und allgemeiner somatischer Komorbidität? Besteht ein ggf. vorhandener Zusammenhang von Depressivität und BDNF-Konzentration auch unabhängig von somatischer Komorbidität? Und besteht ein ggf. vorhandener Zusammenhang von somatischen Variablen und BDNF auch unabhängig vom Ausmaß depressiver Symptomatik? Stehen die BDNF-Konzentrationen im Zusammenhang mit depressiven Symptomen über einen Zeitraum von 6 Monaten?

5 Methodik

5.1 Studiendesign und Messverfahren

Die Untersuchungen der vorliegenden Arbeiten fanden im Rahmen der prospektiven Kohortenstudie CDCare („Versorgung von Patienten mit koronaren Herzerkrankungen: eine Bedarfsanalyse für Patienten mit und ohne Depression“) in den kardiologischen Kliniken der Charité – Universitätsmedizin Berlin (Campus Virchow Klinikum) und des Universitätsklinikums Münster statt. Einschlusskriterien waren eine diagnostizierte KHK und ausreichende Sprachkenntnisse (deutsch oder türkisch). Patienten wurden ausgeschlossen, wenn Hinweise auf kognitive Beeinträchtigungen im Screening oder in der Krankenakte vorlagen, wenn Patienten nicht für Follow-up Untersuchungen zur Verfügung standen oder bei Vorliegen einer terminalen Erkrankung. Ein Flussdiagramm zur CDCare Stichprobe ist in Abbildung 1 dargestellt.

Abbildung 1: Flussdiagramm zur CDCare Stichprobe (Studie 1)



Abbildungslegende: Modifiziert nach Kuhlmann et al., 2019 [6]; CIDI=Composite International Diagnostic Interview

Nach Einschluss bekamen alle teilnehmenden Patienten einen Baselinefragebogen, der neben soziodemographischen und klinischen Variablen die untersuchten Depressionsscreenings Patient Health Questionnaire 9 (PHQ-9) [45] und Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS-D) [46] enthielt und eine aktuelle Depressionsbehandlung erfragte (Psychotherapie oder antidepressive Medikation). Die Teilnehmer hatten drei Wochen Zeit, den Fragebogen während des stationären Aufenthalts oder nach Entlassung auszufüllen. Innerhalb von 8 Wochen nach Studieneinschluss führten zertifizierte Studienpsychologen das vollstrukturierte Composite International Diagnostic Interview [47] zur Erfassung depressiver Störungen nach DSM-IV [48] entweder während des stationären Aufenthalts persönlich, oder nach Entlassung am Telefon durch.

5.1.1 Studie 1

Für Studie 1 wurden 1019 deutschsprachige Probanden mit KHK analysiert, deren Daten von Juli 2012 bis Juli 2014 erhoben wurden. Wie bereits erwähnt, wurden depressive Symptome durch die beiden weit verbreiteten Selbstbeurteilungsfragebögen PHQ-9 und HADS-D innerhalb des Baselinefragebogens erhoben. Der PHQ-9 erfragt angelehnt an die DSM-IV Kriterien [45] anhand von 9 Items depressive Symptome in den letzten 2 Wochen. Dies wurde für die vorliegende Arbeit außerdem in seiner Kurzform PHQ-2 verwendet, welche mit den ersten zwei Items des PHQ-9 die beiden Leitsymptome depressiver Störungen erfragt: depressive Verstimmung und Anhedonie [49]. Die HADS-D erfasst Depressivität in der somatischen Medizin [46]. Anhand von 7 Items wird ein Erfassungszeitraum von 7 Tagen erfragt. Für die Diagnose einer depressiven Störung und damit auch als Goldstandard für die Bewertung der Erkennungsgüte der Depressionsscreening wurde das Composite International

Diagnostic Interview von zertifizierten Interviewern durchgeführt (CIDI, [47]). Die computergestützte Version DIA-X/M-CIDI orientiert sich ebenfalls an den DSM-IV Kriterien und wurde genutzt, um eine dysthyme Störung und das Vorliegen einer aktuellen Episode einer Major Depression zu diagnostizieren.

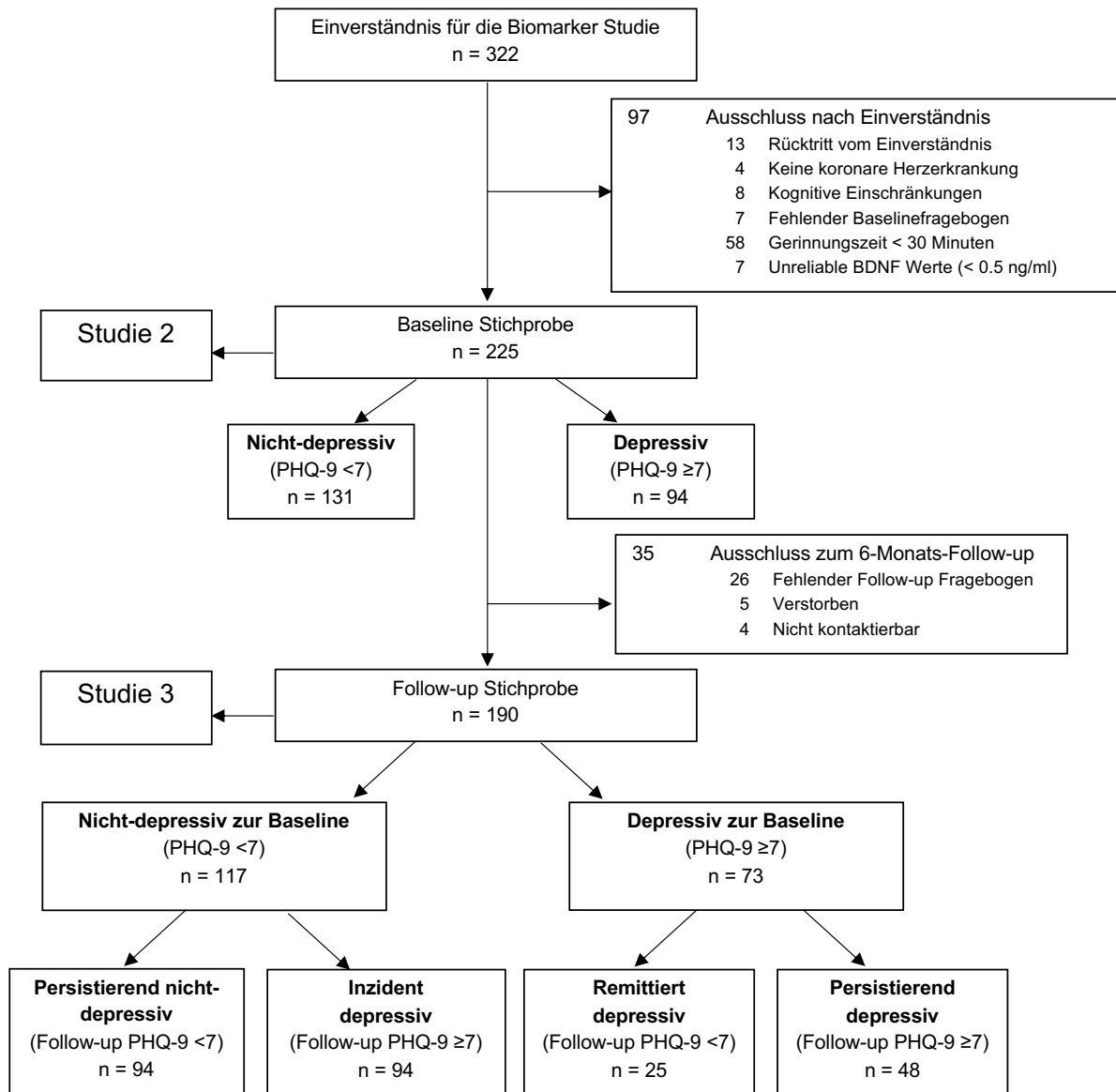
5.1.2 Studien 2 & 3

Für die zusätzliche „Biomarker Studie“ (Studien 2 & 3) konnten 312 der Patienten der CDCare Studie, sowie 20 zusätzliche Patienten gewonnen werden. Diese 332 stationären Patienten stimmten einer Blutentnahme für die Analyse von BDNF-Konzentrationen zu (siehe Abbildung 2). Die Patienten mit dokumentierter KHK wurden von Dezember 2012 bis November 2014 ebenfalls auf den kardiologischen Stationen in Berlin und Münster rekrutiert. Zusätzlich zu den Erhebungen im Rahmen der CDCare Studie wurden den Probanden nach Einverständnis 8.5 ml Venenblut für die Bestimmung von BDNF entnommen. Darüber hinaus wurde der PHQ-9 für die Studie 2 in die zwei Subskalen „kognitiv-affektive“ depressive Symptome (PHQ-9 KOG) und „somatische“ depressive Symptome (PHQ-9 SOM) unterteilt, welche bereits in kardiologischen Studien angewandt wurden [44]. Für die Erfassung klinischer Variablen wurden die folgenden Informationen aus den Krankenakten entnommen: Vorliegen eines akuten Koronarsyndroms (instabile Angina pectoris oder Myokardinfarkt), Herzinsuffizienz, medikamentöse Depressionsbehandlung bei Krankenhausaufnahme, Body Mass Index (BMI), Hypertonie, Diabetes, Dyslipidämie, linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF), Myokardinfarkt (vergangen oder aktuell), Revaskularisation (perkutane Koronarintervention oder Bypassoperation, vergangen oder aktuell), Dauer des Krankenhausaufenthaltes und Thrombozytenanzahl. Für die Berechnung des Charlson Comorbidity Index zur somatischen Komorbidität (CCI, [50]) wurden die Krankenakten auch auf das Vorliegen folgender Erkrankungen geprüft: periphere arterielle Verschlusskrankheit, zerebrovaskuläre Erkrankungen, chronische Lungenerkrankungen, Kollagenose, gastroduodenale Ulkuskrankheit, Lebererkrankungen, Hemiplegie, Nierenerkrankungen, Tumore, Leukämie, Lymphom und AIDS. Da kognitive Einbußen ein Ausschlusskriterium darstellten, entfielen Demenzen aus der Berechnung des CCI.

5.1.3 BDNF-Bestimmung in Studien 2 & 3

Zur Gewinnung des Blutserums gerann das Vollblut für 30 bis 60 Minuten bei Raumtemperatur und wurde im Anschluss bei 3.500rpm und 4°C für 15 Minuten zentrifugiert. Das abpipettierte Serum wurde bis zur Laboranalyse bei -20°C gelagert. Die Laboranalysen wurden mit Hilfe eines hochsensitiven fluorometrischen Messverfahrens mittels zweiseitiger ELISAs („Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay“) durchgeführt. Dieses Vorgehen wurde von Hellweg und Kollegen [52] etabliert und für die vorliegende Arbeit unter der Leitung von Prof. Dr. R. Hellweg im Labor für Neurotrophine und Neurobiologie der Charité angewandt.

Abbildung 2: Flussdiagramm zu Studien 2 & 3



Abbildungslegende: Modifiziert nach Kuhlmann et al., 2017 [51]; BDNF = Brain-Derived Neurotrophic Factor; PHQ-9 = Patient Health Questionnaire 9

Hierbei werden kommerzielle ELISA-Kits (Promega Inc., Mannheim, Deutschland) für eine fluorometrische Verfahrensweise angepasst, bei der monoklonale anti-BDNF-Antikörper, polyklonale anti-humane-BDNF Antikörper sowie polyklonale Ziegen anti-Huhn IgY Aalkaline Phosphatase Sekundäntikörper genutzt werden. Im Anschluss wurde eine Enzymreaktion initiiert, deren enzymatisches Reaktionsprodukt mittels Fluoreszenz-Photometer gemessen wird. Die Ergebnisse werden im Verhältnis zu einer durch standardisierte BDNF Proben ermittelten Standardkurve ermittelt und in ng/ml angegeben.

5.2 Statistische Analysen

Die Analysen wurden mittels SPSS durchgeführt (Studien 1&3: Version 22; Studie 2: Version 25). Alle p-Werte bei $p < .05$ werden als statistisch signifikant berichtet.

5.2.1 Studie 1

Fehlende Werte aus PHQ-9 und HADS-D wurden durch multiple Imputation ersetzt. Die drei Depressionsscreenings (PHQ-9, PHQ-2, HADS-D) wurden zum einen hinsichtlich des Erkennens einer depressiven Störung (dysthyme Störung, Major Depression) und zum anderen hinsichtlich des Erkennens einer Major Depression miteinander verglichen. Hierfür wurden Receiver-Operating-Characteristics (ROC) verwendet, so dass zu möglichen Cut-off Punkten Sensitivität, Spezifität sowie positiver und negativer prädiktive Wert ermittelt werden konnten. Die Area Under the Curve (AUC) stellt die Fläche unterhalb der ROC-Kurve dar und gibt die Diskriminationsgüte eines Screenings an, wobei Werte ab 80 als akzeptabel gelten [53]. Die AUCs der 3 Depressionsscreenings werden für beide Diagnosegruppen (depressive Störung und Major Depression) statistisch miteinander verglichen [54]. Für das Ermitteln optimaler Cut-off-Werte werden für zwei unterschiedliche Methoden herangezogen: Zum einen werden anhand des Youden-Index Cut-off-Werte mit einem Maximum an Sensitivität und Spezifität [55] ermittelt und zum anderen werden nach Löwe et al. [56] Cut-off-Werte ermittelt, die bei einer Mindest-Spezifität von 75 eine maximale Sensitivität aufweisen, da dies die Anforderungen im klinischen Alltag bestmöglich widerspiegelt. Die Vergleiche der Screeninginstrumente sowie die Ermittlung optimaler Cut-off-Werte wurde unter Ausschluss der 67 antidepressiv behandelten Patienten wiederholt (siehe Abbildung 1), da diese nicht zur Zielpopulation von Screeninginstrumenten gehören.

5.2.2 Studien 2 & 3

Fehlende Daten für Studie 2 und 3 wurden mittels regressionsbasierter Multipler Imputation anhand von 5 Datensets imputiert. Der Imputation für $n = 33$ LVEF Werte lagen die Prädiktoren Alter, Geschlecht, Raucherstatus, BMI, Myokardinfarkt (aktuell oder vergangen), akutes Koronarsyndrom (aktuell), Diabetes, Anzahl beteiligter Koronararterien, Herzinsuffizienz, vergangene oder aktuelle perkutane transluminale Koronarangioplastie (PTCA), Koronararterienbypass (CABG, aktuell oder vergangen) und chronische Nierenerkrankung zugrunde [57, 58]. $N = 7$ fehlende Kreatininwerte für den CCI (Nierenerkrankungen) wurden anhand von Geschlecht, Alter, Herzinsuffizienz, Hypertonie, peripherer arterieller Verschlusskrankheit, Diabetes, zerebrovaskulärer Erkrankung, chronischer Lebererkrankung und chronischer Nierenerkrankung imputiert [59].

Der Gesamtscore des PHQ-9 wurde zur dimensionalen Messung von Depressivität genutzt. Darüber hinaus wurde der in Studie 1 ermittelte optimale Cut-off für depressive Störungen (Maximum an Sensitivität und Spezifität) genutzt, um die Probanden in depressive versus nicht-depressive Patienten einzuteilen. In Studie 3 wurden Patienten auch bei Vorliegen einer

CIDI Diagnose (Dysthymie, Major Depression) als „depressiv“ gewertet, wenn der PHQ-9 unterhalb des Cut-offs lag (betrifft $N = 2$). So gab es in Studie 3 vier Gruppierungen bezüglich des zeitlichen Verlaufs depressiver Symptome über 6 Monate hinweg: 1. Persistierend nicht-depressive Patienten (PHQ-9 < 7 zur Baseline und zum Follow-up), 2. inzident depressive Patienten (PHQ-9 < 7 zur Baseline, PHQ-9 \geq 7 zum Follow-up), 3. persistierend depressive Patienten (PHQ-9 \geq 7 zu beiden Messzeitpunkten), 4. remittiert depressive Patienten (PHQ-9 \geq 7 zur Baseline, PHQ-9 < 7 zum Follow-up).

Um relevante Variablen zwischen den Depressionsgruppen zu vergleichen, wurden in Studie 2 nominalskalierte Variablen (Geschlecht, Raucherstatus, antidepressive Medikation, akutes Koronarsyndrom, Herzinsuffizienz, Hypertonie, Diabetes, Dyslipidämie, Myokardinfarkt, Revaskularisation) mittels Chi-Quadrat Test, kontinuierliche Variablen (Alter, Thrombozytenanzahl, PHQ-9, BDNF Konzentration, BMI, LVEF) mittels t-Test und Medianwerte (CCI, Dauer des Krankenhausaufenthalts) mittels Mann-Whitney-U-Test verglichen. Korrelationsanalysen untersuchten den Zusammenhang zwischen BDNF und kontinuierlichen Variablen (Alter, Thrombozytenanzahl), t-Tests wurden durchgeführt um BDNF-Konzentrationen für dichotome Variablen zu vergleichen (Geschlecht, Raucherstatus, antidepressive Medikation). In Studie 3 wurden Chi-Quadrat Tests genutzt um nominalskalierte Variablen zwischen den vier Depressionsgruppen (Verlauf von depressiven Symptomen) zu vergleichen. Anhand einfaktorieller Varianzanalysen wurden kontinuierliche Variablen (einschließlich BDNF-Konzentrationen) zwischen den Gruppen verglichen. T-Tests verglichen Follow-up-Patienten mit den $n = 35$ „drop-out“ Probanden.

Regressionsanalysen und Kontrolle für Kovariaten: Anhand linearer Regression wurde jeweils der Zusammenhang zwischen BDNF und Depressivität (PHQ-9), Subskalen von Depressivität (PHQ-9 KOG, PHQ-9 SOM) sowie somatischer Komorbidität (CCI) untersucht. Multiple Regressionsanalysen wurden genutzt, um die untersuchten Zusammenhänge für potentielle Störvariablen (Kovariaten) zu adjustieren. Für den Vergleich von BDNF-Konzentrationen zwischen Gruppen (Depressionsgruppen, Herzinsuffizienz, AKS) wurden logistische Regressionsanalysen genutzt, bzw. im Falle der vier Depressionsgruppen (Verlauf depressiver Symptome über 6 Monate hinweg) eine multinominale logistische Regressionsanalyse. Als Kovariaten wurden Merkmale berücksichtigt, welche in der Literatur zu beiden untersuchten Variablen einen Zusammenhang aufwiesen. Daher wurden alle Analysen zum Zusammenhang von BDNF und Depression unter statistischer Kontrolle für Alter, Geschlecht, Raucherstatus, antidepressive Medikation, Thrombozytenanzahl sowie CCI (ohne kardiale Erkrankungen), AKS und Herzinsuffizienz (in Studie 2 LVEF) wiederholt. Die Analysen zu BDNF-Konzentrationen und somatischer Komorbidität (CCI) enthielten Alter, Geschlecht, Thrombozytenanzahl, Depressivität (PHQ-9) und Raucherstatus als Kovariaten. Der Zusammenhang von BDNF und Herzinsuffizienz bzw. AKS wurde unter statistischer Kontrolle

von Alter, Geschlecht, Thrombozytenanzahl, Depressivität, Raucherstatus und CCI (ohne kardiale Erkrankungen) untersucht. Depression wurde hierbei als das Outcome des „Risikofaktors BDNF-Konzentration“ definiert; ebenso wurden Herzinsuffizienz, AKS und CCI als Outcome Variablen definiert. Kollinearitätsanalysen ergaben keine Multikollinearität in den adjustierten Regressionsmodellen.

6 Ergebnisse

Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden wie folgt veröffentlicht:

Tschorn M, Rieckmann N, Arolt V, Beer K, Haverkamp W, Martus P, Waltenberger J, Müller-Nordhorn J, Ströhle A (2019) Erkennungsgüte dreier deutschsprachiger Screeninginstrumente für Depression bei hospitalisierten Patienten mit koronarer Herzerkrankung. *Psychiatrische Praxis* 46:41-48.

Kuhlmann SL, Tschorn M, Arolt V, Beer K, Brandt J, Grosse L, Haverkamp W, Müller-Nordhorn J, Rieckmann N, Waltenberger J, Warnke K, Hellweg R, Ströhle A (2017) Serum brain-derived neurotrophic factor and stability of depressive symptoms in coronary heart disease patients: A prospective study. *Psychoneuroendocrinology* 77:196-202.

Tschorn M, Kuhlmann SL, Rieckmann N, Beer K, Grosse L, Arolt A, Waltenberger J, Haverkamp W, Müller-Nordhorn J, Hellweg R, Ströhle A (2020) Brain-derived Neurotrophic Factor, Depressive Symptoms, and Somatic comorbidity in Patients with Coronary Heart Disease. *Acta Neuropsychiatrica*:1-22.

6.1 Studie 1

Die 1019 untersuchten Patienten in Studie 1 (siehe Abbildung 1) waren durchschnittlich 62.7 Jahre alt (SD = 10.2; Range 24-88 Jahre) und zu 19.2% Frauen ($n = 196$). Die Dauer zwischen Beantwortung der Depressionsscreenings und den klinischen Interviews betrug im Mittel 12,88 Tage (SD = 11.95). Bei 104 (10%) Patienten betrug der zeitliche Abstand mehr als 4 Wochen.

6.1.1 Vergleich der AUCs dreier Depressionsscreenings

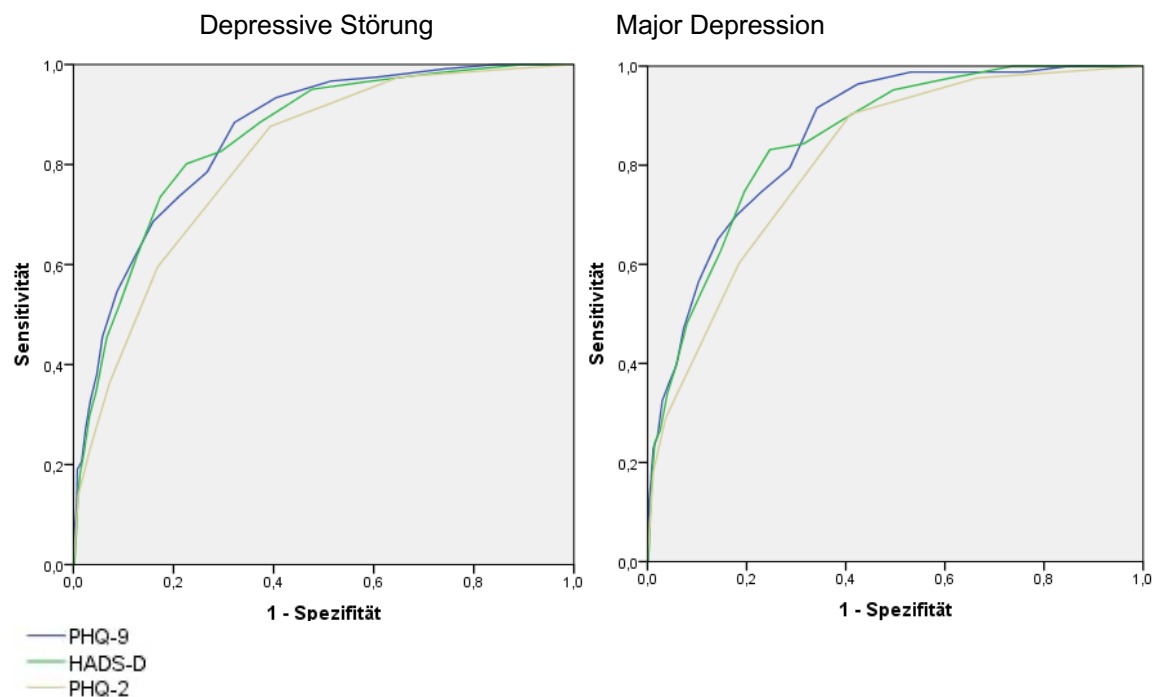
Tabelle 1 sind Prävalenzen und AUC-Werte für sowohl die Gesamtstichprobe als auch die antidepressiv unbehandelte Stichprobe zu entnehmen. In Abbildung 3 sind die ROC-Kurven der Gesamtstichprobe dargestellt. In beiden Stichproben und beiden Depressionskategorien unterschieden sich die AUC-Werte für den PHQ-9 nicht signifikant von den Werten für den HADS-D: Gesamtstichprobe Kategorie Depressive Störung (Dysthymie und Major Depression) $p = .69$, Kategorie Major Depression $p = .65$; unbehandelte Stichprobe Kategorie Depressive Störung $p = .67$, Kategorie Major Depression $p = .44$. In der Gesamtstichprobe waren PHQ-9 und HADS-D dem PHQ-2 in beiden Depressionskategorien überlegen (alle $p < .05$), in der unbehandelten Stichprobe traf dies in der Kategorie Depressive Störung ebenfalls zu (beide $p < .03$). Für die Major Depression war hingegen nur die AUC des PHQ-9 dem PHQ-2 überlegen ($p = .00$; für HADS-D $p = .08$).

Tabelle 1: Areas Under the Curve (AUCs) für die Kategorien Depressive Störung und Major Depression mit dem CIDI als Referenzstandard ^a

Gesamtstichprobe N=1019				Unbehandelte Stichprobe N=952			
n (%)	PHQ-9	HADS-D	PHQ-2	n (%)	PHQ-9	HADS-D	PHQ-2
Depressive Störung							
121 (11.9)	86,0 (82.9-89.2)	85,4 (82.1-88.7)	81,1 (77.4-84.9)	91 (9.6)	84,9 (82.2-88.5)	84,1 (80.1-88.1)	79,3 (74.9-83.7)
Major Depression							
83 (8.1)	86,2 (82.7-89.7)	85,4 (81.7-89.1)	81,3 (77.0-85.6)	60 (6.3)	86,0 (81.9-90.0)	84,3 (79.9-88.8)	79,8 (74.7-85.0)

^a Tabelle modifiziert nach Tschorn et al., 2017 [60]. 95% Konfidenzintervalle der AUC-Werte in Klammern, HADS-D = Depressionsskala der Hospital Anxiety and Depression Scale, PHQ-9 = Patient-Health-Questionnaire, PHQ-2 = 2-Item Kurzversion des PHQ-9

Abbildung 3: Kurven der Receiver Operating Characteristics ^a



^a Abbildung modifiziert nach Tschorn et al., 2017 [60]

6.1.2 Diagnostische Kennwerte für mögliche Cut-off-Werte

Sensitivität, Spezifität, positiver und negativer prädiktiver Wert für optimale Cut-off-Werte gemäß Löwe et al. [56] (größtmögliche Sensitivität und Spezifität ≥ 75) und Youden-Index [55] (maximale Summe aus Sensitivität und Spezifität) sind in Tabelle 2 dargestellt. Für PHQ-9 und HADS-D war nach Youden-Index für beide Depressionskategorien der optimale Cut-off-Wert 7, für den PHQ-2 lag dieser bei 2 Punkten in beiden Kategorien. Für den HADS-D erfüllte der Cut-off von 7 für beide Kategorien auch die Kriterien für optimale Cut-off-Werte nach Löwe, für den PHQ-9 hingegen war der nach Löwe optimale Cut-off für beide Kategorien bei 9 Punkten

und für den PHQ-2 für beide Kategorien 3 Punkten. Bei Wiederholung der Analysen unter Ausschluss der 67 Patienten in aktueller antidepressiver Behandlung ändern sich die optimalen Cut-off-Werte nach Youden-Index nicht, allerdings ist der optimale Cut-off nach Löwe für den PHQ-9 in der Kategorie Depressive Störung bei 8 Punkten, alle anderen Cut-off-Werte nach Löwe bleiben identisch zur Analyse in der Gesamtstichprobe. Des Weiteren wurden die Analysen unter Ausschluss der 104 Patienten durchgeführt, deren CIDI Interviews mehr als 4 Wochen nach dem Screening durchgeführt wurden. Die optimalen Cut-off-Werte blieben hierbei stabil, jedoch waren die AUCs des PHQ-2 denen von PHQ-9 und HADS-D in der Gesamtstichprobe nicht mehr statistisch unterlegen (beide $p > .22$).

Tabelle 2: Diagnostische Kennwert für optimale Cut-offs (Gesamtstichprobe N=1019) ^a

Cut-off	Depressive Störung					Major Depression				
	Sensitivität	Spezifität	PPW	NPW	Youden	Sensitivität	Spezifität	PPW	NPW	Youden
HADS-D										
7*	80.2 (72.5-86.6)	77.4 (74.6-80.0)	32.3 (27.2-37.8)	96.7 (95.2-97.8)	.58	83.1 (74.1-90.1)	75.3 (72.5-78.0)	23.0 (18.5-28.0)	98.1 (96.9-98.9)	.58
PHQ-9										
7	88.4 (81.9-93.3)	67.8 (64.7-70.8)	27.0 (22.8-31.5)	97.8 (96.4-98.7)	.56	91.6 (84.3-96.3)	65.8 (62.7-68.8)	19.2 (15.5-23.3)	98.9 (97.8-99.5)	.57
9*	73.6 (65.3-80.9)	79.0 (76.2-81.5)	32.0 (26.7-37.6)	95.7 (94.1-97.0)	.53	74.7 (64.7-83.2)	76.9 (74.2-79.5)	22.3 (17.7-27.4)	97.2 (95.8-98.2)	.52
PHQ-2										
2	87.6 (81.0-92.7)	60.7 (57.5-63.9)	23.1 (19.4-27.1)	97,3 (95.8-98.4)	.48	90.4 (82.8-95.5)	59.0 (55.8-62.1)	16.3 (13.1-19.9)	98.6 (97.4-99.3)	.49
3*	59.5 (50.6-68.0)	83.2 (80.6-85.5)	32.3 (26.4-38.6)	93,8 (92.0-95.4)	.43	60.2 (49.5-70.3)	81.5 (78.9-83.9)	22.4 (17.3-28.2)	95.9 (94.3-97.1)	.42

^a Tabelle modifiziert nach Tschorn et al., 2017 [60]. 95% Konfidenzintervalle für die Kennwerte in Klammern, HADS-D = Depressionsskala der Hospital Anxiety and Depression Scale, PHQ-9 = Patient-Health-Questionnaire, PHQ-2 = 2-Item Kurzversion des PHQ-9, PPW = Prädiktiver Positiver Wert, NPW = Negativer Prädiktiver Wert, **fett gedruckt** sind optimale Cut-offs mit maximalem Youden-Index (Maximum an Sensitivität+Spezifität), * optimale Cut-offs nach Löwe (Spezifität von mind. 75 und maximale Sensitivität) [56]

6.2 Studien 2 und 3

Von 225 Probanden, für die BDNF-Konzentrationen im Blutserum analysiert wurden, lagen für 190 Probanden (84%) Daten der Follow-up Untersuchung zu depressiven Symptomen 6 Monate später vor (siehe Ergebnisse Studie 3). Soziodemographische Charakteristika der Baseline Stichprobe, der Follow-up Stichprobe sowie relevanter Teilstichproben sind in Tabelle3 dargestellt. Ein Vergleich der 190 Probanden der Follow-up Stichprobe mit den 35 „drop-out“ Patienten ergab höhere Depressionswerte im PHQ-9 (9.9 ± 6.3 vs. 6.1 ± 4.6 , $p = .00$) und höhere somatische Komorbidität (CCI: 1.3 ± 1.5 vs. 0.8 ± 1.2 , $p = .05$) bei den „drop-out“ Patienten.

Tabelle 3: Charakteristika der untersuchten Stichproben in Studie 2 und 3 ^a

	Baseline			<i>p</i>	Follow-up
	Gesamt <i>N</i> = 225	PHQ-9 < 7 <i>n</i> = 131 (58%)	PHQ-9 ≥ 7 <i>n</i> = 94 (42%)		Gesamt <i>N</i> = 190
Alter, <i>M</i> ± <i>SD</i> /Range	64.3±10.8/53	65.3±10.8/53	62.8±10.6/38	.09	64.8±10.5/44
Weiblich, <i>n</i> (%)	46 (20.4)	30 (22.9)	16 (17)	.28	41 (21.6)
Raucher, <i>n</i> (%)	66 (29.3)	36 (27.5)	30 (31.9)	.47	52 (27.4)
Thrombozytenanzahl, <i>M</i> ± <i>SD</i>	230.9±84.5	237.9±95.2	221.2±66.3	.14	231.6±85
Antidepressiva, <i>n</i> (%)	11 (4.9)	3 (2.3)	8 (8.5)	.03	8 (4.2)
PHQ-9, <i>M</i> ± <i>SD</i>	6.7±5.1	3.3±2	11.5±4	.00	6.1±4.6
Serum BDNF in ng/ml, <i>M</i> ± <i>SD</i>	3.04±1.12	3.17±1.14	2.85±1.08	.03	3.05±1.12
AKS, <i>n</i> (%)	93 (41.3)	58 (44.3)	35 (37.2)	.29	75 (39.5)
Herzinsuffizienz, <i>n</i> (%)	77 (34.2)	36 (27.5)	41 (43.6)	.01	62 (32.6)
Modifizierter CCI, <i>Mdn</i> ± <i>SD</i>	0±1.2	0±1.2	1±1.2	.03	0±1.1
BMI, <i>M</i> ± <i>SD</i>	28.2±5	27.5±4.9	29.2±5.1	.01	28.2±4.8
Hypertonie, <i>n</i> (%)	202 (89.8)	114 (87)	88 (93.6)	.11	169 (88.9)
Diabetes, <i>n</i> (%)	57 (25.3)	37 (28.2)	20 (21.3)	.24	45 (23.7)
Dyslipidämie, <i>n</i> (%)	170 (75.6)	96 (73.3)	74 (78.7)	.35	141 (74.2)
Myokardinfarkt, <i>n</i> (%)	93 (41.3)	50 (38.2)	43 (45.7)	.26	75 (39.5)
Revaskularisation, <i>n</i> (%)	148 (65.8)	77 (58.8)	71 (75.5)	.01	124 (65.3)
LVEF, <i>M</i> ± <i>SD</i>	47.8±14.1	48.7±12.4	46.5±16.1	.26	48±14
Krankenhausaufenthalt in Tagen, <i>Mdn</i> / <i>SD</i> / <i>Range</i> *	4 ± 6.2/ 49	4 ± 5.4/ 45	3 ± 7.3 / 49	.27	4 ± 53/ 56

^a Tabelle modifiziert nach Tschorn et al., 2020 [61] und Kuhlmann et al., 2017 [51]. *M* = Mittelwert, *SD* = standard deviation (Standardabweichung), *Mdn* = Median, PHQ-9 = Patient-Health-Questionnaire 9, AKS = Akutes Koronarsyndrom, CCI = Charlson Comorbidity Index, BDNF = Brain-Derived Neurotrophic Factor, BMI = Body Mass Index, LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion, * Länge des Krankenhausaufenthalts lag vor *n* = 215 Patienten vor, *p*-Werte <.05 sind fettgedruckt

6.2.1 BDNF-Konzentrationen und Depression:

Es ergab sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang von BDNF-Konzentrationen und Depressivität (PHQ-9) ($\beta = -.114$, $KI = -.246 - .018$, $p = .09$, siehe Tabelle 4b). Ein signifikanter Gruppenunterschied in BDNF-Konzentrationen mit niedrigeren Werten bei depressiven (PHQ-9 ≥ 7) im Vergleich zu nicht-depressiven (PHQ-9 < 7) (Odds Ratio [OR] = .768, $KI = .601 - .983$, $p = .04$) Patienten verpasste statistische Signifikanz bei Kontrolle von möglichen Störvariablen (OR = .820, $KI = .624 - 1.078$, $p = .15$). Somatische Depressivität (PHQ-9 SOM) korrelierte nicht mit BDNF-Konzentrationen. Die kognitiv-affektive Subskala des PHQ-9 (PHQ-9 KOG) verpasste sowohl im unadjustierten wie adjustierten Regressionsmodell knapp einen signifikanten Zusammenhang zu BDNF ($\beta = -.116$, $KI = -.248 - .016$, $p = .08$ bzw. $\beta = -.114$, $KI = -.262 - .016$, $p = .08$).

Tabelle 4a: Zusammenhang zwischen BDNF und Kovariaten ^a

		BDNF		
		N	Korrelation	p
Alter		225	r= -.15	.02
Thrombozytenanzahl		225	r= .25	.00
		N	M±SD (ng/ml)	p
Geschlecht	Weiblich	46	3.17±1.16	.38
	Männlich	179	3.01±1.11	
Raucherstatus	Raucher	66	3.20±1.25	.17
	Nicht-Raucher	159	2.97±1.06	
Antidepressive Medikation	Ja	11	3.12±1.15	.81
	Nein	214	3.04±1.12	

Tabelle 4b: BDNF und Depression ^a

		BDNF						
		N	unadjustiert			adjustiert für Kovariaten		
			β	95% KI	p	β	95% KI	p
PHQ-9		225	-.114	-.246 - .018	.09	-.085	-.224 - .054	.23
PHQ-9 KOG		225	-.116	-.248 - .016	.08	-.114	-.262 - .016	.08
PHQ-9 SOM		225	-.090	-.221 - .041	.18	-.029	-.172 - .110	.66
		N	unadjustiert			adjustiert nach Kovariaten		
			OR	95% KI	p	OR	95% KI	p
PHQ-9	≥7: depressiv	94	.768	.601 - .983	.04	.820	.624- 1.078	.15
	<7: nicht-depressiv	131						

^a Tabellen modifiziert nach Tschorn et al., 2020 [61]; BDNF = Brain Derived Neurotrophic Factor, SD = standard deviation (Standardabweichung), 95% KI = 95% Konfidenzintervall, PHQ-9 = Patient-Health-Questionnaire 9, PHQ-9 SOM = somatische depressive Symptome, PHQ-9 KOG = kognitiv-affektive depressive Symptome, p-Werte < .05 sind fettgedruckt

6.2.2 BDNF-Konzentrationen und somatische Komorbidität:

Es lag ein negativer Zusammenhang von BDNF-Konzentrationen und somatischer Komorbidität (Charlson Comorbidity Index) vor ($\beta = -.149$, KI = $-.280 - -.018$, $p = .03$, Tabelle 5). Dieser Zusammenhang verpasste nach Kontrolle möglicher Störvariablen knapp statistische Signifikanz ($\beta = -.123$, KI = $-.254 - .006$, $p = .06$). Die geschlechterstratifizierte Analyse ergab einen signifikanten negativen Zusammenhang von somatischer Komorbidität und BDNF, auch nach Kontrolle für Störvariablen ($\beta = -.355$, KI = $-.640 - -.079$, $p = .02$ bzw. $\beta = -.360$, KI = $-.653 - -.067$, $p = .02$). Hingegen fand sich kein solcher Zusammenhang für Männer ($\beta = -.082$, KI = $-.280 - -.066$, $p = .28$). Dasselbe Bild zeigt sich bei der Analyse der modifizierten (nicht-kardialen) somatischen Komorbidität (siehe Tabelle 5). Patienten mit KHK sowie komorbider Herzinsuffizienz zeigten niedrigere BDNF-Konzentrationen als Patienten mit

KHK ohne komorbide Herzinsuffizienz (2.73 ng/ml vs. 3.20 ng/ml, OR = .667, KI = .510 – .873, $p = .00$), auch nach Kontrolle für Störvariablen (OR = .702, KI = .528 – .934, $p = .02$).

Tabelle 5: Zusammenhang von BDNF mit somatischer Komorbidität, Herzinsuffizienz und AKS ^a

		BDNF						
		unadjustiert				adjustiert für Kovariaten		
		<i>N</i>	β	95% KI	<i>p</i>	β	95% KI	<i>p</i>
CCI		225	-.149	-.280 - -.018	.03	-.123	-.254 - .006	.06
CCI weiblich		46	-.355	-.640 - -.070	.02	-.360	-.653 - -.067	.02
CCI männlich		179	-.082	-.230 - .066	.28	-.057	-.205 - .090	.44
Mod. CCI		225	-.131	-.262 - .000	.05	-.103	-.236 - .030	.13
Mod. CCI weiblich		46	-.353	-.638 - -.068	.02	-.343	-.642 - -.042	.03
Mod. CCI männlich		179	-.057	-.206 - .091	.45	-.034	-.183 - .115	.66
Herzinsuffizienz	Ja	77	.667	.510 - .873	.00	.702	.528 - .934	.02
	Nein	148						
AKS	Ja	93	1.304	1.024 - 1.662	.03	1.173	.896 - 1.535	.25
	Nein	132						

^a Tabelle modifiziert nach Tschorn et al., 2020 [61]; BDNF = Brain Derived Neurotrophic Factor, 95% KI = 95% Konfidenzintervall, AKS = Akutes Koronarsyndrom, CCI = Charlson Comorbidity Index, Mod. CCI = modifizierter CCI (ohne kardiale Erkrankungen), OR = Odds Ratio, PHQ-9 = Patient-Health-Questionnaire 9, *p*-Werte <.05 sind fettgedruckt

6.2.3 BDNF-Konzentrationen und der zeitliche Verlauf depressiver Symptome:

Charakteristika der vier untersuchten Gruppen hinsichtlich des zeitlichen Verlaufs depressiver Symptome sind in Tabelle 6 gegenübergestellt. Unterschiede zwischen den vier Gruppen fanden sich für Depressivität (Baseline und Follow-up) und BDNF ($F_{3,186} = 5.040$, $p = .00$). Post-hoc Gruppenvergleiche ergaben, dass persistierend depressive Patienten niedrigere BDNF-Konzentrationen aufwiesen als die anderen drei Depressionsgruppen (jeweils $p < .05$). Der Unterschied in BDNF-Konzentrationen zwischen den vier Depressionsgruppen blieb nach statistischer Kontrolle für die Kovariaten bestehen (Alter, Geschlecht, Raucherstatus, Antidepressiva, Thrombozytenanzahl, CCI, akutes Koronarsyndrom, LVEF). Persistierend nicht-depressive Patienten unterschieden sich in ihren BDNF-Konzentrationen nicht von remittiert depressiven und inzident depressiven Patienten (beide $p > .37$).

Tabelle 6: Charakteristika der vier Depressionsgruppen in Studie 3 ^a

	Nicht-depressiv zur Baseline <i>n</i> = 117		Depressiv zur Baseline <i>n</i> = 73		<i>p</i>
	Persistierend nicht-depressiv <i>n</i> = 94	Inzident depressiv <i>n</i> = 23	Persistierend depressive <i>n</i> = 48	Remittiert depressiv <i>n</i> = 25	
Baseline					
Alter, <i>M</i> ± <i>SD</i>	67 ± 10	62 ± 12	63 ± 11	63 ± 12	.127
Geschlecht, <i>n</i> (%)	22 (23)	8 (35)	7 (15)	8 (32)	.193
Raucher, <i>n</i> (%)	20 (21)	9 (39)	14 (29)	9 (36)	.224
Antidepressiva, <i>n</i> (%)	1 (1)	1 (4)	3 (6)	3 (12)	.087
Thrombozytenanzahl, <i>M</i> ± <i>SD</i>	230 ± 90	252 ± 120	222 ± 71	228 ± 51	.593
Modifizierter CCI, <i>M</i> ± <i>SD</i>	0.7 (1.1)	1.1 (1.2)	0.9 (1.2)	1.0 ± 1.2	.170
AKS, <i>n</i> (%)	43 (46)	9 (40)	20 (42)	4 (16)	.061
LVEF, <i>M</i> in % ± <i>SD</i>	50 ± 12	47 ± 14	45 ± 16	48 ± 15	.169
Herzinsuffizienz, <i>n</i> (%)	23 (24)	7 (30)	23 (48)	9 (36)	.043
PHQ-9 score, <i>M</i> ± <i>SD</i>	3.0 ± 2.1	4.1 ± 1.7	11.3 ± 3.6	10.0 ± 2.8	<.001
Serum BDNF in ng/ml, <i>M</i> ± <i>SD</i>	3.01 ± 1.05	3.5 ± 1.49	2.58 ± 0.96	3.37 ± 1.06	.002
6 Monats Follow up					
PHQ-9 score, <i>M</i> ± <i>SD</i>	2.4 ± 1.7	9.1 ± 2.7	11.1 ± 3.7	4.2 ± 1.8	<.001

^a Tabelle modifiziert nach Kuhlmann et al., 2017 [51]; *M* = Mittelwert, *SD* = standard deviation (Standardabweichung), Modifizierter CCI = Charlson Comorbidity Index ohne kardiale Diagnosen, AKS = akutes Koronarsyndrom, LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion, PHQ-9 = Patient Health Questionnaire 9, BDNF = brain-derived neurotrophic factor, *p*-Werte <.05 sind fettgedruckt

Logistische Regressionsanalysen (siehe Tabelle 7) ergaben, dass BDNF-Konzentrationen nicht mit inzidenter Depressivität assoziiert waren (OR = 1.50, KI = 0.95 – 2.39, *p* = .08). Jedoch waren BDNF-Konzentrationen mit persistierenden depressiven Symptomen im Vergleich zu remittierten depressiven Symptomen nach 6 Monaten assoziiert (OR = 0.37, KI = 0.19 – 0.74, *p* = .01). Auch das Vorliegen eines AKS prädizierte persistente im Vergleich zu remittierten depressiven Symptomen (OR = 4.60, KI = 1.12 – 18.97, *p* = .04). Die nicht-kardiale somatische Komorbidität war hingegen mit inzidenter Depressivität assoziiert (OR = 1.61, KI = 1.06 – 2.46, *p* = .03).

Tabelle 7: Störvariablen-adjustierte Odds Ratios und zeitlicher Verlauf der Depressivität über 6 Monate ^a

Initial depressive Patienten (Baseline)			
Persistierend depressive Patienten (vs. remittiert depressive Patienten)			
Prädiktor	OR	95% KI	<i>p</i>
Alter	0.97	(0.91 – 1.03)	.259
Geschlecht (weiblich = 0, männlich = 1)	3.40	(0.83 – 13.99)	.090
Rauchen	0.31	(0.08 – 1.25)	.099
Antidepressiva	1.35	(0.14 – 13.01)	.793
Thrombozytenanzahl	0.99	(0.99 – 1.01)	.881
Charlson Comorbidity Index	1.03	(0.61 – 1.75)	.908
Akutes Koronarsyndrom	4.60	(1.12 – 18.97)	.035
LVEF	0.99	(0.95 – 1.03)	.581
Serum BDNF	0.37	(0.19 – 0.74)	.005
Initial nicht-depressive Patienten (Baseline)			
Inzident depressive Patienten (vs. persistierend nicht-depressive Patienten)			
Prädiktor	OR	95% KI	<i>p</i>
Alter	0.95	(0.89 – 1.01)	.095
Geschlecht (weiblich = 0, männlich = 1)	0.37	(0.12 – 1.18)	.094
Raucher	1.93	(0.57 – 6.57)	.291
Antidepressiva	4.91	(0.16 – 152.92) ^b	.364
Thrombozytenanzahl	1.00	(0.99 – 1.01)	.929
Charlson Comorbidity Index	1.61	(1.06 – 2.46)	.026
Akutes Koronarsyndrom	0.46	(0.14 – 1.46)	.186
LVEF	0.98	(0.94 – 1.02)	.307
Serum BDNF	1.50	(0.95 – 2.39)	.081

^a Tabelle modifiziert nach Kuhlmann et al., 2017 [51], OR = Odds Ratio, 95% KI = 95% Konfidenzintervall, LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion, BDNF = Brain Derived Neurotrophic Factor, 95% KI = 95% Konfidenzintervall, *p*-Werte <.05 sind fettgedruckt, ^b unter den initial nicht-depressiven Patienten nahmen lediglich 2 Patienten Antidepressiva

7 Diskussion

7.1 Studie 1

Für die weit verbreiteten Depressionscreenings PHQ-9 und HADS-D ließ sich in einer Stichprobe von Patienten mit KHK eine hinreichende Diskriminierungsfähigkeit, gemessen durch die AUC für die Kategorien Major Depression und Depressive Störung (Dysthymie und Major Depression), nachweisen, welche sich zwischen den beiden Testverfahren nicht unterschied. Die berechnete Diskriminationsfähigkeit befindet sich im Bereich bisheriger Studien mit kardiologischen Stichproben [62–67] und auch nicht kardiologischer Stichproben [56, 68–71]. Eine neue Meta-Analyse auf Primärdatenbasis ($N = 17357$) ergab für den PHQ-9 eine AUC von 85.5 gegenüber einem vollstrukturiertes Interview (Major Depression), was nah an der in Studie 1 ermittelten AUC von 86.2 für den PHQ-9 gegenüber dem vollstrukturierten CIDI liegt [70]. Dieselbe Arbeitsgruppe erstellte ebenfalls eine Meta-Analyse mit Primärdaten für den PHQ-2 ($N = 44318$) und fand hier ebenfalls mit einer AUC von 82 gegen ein vollstrukturiertes Interview einen mit Studie 1 vergleichbaren Wert ($AUC = 81.3$) [72]. Der PHQ-2 war den beiden anderen Screeninginstrumenten unterlegen, was im Kontrast zu vorherigen Studien und einer Meta-Analyse mit Hinweisen auf Gleichwertigkeit von PHQ-2 und PHQ-9 steht [73, 74]. Unsere Daten stützen bezüglich des Gebrauchs des PHQ-2 bisherige Studienergebnisse aus kardiologischen Stichproben in der Empfehlung des niedrigeren Cut-offs von 2 [64, 75] und in der Empfehlung aufgrund der geringen Spezifität bei positiv gescreenten Patienten innerhalb eines 2-stufigen Verfahrens die restlichen 7 Items des PHQ-9 anzuschließen, was die Verwendung der weiteren 7 Items um über 50% reduziert und damit Ressourcen schont [72, 75]. In Bezug auf Sensitivität und Spezifität befanden sich die ermittelten Werte für PHQ-9 und HADS-D ebenfalls im Bereich vorheriger Studien [76]. Einen klinisch relevanten Befund betrifft die optimalen Cut-off-Werte, da unsere Ergebnisse bisherige internationale Studien stützen, die für kardiologische Stichproben deutlich niedrigere optimale Cut-offs ermittelten [63–65], als es die Empfehlungen der Screeninginstrumente vorsehen [69, 73, 77], da die Instrumente sonst sehr niedrige Sensitivitätswerte aufweisen. In bisherigen Studien mit kardiologischen Stichproben aus dem englischsprachigen Raum lagen für HADS-D und PHQ-9 die optimalen Cut-offs für Major Depression bei 6 und für die Kategorie irgendeiner depressive Störung bei 5 [63, 65]. Dementgegen stehen Ergebnisse einer chinesischen Studie, die an einer kardiologischen Stichprobe die niedrigeren Cut-offs für das Erkennen einer Major Depression durch PHQ-9 und HADS-D nicht replizieren konnte und optimale Cut-offs von 9 bzw. 10 Punkten berichtete. Bei uns lagen die optimalen Cut-offs unter Anwendung beider Kriterien für optimale Cut-offs (Youden-Index und Löwe et al. [56]) für den HADS-D durchgängig bei 7 und für den PHQ-9 je nach Kriterium bei 7 (Youden-Index) oder 9 (Löwe et al., [56]). Ob diese abweichenden Ergebnisse zwischen englischsprachigen, chinesischen und unserer deutschsprachigen Erhebung ein auf den Sprachraum

zurückzuführendes Phänomen abbilden, bliebe in Replikationsstudien zu klären. Der positive prädiktive Wert (PPW) als Indikator für den Anteil richtig positiver unter den positiv gescreenten ist unter Anwendung des Kriterium nach Löwe et al. [56] etwas höher, jedoch rangiert der PPW für die optimalen Cut-offs insgesamt zwischen 16.3 und 32.3 und ist damit so niedrig, dass die Mehrzahl der diagnostischen Abklärungen einer Depression nach positivem Depressionsscreening ohne entsprechende Diagnose enden wird. Je nachdem, ob Nutzer eines Depressionsscreenings den Fokus auf ein ressourcenschonendes Screening oder auf die Identifikation möglichst vieler behandlungsbedürftiger depressiver Patienten legen, sollte auf Grundlage der vorliegenden Daten der optimale Cut-off nach Löwe bzw. nach Youden-Index gewählt werden. Wobei anzumerken ist, dass der HADS-D in beiden Fällen denselben optimalen Cut-off aufweist. Limitationen der Studie 1 betreffen die zum Großteil telefonisch durchgeführten CIDI Interviews und einen zeitlichen Abstand von bis zu 8 Wochen zwischen Screening und Interview bei 10% der Patienten, wobei letzteres die optimalen Cut-off-Werte nicht beeinflusste (stabil unter Ausschluss der 104 Patienten). Des Weiteren waren Frauen mit 19.2% der Studieneinschlüsse bei einem Anteil von 30% der Teilnahmeberechtigten unterrepräsentiert.

7.2 Studien 2 und 3

In Studie 2 und 3 wurde die Rolle des Biomarkers BDNF für den Zusammenhang von Depression und koronarer Herzerkrankung untersucht. In der vorliegenden Arbeit ließ sich der Befund niedrigerer BDNF Serumwerte bei depressiven Patienten im Vergleich zu nicht depressiven Patienten in einer Stichprobe von Patienten mit KHK nicht replizieren. Ein signifikanter Gruppenunterschied verschwand nach statistischer Kontrolle für potenzielle Kovariaten und bestand daher nicht unabhängig von Variablen wie Raucherstatus, Alter, Geschlecht, antidepressiver Medikation, Thrombozytenanzahl und somatischer Komorbidität. Wie die Ergebnisse aus Studie 1 jedoch zeigen, identifiziert der PHQ-9 Cut-off von 7 Punkten nur 65.8% (Spezifität) der Patienten als richtig-negativ, weswegen mit einem Anteil von 34.2% falsch-positiver in der depressiven Gruppe ($n = 94$) gerechnet werden muss. Daher kann neben der in der bisherigen Literatur spärlichen Korrektur für mögliche Störvariablen auch die Anzahl falsch-positiv depressiv gescreenter Patienten und die kleine Stichprobengröße ursächlich dafür sein, dass in Studie 2 ein Zusammenhang von BDNF und Depression nicht nachgewiesen werden konnte. Die Befundlage der vorliegenden Arbeit passt zur Einschätzung von Molendijk und Kollegen [24], dass der Zusammenhang von Depression und BDNF kleiner ist als zunächst angenommen.

Bezüglich des Zusammenhangs von BDNF und somatischer Komorbidität ergab sich kein eindeutiges Bild, jedoch zeigte sich ein stärkerer Zusammenhang von BDNF zu somatischer Komorbidität als zur Depressivität. Bei einer geschlechtsstratifizierten Analyse zeigte sich ein auch nach Störvariablenkontrolle vorhandener Zusammenhang von BDNF und somatischer

Komorbidität bei Frauen, der sich nicht auf kardiale Erkrankungen beschränkte. Aufgrund der geringen Anzahl weiblicher Teilnehmer ($n = 46$) ist dieses Ergebnis zwar vorsichtig zu interpretieren, jedoch in Übereinstimmung mit dem Befund eines geschlechtsdifferentiellen Zusammenhangs von BDNF und kardiovaskulären Outcomes bei Frauen [78]. Ein eindeutigeres Bild zeigte für die Herzinsuffizienz: Patienten mit KHK und komorbider Herzinsuffizienz zeigten auch nach Störvariablenkontrolle niedrigere BDNF-Werte als Patienten mit KHK und ohne Herzinsuffizienz, was vorherige Untersuchungen zu BDNF bei Herzinsuffizienz bestätigt [38, 79]. Da Patienten mit KHK und zusätzlicher Herzinsuffizienz untersucht wurden, deutet die vorliegende Arbeit auf einen negativen Dosis-Wirkungs-Zusammenhang von BDNF mit kardiovaskulärer Dysfunktion hin, welcher unabhängig von depressiven Symptomen besteht. Mögliche Mechanismen dieses Zusammenhangs könnten die BDNF Sekretion durch die Skelettmuskulatur und deren Energiemetabolismus betreffen [33, 38, 79], jedoch wird nur ein geringer Teil des zirkulierenden BDNF in der Skelettmuskulatur synthetisiert [80].

Unsere Ergebnisse lassen die Frage offen, ob sich BDNF-Werte im Zusammenhang mit einem akuten Koronarsyndrom tatsächlich erhöhen. Dies wäre zwar in Übereinstimmung mit Okada et al. [32], die erhöhte BDNF-Werte nach Myokardinfarkt fanden, jedoch im Kontrast zu Manni et al., die niedrigere BDNF-Konzentrationen bei Patienten nach AKS fanden im Vergleich zu gesunden Kontrollen [36]. Da der Befund erhöhter BDNF-Werte bei Patienten mit AKS in der vorliegenden Arbeit einer statistischen Kontrolle von Störvariablen nicht standhielt, ist weitere Forschung zur Untersuchung dieses Zusammenhangs erforderlich.

Insgesamt fanden wir demnach Hinweise auf einen Zusammenhang körperlicher Erkrankungen mit BDNF Konzentration, sowohl in Bezug auf kardiovaskuläre Erkrankungen als auch in Bezug auf die allgemeine somatische Komorbidität (bei Frauen). Da in bisherigen Untersuchungen nicht-depressive Patienten mit KHK niedrigere BDNF-Werte aufwiesen als nicht-depressive Kontrollen ohne kardiale Erkrankung [35], kann vermutet werden, dass bei Patienten mit KHK bereits niedrigere BDNF-Werte durch die kardiovaskuläre Erkrankung und mögliche Begleiterkrankungen vorliegen und daher zusätzliche depressive Symptome weniger ins Gewicht fallen als es bei depressiven versus nicht-depressiven Patienten ohne schwere somatische Erkrankungen der Fall wäre. Dies könnte ebenfalls dazu beigetragen haben, dass ein Zusammenhang von Depression und BDNF in Studie 2 nicht im erwarteten Ausmaß feststellbar war.

Der für BDNF bedeutsame Val66Met Polymorphismus sowie BDNF Methylierung konnten bereits mit der Persistenz depressiver Symptome in Verbindung gebracht werden [41, 81]. Die vorliegende Arbeit konnte nun ebenfalls auf der Ebene von BDNF-Konzentrationen im Serum bestätigen, dass BDNF ein Prädiktor für persistierend depressive Symptome ist, verglichen mit vorübergehenden depressiven Symptomen. BDNF zur Baseline zeigt keinen prädiktiven Wert

bezüglich der Inzidenz depressiver Symptome, jedoch hatte die somatische Komorbidität zur Baseline einen statistischen Einfluss darauf, welche Patienten im Verlauf von 6 Monaten neue depressive Symptome entwickelten (inzident depressiv). Für eine bessere Generalisierbarkeit der Ergebnisse sowie ein tieferes Verständnis der Kausalzusammenhänge wäre für zukünftige Studien sowohl eine Messwiederholung der BDNF-Konzentrationen von Interesse, als auch eine größere Stichprobe mit einem ausreichend großen Anteil schwer depressiver Probanden sowie ausreichend weiblichen Teilnehmern, damit geschlechtsstratifizierte Analysen auch der Depressions-Verlaufsgruppen ermöglicht werden.

7.3 Schlussfolgerungen

Die vorliegende Arbeit untersuchte im deutschsprachigen Raum erstmals die PHQ-9 und HADS-D Cut-off Empfehlungen bei kardiologischen Patienten und zeigte, dass Cut-off-Werte im Einklang mit internationalen kardiologischen Studien niedriger angesetzt werden sollten. Des Weiteren offenbarte die vorliegende Arbeit die Problematik um die große Anzahl falsch-positiv depressiv gescreenter Patienten bei einem routinemäßigen Depressionsscreening in der Kardiologie. Hier sind weitere Forschung und die Erarbeitung von Konzepten nötig, um dem Problem des hohen Diagnostikaufwands zu begegnen, denn es gibt neben diesem Nachteil wiederum auch Hinweise auf einen Nutzen solcher Screenings mit hoher Relevanz für den klinischen Alltag und der Lebensqualität komorbid erkrankter Patienten [19]. Im Sinne der Präzisionsmedizin (Precision Medicine), die versucht Behandlungsmöglichkeiten durch die Identifikation von prognostischen Subgruppen zu verbessern, können die Ergebnisse der vorliegenden Studien kombiniert werden. So erscheint beispielsweise die Ergänzung von Informationen aus einem Depressionsscreening (erhöhte Depressivitätswerte) durch Laborwerte wie der BDNF Konzentration sinnvoll um einen prognostisch wichtigen Phänotyp kardiologischer Patienten zu identifizieren, der mit einem erhöhten Risiko persistierender Depressivität einhergeht. In einer weiteren Publikation aus der CDCare Biomarker-Studie wurde der Serotonin-Transporter-Promoter-Polymorphismus (5-HTTLPR) mit inzidenter, jedoch nicht mit persistierender Depression in Verbindung gebracht [82]. Weitere Studien und letztlich randomisiert kontrollierte Studien müssen klären, ob sich die Hinweise auf unterschiedliche Phänotypen in differenzielle Behandlungsempfehlungen übersetzen lassen.

8 Literaturverzeichnis

1. Global Health Estimates 2016: Death by Cause, Age, Sex, by Country and by Region, 2000-2016. Geneva, World Health Organisation; 2018.
2. Statistisches Bundesamt. Todesursachenstatistik. Sterbefälle, Sterbeziffern (je 100.000 Einwohner, altersstandardisiert) (ab 1998). <https://www.gbe-bund.de> (Stand: 19.05.2020). Zugriff 9. Oktober 2020.
3. GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018;392:1789–1858.
4. Rehm J, Shield KD. Global Burden of Disease and the Impact of Mental and Addictive Disorders. *Curr Psychiatry Rep*. 2019;21:10.
5. Rudisch B, Nemeroff CB. Epidemiology of comorbid coronary artery disease and depression. *Biol Psychiatry*. 2003;54:227–240.
6. Kuhlmann SL, Arolt V, Haverkamp W, Martus P, Ströhle A, Waltenberger J, Rieckmann N, Müller-Nordhorn J. Prevalence, 12-Month Prognosis, and Clinical Management Need of Depression in Coronary Heart Disease Patients: A Prospective Cohort Study. *Psychother Psychosom*. 2019;88:300–311.
7. Meijer A, Conradi HJ, Bos EH, Thombs BD, van Melle JP, de Jonge P. Prognostic association of depression following myocardial infarction with mortality and cardiovascular events: a meta-analysis of 25 years of research. *Gen Hosp Psychiatry*. 2011;33:203–216.
8. de Jonge P, Roest AM. Depression and cardiovascular disease: the end of simple models. *Br J Psychiatry*. 2012;201:337–338.
9. Thombs BD, Bass EB, Ford DE, Stewart KJ, Tsilidis KK, Patel U, Fauerbach J, Bush DE, Ziegelstein RC. Prevalence of depression in survivors of acute myocardial infarction. *J Gen Intern Med*. 2006;21:30–38.
10. Van der Kooy K, van Hout H, Marwijk H, Marten H, Stehouwer C, Beekman A. Depression and the risk for cardiovascular diseases: systematic review and meta analysis. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2007;22:613–626.
11. van Melle JP, de Jonge P, Spijkerman TA, Tijssen JGP, Ormel J, van Veldhuisen DJ, van den Brink RHS, van den Berg MP. Prognostic association of depression following myocardial infarction with mortality and cardiovascular events: a meta-analysis. *Psychosom Med*. 2004;66:814–822.
12. Kohn R, Saxena S, Levav I, Saraceno B. The treatment gap in mental health care. *Bull World Health Organ*. 2004;82:858–866.
13. Wittchen HU, Pittrow D. Prevalence, recognition and management of depression in primary care in Germany: the Depression 2000 study. *Hum Psychopharmacol*. 2002;17 Suppl 1:S1-11.
14. Carney RM, Rich MW, Tevelde A, Saini J, Clark K, Jaffe AS. Major depressive disorder in coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 1987;60:1273–1275.

15. Ziegelstein RC, Kim SY, Kao D, Fauerbach JA, Thombs BD, McCann U, Colburn J, Bush DE. Can doctors and nurses recognize depression in patients hospitalized with an acute myocardial infarction in the absence of formal screening? *Psychosom Med.* 2005;67:393–397.
16. Ladwig KH, Lederbogen F, Albus C, Angermann C, Borggrefe M, Fischer D, Fritzsche K, Haass M, Jordan J, Jünger J. Positionspapier zur Bedeutung psychosozialer Faktoren in der Kardiologie. *Der Kardiologe.* 2013;7:7–27.
17. Lichtman JH, Bigger JT, Blumenthal JA, Frasure-Smith N, Kaufmann PG, Lespérance F, Mark DB, Sheps DS, Taylor CB, Froelicher ES. Depression and coronary heart disease: recommendations for screening, referral, and treatment: a science advisory from the American Heart Association Prevention Committee of the Council on Cardiovascular Nursing, Council on Clinical Cardiology, Council on Epidemiology and Prevention, and Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research: endorsed by the American Psychiatric Association. *Circulation.* 2008;118:1768–1775.
18. Thombs BD, Ziegelstein RC. Depression screening in patients with coronary heart disease: does the evidence matter? *J Psychosom Res.* 2013;75:497–499.
19. Löwe B, Blankenberg S, Wegscheider K, König HH, Walter D, Murray AM, Gierk B, Kohlmann S. Depression screening with patient-targeted feedback in cardiology: DEPSCREEN-INFO randomised clinical trial. *Br J Psychiatry.* 2017;210:132–139.
20. Mbakwem A, Aina F, Amadi C. Expert Opinion-Depression in Patients with Heart Failure: Is Enough Being Done? *Cardiac Failure Review.* 2016;2:110–112.
21. de Jonge P, Rosmalen JGM, Kema IP, Doornbos B, van Melle JP, Pouwer F, Kupper N. Psychophysiological biomarkers explaining the association between depression and prognosis in coronary artery patients: a critical review of the literature. *Neurosci Biobehav Rev.* 2010;35:84–90.
22. Allen SJ, Dawbarn D. Clinical relevance of the neurotrophins and their receptors. *Clin Sci.* 2006;110:175–191.
23. Autry AE, Monteggia LM. Brain-derived neurotrophic factor and neuropsychiatric disorders. *Pharmacol Rev.* 2012;64:238–258.
24. Molendijk ML, Spinhoven P, Polak M, Bus BA, Penninx BWJH, Elzinga BM. Serum BDNF concentrations as peripheral manifestations of depression: evidence from a systematic review and meta-analyses on 179 associations (N=9484). *Mol Psychiatry.* 2014;19:791–800.
25. Brunoni AR, Lopes M, Fregni F. A systematic review and meta-analysis of clinical studies on major depression and BDNF levels: implications for the role of neuroplasticity in depression. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2008;11:1169–1180.
26. Polyakova M, Stuke K, Schuemberg K, Mueller K, Schoenknecht P, Schroeter ML. BDNF as a biomarker for successful treatment of mood disorders: a systematic & quantitative meta-analysis. *J Affect Disord.* 2015;174:432–440.
27. Duman RS, Monteggia LM. A neurotrophic model for stress-related mood disorders. *Biol Psychiatry.* 2006;59:1116–1127.
28. Caporali A, Emanuelli C. Cardiovascular actions of neurotrophins. *Physiol Rev.* 2009;89:279–308.

29. Ejiri J, Inoue N, Kobayashi S, Shiraki R, Otsui K, Honjo T, Takahashi M, Ohashi Y, Ichikawa S, Terashima M, Mori T, Awano K, Shinke J, Hirata K, Yokozaki H, Kawashima S, Yokoyama M. Possible role of brain-derived neurotrophic factor in the pathogenesis of coronary artery disease. *Circulation*. 2005;112:2114–2120.
30. Kermani P, Hempstead B. BDNF Actions in the Cardiovascular System: Roles in Development, Adulthood and Response to Injury. *Front Physiol*. 2019;10.
31. Kermani P, Rafii D, Jin DK, Whitlock P, Schaffer W, Chiang A, Vincent L, Friedrich M, Shido K, Hackett NR, Crystal RG, Rafii S, Hempstead BL. Neurotrophins promote revascularization by local recruitment of TrkB⁺ endothelial cells and systemic mobilization of hematopoietic progenitors. *J Clin Invest*. 2005;115:653–663.
32. Okada S, Yokoyama M, Toko H, Tateno K, Moriya J, Shimizu I, Nojima A, Ito T, Yoshida Y, Kobayashi Y, Katagiri H, Minamino T, Komuro I. Brain-derived neurotrophic factor protects against cardiac dysfunction after myocardial infarction via a central nervous system-mediated pathway. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2012;32:1902–1909.
33. Fukushima A, Kinugawa S, Homma T, Masaki Y, Furihata T, Yokota T, Matsushima S, Takada S, Kadoguchi T, Oba K, Okita K, Tsutsui H. Serum brain-derived neurotrophic factor level predicts adverse clinical outcomes in patients with heart failure. *J Card Fail*. 2015;21:300–306.
34. Jiang H, Liu Y, Zhang Y, Chen ZY. Association of plasma brain-derived neurotrophic factor and cardiovascular risk factors and prognosis in angina pectoris. *Biochem Biophys Res Commun*. 2011;415:99–103.
35. Jin H, Chen Y, Wang B, Zhu Y, Chen L, Han X, Ma G, Liu N. Association between brain-derived neurotrophic factor and von Willebrand factor levels in patients with stable coronary artery disease. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2018;18:23.
36. Manni L, Nikolova V, Vyagova D, Chaldakov GN, Aloe L. Reduced plasma levels of NGF and BDNF in patients with acute coronary syndromes. *Int J Cardiol*. 2005;102:169–171.
37. Sustar A, Perkovic MN, Erjavec GN, Strac DS, Pivac N. Association between reduced brain-derived neurotrophic factor concentration & coronary heart disease. *Indian J Med Res*. 2019;150:43–49.
38. Takashio S, Sugiyama S, Yamamuro M, Takahama H, Hayashi T, Sugano Y, Izumiya Y, Hokimoto S, Minamino N, Yasuda S, Anzai T, Ogawa H. Significance of low plasma levels of brain-derived neurotrophic factor in patients with heart failure. *Am J Cardiol*. 2015;116:243–249.
39. Bozzini S, Gambelli P, Boiocchi C, Schirinzi S, Falcone R, Buzzi P, Storti C, Falcone C. Coronary artery disease and depression: possible role of brain-derived neurotrophic factor and serotonin transporter gene polymorphisms. *Int J Mol Med*. 2009;24:813–818.
40. Hashimoto K. Sigma-1 receptor chaperone and brain-derived neurotrophic factor: emerging links between cardiovascular disease and depression. *Prog Neurobiol*. 2013;100:15–29.
41. Kang HJ, Bae KY, Kim SW, Shin IS, Hong YJ, Ahn Y, Jeong MH, Yoon JS, Kim JM. BDNF val66met polymorphism and depressive disorders in patients with acute coronary syndrome. *Journal of Affective Disorders*. 2016;194:1–8.
42. Liu YQ, Su GB, Duan CH, Wang JH, Liu HM, Feng N, Wang QX, Liu XE, Zhang J. Brain-derived neurotrophic factor gene polymorphisms are associated with coronary artery disease-related depression and antidepressant response. *Mol Med Rep*. 2014;10:3247–3253.

43. Smolderen KG, Spertus JA, Reid KJ, Buchanan DM, Krumholz HM, Denollet J, Vaccarino V, Chan PS. The association of cognitive and somatic depressive symptoms with depression recognition and outcomes after myocardial infarction. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2009;2:328–337.
44. de Jonge P, Mangano D, Whooley MA. Differential association of cognitive and somatic depressive symptoms with heart rate variability in patients with stable coronary heart disease: findings from the Heart and Soul Study. *Psychosom Med*. 2007;69:735–739.
45. Löwe B, Spitzer RL, Zipfel S, Herzog W. Gesundheitsfragebogen für patienten (PHQ-D). Komplettversion Und Kurzform Testmappe Mit Manual, Fragebögen, Schablonen. 2002;2:5–7.
46. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand*. 1983;67:361–370.
47. Wittchen HU, Pfister H. DIA-X-Interviews: Manual für Screening-Verfahren und Interview; Interviewheft. 1997. 1997.
48. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual for Mental Disorders IV, Text-Revision (DSM-IV-TR). Washington, DC; 2000.
49. Whooley MA, Avins AL, Miranda J, Browner WS. Case-finding instruments for depression. Two questions are as good as many. *J Gen Intern Med*. 1997;12:439–445.
50. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40:373–383.
51. Kuhlmann SL, Tschorn M, Arolt V, Beer K, Brandt J, Grosse L, Haverkamp W, Müller-Nordhorn J, Rieckmann N, Waltenberger J, Warnke K, Hellweg R, Ströhle A. Serum brain-derived neurotrophic factor and stability of depressive symptoms in coronary heart disease patients: A prospective study. *Psychoneuroendocrinology*. 2017;77:196–202.
52. Ziegenhorn AA, Schulte-Herbrüggen O, Danker-Hopfe H, Malbranc M, Hartung HD, Anders D, Lang UE, Steinhagen-Thiessen E, Schaub RT, Hellweg R. Serum neurotrophins--a study on the time course and influencing factors in a large old age sample. *Neurobiol Aging*. 2007;28:1436–1445.
53. Williams P, Goldberg DP. A user's guide to the General Health Questionnaire. Berkshire: NFER, Nelson. 1988. 1988.
54. DeLong ER, DeLong DM, Clarke-Pearson DL. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach. *Biometrics*. 1988;837–845.
55. Youden WJ. Index for rating diagnostic tests. *Cancer*. 1950;3:32–35.
56. Löwe B, Spitzer RL, Gräfe K, Kroenke K, Quenter A, Zipfel S, Buchholz C, Witte S, Herzog W. Comparative validity of three screening questionnaires for DSM-IV depressive disorders and physicians' diagnoses. *Journal of Affective Disorders*. 2004;78:131–140.
57. Biering K, Hjollund NH, Frydenberg M. Using multiple imputation to deal with missing data and attrition in longitudinal studies with repeated measures of patient-reported outcomes. *Clinical Epidemiology*. 2015;7:91–106.

58. Holmes DR, Selzer F, Johnston JM, Kelsey SF, Holubkov R, Cohen HA, Williams DO, Detre KM, National Heart, Lung, and Blood Institute Dynamic Registry. Modeling and risk prediction in the current era of interventional cardiology: a report from the National Heart, Lung, and Blood Institute Dynamic Registry. *Circulation*. 2003;107:1871–1876.
59. Siew ED, Peterson JF, Eden SK, Moons KG, Ikizler TA, Matheny ME. Use of multiple imputation method to improve estimation of missing baseline serum creatinine in acute kidney injury research. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013;8:10–18.
60. Tschorn M, Rieckmann N, Arolt V, Beer K, Haverkamp W, Martus P, Waltenberger J, Müller-Nordhorn J, Ströhle A. Erkennungsgüte dreier deutschsprachiger Screeninginstrumente für Depression bei hospitalisierten Patienten mit koronarer Herzerkrankung. *Psychiatr Prax*. 2019;46:41–48.
61. Tschorn M, Kuhlmann SL, Rieckmann N, Beer K, Grosse L, Arolt V, Waltenberger J, Haverkamp W, Müller-Nordhorn J, Hellweg R, Ströhle A. Brain-derived Neurotrophic Factor, Depressive Symptoms, and Somatic Comorbidity in Patients with Coronary Heart Disease. *Acta Neuropsychiatr*. 2020:1–22.
62. Bunevicius A, Staniute M, Brozaitiene J, Bunevicius R. Diagnostic accuracy of self-rating scales for screening of depression in coronary artery disease patients. *J Psychosom Res*. 2012;72:22–25.
63. Haworth JE, Moniz-Cook E, Clark AL, Wang M, Cleland JGF. An evaluation of two self-report screening measures for mood in an out-patient chronic heart failure population. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2007;22:1147–1153.
64. McManus D, Pipkin SS, Whooley MA. Screening for depression in patients with coronary heart disease (data from the Heart and Soul Study). *Am J Cardiol*. 2005;96:1076–1081.
65. Stafford L, Berk M, Jackson HJ. Validity of the Hospital Anxiety and Depression Scale and Patient Health Questionnaire-9 to screen for depression in patients with coronary artery disease. *Gen Hosp Psychiatry*. 2007;29:417–424.
66. Wunsch A, Rundel M, Härter M, Bengel J. Screening psychischer Störungen in der kardiologischen und orthopädischen Rehabilitation. *Die Rehabilitation*. 2002;41:375–381.
67. Yuan J, Ding R, Wang L, Sheng L, Li J, Hu D. Screening for depression in acute coronary syndrome patients: A comparison of Patient Health Questionnaire-9 versus Hospital Anxiety and Depression Scale-Depression. *Journal of Psychosomatic Research*. 2019;121:24–28.
68. Hahn D, Reuter K, Härter M. Screening for affective and anxiety disorders in medical patients - comparison of HADS, GHQ-12 and Brief-PHQ. *Psychosoc Med*. 2006;3.
69. Kroenke K, Spitzer RL, Williams JB. The PHQ-9: validity of a brief depression severity measure. *J Gen Intern Med*. 2001;16:606–613.
70. Levis B, Benedetti A, Thombs BD. Accuracy of Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9) for screening to detect major depression: individual participant data meta-analysis. *Bmj*. 2019;365.
71. Löwe B, Gräfe K, Zipfel S, Witte S, Loerch B, Herzog W. Diagnosing ICD-10 depressive episodes: superior criterion validity of the Patient Health Questionnaire. *Psychotherapy and Psychosomatics*. 2004;73:386–390.
72. Levis B, Sun Y, He C, Wu Y, Krishnan A, Bhandari PM, Neupane D, Imran M, Brehaut E, Negeri Z, Fischer FH, Benedetti A, Thombs BD. Accuracy of the PHQ-2 Alone and in Combination With the PHQ-9 for Screening to Detect Major Depression: Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 2020;323:2290–2300.

73. Kroenke K, Spitzer RL, Williams JBW. The Patient Health Questionnaire-2: validity of a two-item depression screener. *Med Care*. 2003;41:1284–1292.
74. Mitchell AJ, Yadegarfar M, Gill J, Stubbs B. Case finding and screening clinical utility of the Patient Health Questionnaire (PHQ-9 and PHQ-2) for depression in primary care: a diagnostic meta-analysis of 40 studies. *BJPsych Open*. 2016;2:127–138.
75. Thombs BD, Ziegelstein RC, Whooley MA. Optimizing detection of major depression among patients with coronary artery disease using the patient health questionnaire: data from the heart and soul study. *J Gen Intern Med*. 2008;23:2014–2017.
76. Thombs BD, de Jonge P, Coyne JC, Whooley MA, Frasure-Smith N, Mitchell AJ, Zuidersma M, Eze-Nliam C, Lima BB, Smith CG, Soderlund K, Ziegelstein RC. Depression screening and patient outcomes in cardiovascular care: a systematic review. *JAMA*. 2008;300:2161–2171.
77. Bjelland I, Dahl AA, Haug TT, Neckelmann D. The validity of the Hospital Anxiety and Depression Scale. An updated literature review. *J Psychosom Res*. 2002;52:69–77.
78. Schmalhofer ML, Markus MRP, Gras JC, Kopp J, Janowitz D, Grabe HJ, Groß S, Ewert R, Gläser S, Albrecht D, Eiffler I, Völzke H, Friedrich N, Nauck M, Steveling A, Könemann S, Wenzel K, Felix SB, Dörr M, Bahls M. Sex-Specific Associations of Brain-Derived Neurotrophic Factor and Cardiorespiratory Fitness in the General Population. *Biomolecules*. 2019;9.
79. Kadowaki S, Shishido T, Honda Y, Narumi T, Otaki Y, Kinoshita D, Nishiyama S, Takahashi H, Arimoto T, Miyamoto T, Watanabe T, Kubota I. Additive clinical value of serum brain-derived neurotrophic factor for prediction of chronic heart failure outcome. *Heart Vessels*. 2016;31:535–544.
80. Rasmussen P, Brassard P, Adser H, Pedersen MV, Leick L, Hart E, Secher NH, Pedersen BK, Pilegaard H. Evidence for a release of brain-derived neurotrophic factor from the brain during exercise. *Exp Physiol*. 2009;94:1062–1069.
81. Kim JM, Stewart R, Kang HJ, Bae KY, Kim SW, Shin IS, Hong YJ, Ahn Y, Jeong MH, Yoon JS. BDNF methylation and depressive disorder in acute coronary syndrome: The K-DEPACS and EsDEPACS studies. *Psychoneuroendocrinology*. 2015;62:159–165.
82. Warnke K, Brandt J, Jörgens S, Arolt V, Beer K, Domschke K, Haverkamp W, Kuhlmann SL, Müller-Nordhorn J, Rieckmann N, Schwarte K, Ströhle A, Tschorn M, Waltenberger J, Grosse L. Association of 5-HTTLPR/rs25531 with depressive symptoms in patients with coronary heart disease: A prospective study. *Journal of Affective Disorders*. 2020;277:531–539.

9 Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Mira Tschorn, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Depression bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit: neurobiologische Grundlagen und die Erkennungsgüte dreier Screeninginstrumente für Depression“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass mir die Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis bekannt ist und ich mich zur Einhaltung dieser Satzung verpflichte.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Mira Tschorn

10 Anteilserklärung

Frau Mira Tschorn hatte folgenden Anteil an den Publikationen:

Publikation 1

Tschorn* M, Rieckmann* N, Arolt V, Beer K, Haverkamp W, Martus P, Waltenberger J, Müller-Nordhorn** J, Ströhle** A (2019) Erkennungsgüte dreier deutschsprachiger Screeninginstrumente für Depression bei hospitalisierten Patienten mit koronarer Herzerkrankung. *Psychiatrische Praxis* 46:41-48. *geteilte Erstautorenschaft, **geteilte Seniorautorenschaft

Beitrag im Einzelnen:

Die von Frau Tschorn in geteilter Erstautorenschaft erstellte Publikation entstand im Rahmen der BMBF-geförderten Multi-Center-Studie *CDCare* für eine patientenorientierte Bedarfsanalyse für Patienten mit koronarer Herzkrankheit und komorbider Depression.

Die Studie wurde von Prof. Dr. Jacqueline Müller-Nordhorn, PD Dr. Nina Rieckmann, Prof. Dr. Andreas Ströhle, Prof. Dr. Volker Arolt, Prof. Dr. Wilhelm Haverkamp und Prof. Dr. Johannes Waltenberger konzipiert.

Frau Tschorn führte im Laufe der Studie und zur Publikationserstellung folgende Aufgaben eigenständig durch:

- Hauptverantwortlich für die Durchführung der klinischen Interviews am Standort Berlin (Datenerhebung) gemeinsam mit Katja Beer
- Mitverantwortlich für die Dateneingabe und Datenverarbeitung
- Hauptverantwortlich für die statistische Auswertung der Daten
- Hauptverantwortlich für die Interpretation der statistischen Auswertungen gemeinsam mit Nina Rieckmann
- Hauptverantwortlich für die Manuskriptverfassung
- Hauptverantwortlich für die Publikation des Manuskripts und Überarbeitungen des Manuskripts im Peer-Review Prozess (gemeinsam mit Nina Rieckmann)

Publikation 2

Tschorn M, Kuhlmann SL, Rieckmann N, Beer K, Grosse L, Arolt V, Waltenberger J, Haverkamp W, Müller-Nordhorn J, Hellweg R, Ströhle A (2020) Brain-derived Neurotrophic Factor, Depressive Symptoms, and Somatic comorbidity in Patients with Coronary Heart Disease. *Acta Neuropsychiatrica*:1-22.

Frau Tschorn führte im Laufe der Studie und zur Publikationserstellung folgende Aufgaben eigenständig durch:

- Hauptverantwortlich für die Konzeption der Studie (gemeinsam mit Katja Beer und in Rücksprache mit Prof. Andreas Ströhle)
- Hauptverantwortlich für die Studienkoordination (gemeinsam mit Stella Kuhlmann)
- Hauptverantwortlich für die Dateneingabe (gemeinsam mit Stella Kuhlmann)
- Hauptverantwortlich für die statistische Auswertung der Daten
- Hauptverantwortlich für die Interpretation der statistischen Auswertungen
- Hauptverantwortlich für die Manuskriptverfassung
- Hauptverantwortlich für die Publikation des Manuskripts und Überarbeitungen des Manuskripts im Peer-Review Prozess (Einreichung des Manuskripts in Absprache mit Prof. Andreas Ströhle)

Publikation 3

Kuhlmann SL, **Tschorn M**, Arolt V, Beer K, Brandt J, Grosse L, Haverkamp W, Müller-Nordhorn J, Rieckmann N, Waltenberger J, Warnke K, Hellweg R, Ströhle A (2017) Serum brain-derived neurotrophic factor and stability of depressive symptoms in coronary heart disease patients: A prospective study. *Psychoneuroendocrinology* 77:196-202.

Frau Tschorn führte im Laufe der Studie und zur Publikationserstellung folgende Aufgaben eigenständig durch:

- Hauptverantwortlich für die Konzeption der Studie (gemeinsam mit Katja Beer und in Rücksprache mit Prof. Andreas Ströhle)

- Hauptverantwortlich für die Studienkoordination (gemeinsam mit Stella Kuhlmann)
- Hauptverantwortlich für die Dateneingabe (gemeinsam mit Stella Kuhlmann)
- Mitverantwortlich für die statistische Auswertung der Daten
- Mitverantwortlich für die Manuskriptverfassung
- Mitverantwortlich für die Publikation des Manuskripts und Überarbeitungen des Manuskripts im Peer-Review Prozess

Prof. Dr. med. Andreas Ströhle (betreuender Hochschullehrer)

Mira Tschorn

11 Ausgewählte Publikationen

Publikation 1: Erkennungsgüte dreier deutschsprachiger Screeninginstrumente für Depression bei hospitalisierten Patienten mit koronarer Herzerkrankung.

Tschorn M, Rieckmann N, Arolt V, Beer K, Haverkamp W, Martus P, Waltenberger J, Müller-Nordhorn J, Ströhle A (2019). *Psychiatrische Praxis* 46:41-48.

Impact Factor 2019: 1.723

Publikation 2: Brain-derived Neurotrophic Factor, Depressive Symptoms, and Somatic comorbidity in Patients with Coronary Heart Disease.

Tschorn M, Kuhlmann SL, Rieckmann N, Beer K, Grosse L, Arolt A, Waltenberger J, Haverkamp W, Müller-Nordhorn J, Hellweg R, Ströhle A (2020). *Acta Neuropsychiatrica*:1-22.

Impact Factor 2019: 3

Publikation 3: Serum brain-derived neurotrophic factor and stability of depressive symptoms in coronary heart disease patients: A prospective study.

Kuhlmann SL, **Tschorn M**, Arolt V, Beer K, Brandt J, Grosse L, Haverkamp W, Müller-Nordhorn J, Rieckmann N, Waltenberger J, Warnke K, Hellweg R, Ströhle A (2017). *Psychoneuroendocrinology* 77:196-202.

Impact Factor 2019: 4.732

Tschorn M, Rieckmann N, Arolt V, Beer K, Haverkamp W, Martus P, Waltenberger J, Müller-Nordhorn J, Ströhle A (2019). Psychiatrische Praxis 46:41-48.
<https://doi.org/10.1055/s-0042-123434>

Tschorn M, Rieckmann N, Arolt V, Beer K, Haverkamp W, Martus P, Waltenberger J, Müller-Nordhorn J, Ströhle A (2019). Psychiatrische Praxis 46:41-48.
<https://doi.org/10.1055/s-0042-123434>

Tschorn M, Rieckmann N, Arolt V, Beer K, Haverkamp W, Martus P, Waltenberger J, Müller-Nordhorn J, Ströhle A (2019). Psychiatrische Praxis 46:41-48.
<https://doi.org/10.1055/s-0042-123434>

Tschorn M, Rieckmann N, Arolt V, Beer K, Haverkamp W, Martus P, Waltenberger J, Müller-Nordhorn J, Ströhle A (2019). Psychiatrische Praxis 46:41-48.
<https://doi.org/10.1055/s-0042-123434>

Tschorn M, Rieckmann N, Arolt V, Beer K, Haverkamp W, Martus P, Waltenberger J, Müller-Nordhorn J, Ströhle A (2019). Psychiatrische Praxis 46:41-48.
<https://doi.org/10.1055/s-0042-123434>

Tschorn M, Rieckmann N, Arolt V, Beer K, Haverkamp W, Martus P, Waltenberger J, Müller-Nordhorn J, Ströhle A (2019). Psychiatrische Praxis 46:41-48.
<https://doi.org/10.1055/s-0042-123434>

Tschorn M, Rieckmann N, Arolt V, Beer K, Haverkamp W, Martus P, Waltenberger J, Müller-Nordhorn J, Ströhle A (2019). Psychiatrische Praxis 46:41-48.
<https://doi.org/10.1055/s-0042-123434>

Tschorn M, Rieckmann N, Arolt V, Beer K, Haverkamp W, Martus P, Waltenberger J, Müller-Nordhorn J, Ströhle A (2019). Psychiatrische Praxis 46:41-48.
<https://doi.org/10.1055/s-0042-123434>

Brain-derived neurotrophic factor, depressive symptoms and somatic comorbidity in patients with coronary heart disease

Original Article

Cite this article: Tschorn M, Kuhlmann SL, Rieckmann N, Beer K, Grosse L, Arolt V, Waltenberger J, Haverkamp W, Müller-Nordhorn J, Hellweg R, and Ströhle A. (2020) Brain-derived neurotrophic factor, depressive symptoms and somatic comorbidity in patients with coronary heart disease. *Acta Neuropsychiatrica* 1–9. doi: [10.1017/neu.2020.31](https://doi.org/10.1017/neu.2020.31)

Received: 5 February 2020
Revised: 2 September 2020
Accepted: 14 September 2020


Key words:

depression; BDNF; coronary heart disease; heart failure; somatic comorbidity; acute coronary syndrome

Author for correspondence:

Mira Tschorn, Email: mira.tschorn@charite.de

*Both authors contributed equally

Mira Tschorn^{1,2} , Stella Linnea Kuhlmann^{3,4}, Nina Rieckmann³, Katja Beer¹, Laura Grosse^{5,6}, Volker Arolt⁵, Johannes Waltenberger^{7,8}, Wilhelm Haverkamp⁹, Jacqueline Müller-Nordhorn³, Rainer Hellweg^{1,*} and Andreas Ströhle^{1,*}

¹Department of Psychiatry and Psychotherapy, Charité – Universitätsmedizin Berlin, corporate member of Freie Universität Berlin, Humboldt-Universität zu Berlin, and the Berlin Institute of Health, Berlin, Germany; ²Social and Preventive Medicine, University of Potsdam, Am Neuen Palais 10, 14469 Potsdam, Germany; ³Institute of Public Health, Charité – Universitätsmedizin Berlin, corporate member of Freie Universität Berlin, Humboldt-Universität zu Berlin, and the Berlin Institute of Health, Berlin, Germany; ⁴Division of Emergency and Acute Medicine (CVK, CCM), Charité – Universitätsmedizin Berlin, corporate member of Freie Universität Berlin, Humboldt-Universität zu Berlin, and the Berlin Institute of Health, Berlin, Germany; ⁵Department of Psychiatry and Psychotherapy, University Hospital Münster, Münster, Germany; ⁶Intercultural Business Psychology, Hamm-Lippstadt University of Applied Sciences, Hamm, Germany; ⁷Department of Cardiovascular Medicine, University Hospital Münster, Münster, Germany; ⁸Department of Internal Medicine I, SRH Central Hospital Suhl, Suhl, Germany and ⁹Department of Internal Medicine and Cardiology, Charité – Universitätsmedizin Berlin, corporate member of the Freie Universität Berlin, Humboldt-Universität zu Berlin, and the Berlin Institute of Health, Berlin, Germany

Abstract

Objective: Depression and coronary heart disease (CHD) are highly comorbid conditions. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) plays an important role in cardiovascular processes. Depressed patients typically show decreased BDNF concentrations. We analysed the relationship between BDNF and depression in a sample of patients with CHD and additionally distinguished between cognitive-affective and somatic depression symptoms. We also investigated whether BDNF was associated with somatic comorbidity burden, acute coronary syndrome (ACS) or congestive heart failure (CHF). **Methods:** The following variables were assessed for 225 hospitalised patients with CHD: BDNF concentrations, depression [Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9)], somatic comorbidity (Charlson Comorbidity Index), CHF, ACS, platelet count, smoking status and antidepressant treatment. **Results:** Regression models revealed that BDNF was not associated with severity of depression. Although depressed patients (PHQ-9 score >7) had significantly lower BDNF concentrations compared to non-depressed patients ($p = 0.04$), this was not statistically significant after controlling for confounders ($p = 0.15$). Cognitive-affective symptoms and somatic comorbidity burden each closely missed a statistically significant association with BDNF concentrations ($p = 0.08$, $p = 0.06$, respectively). BDNF was reduced in patients with CHF ($p = 0.02$). There was no covariate-adjusted, significant association between BDNF and ACS. **Conclusion:** Serum BDNF concentrations are associated with cardiovascular dysfunction. Somatic comorbidities should be considered when investigating the relationship between depression and BDNF.

Significant outcomes

- Patients with coronary heart disease (CHD) and comorbid congestive heart failure (CHF) show significantly lower levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) than patients with CHD without comorbid CHF, also after controlling for potential confounders and depression.
- BDNF was significantly reduced in depressed patients with CHD compared to non-depressed patients with CHD, but this association was not significant after controlling for somatic comorbidity, platelet count, smoking status, sex, age and antidepressant treatment. We therefore suggest to carefully report and control for possible relevant confounders while investigating BDNF and depression in future research.

Limitations

- The relatively small sample size ($N = 225$), the cross-sectional study design and limited generalisability to patients with CHD limit the results of the present study.

© Scandinavian College of Neuropsychopharmacology 2020. This is an Open Access article, distributed under the terms of the Creative Commons Attribution licence (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted re-use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.



Introduction

Coronary heart disease (CHD) and depression are leading contributors to the global burden of disease (GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators, 2018; Rehm & Shield, 2019). The two diseases are marked by a high comorbidity (Rudisch & Nemeroff, 2003), a worse medical prognosis for patients suffering from both diseases (Meijer *et al.*, 2011), and a dose–effect relationship between severity of depression and cardiac prognosis, such as long-term cardiac mortality (Lespérance *et al.*, 2002; Whooley *et al.*, 2008). Prevalence rates for major depression in patients with CHD vary from 10 to 27%, depending on the type of depression assessment and CHD severity (Rudisch & Nemeroff, 2003). A similar picture exists for the association between congestive heart failure (CHF) and depression (Mbakwem *et al.*, 2016). Inflammation, the autonomic nervous system, the hypothalamic–pituitary–adrenal axis, endothelial dysfunction, platelet function, serotonin and polyunsaturated fatty acids have been suggested as biological factors linking depression and cardiovascular disorders (CVDs) (de Jonge *et al.*, 2010). One biological marker particularly associated with depression and CHD is brain-derived neurotrophic factor (BDNF). BDNF is a neurotrophin that is crucial for synaptic function and neuronal plasticity (Allen & Dawbarn, 2006). Blood BDNF concentrations are known to reflect concentrations of BDNF in the brain (Sartorius *et al.*, 2009). In the hippocampus, BDNF plays an important role in learning and memory function (Allen & Dawbarn, 2006) and it has repeatedly been linked to depression (Brunoni *et al.*, 2008; Bocchio-Chiavetto *et al.*, 2010; Zhang *et al.*, 2011; Molendijk *et al.*, 2014). Meta-analyses have demonstrated an increase in BDNF after antidepressant treatment (Brunoni *et al.*, 2008). Therefore, current research assumes that synaptic and neuroplasticity have an important role in the development and treatment of depression (Brunoni *et al.*, 2008) via a stress-induced reduction in expression of BDNF in the limbic regions that control mood (Duman & Monteggia, 2006).

Recent research has also attributed BDNF an important role in the cardiovascular system. BDNF is synthesised and released in non-neuronal cells; it has been shown to be involved in cardiovascular development (Caporali & Emanuelli, 2009) and connected to several important cardiac processes, such as coronary vessel development, angiogenesis, survival of cardiomyocytes, vascular growth, vascular smooth muscle cell migration and revascularisation (Kermani *et al.*, 2005; Pius-Sadowska & Machaliński, 2017). Reduced BDNF concentrations have been associated with cardiovascular-related mortality, future coronary events in patients with angina pectoris, risk factors for cardiovascular dysfunction and acute coronary syndrome (ACS) (Manni *et al.*, 2005; Jiang *et al.*, 2011). Furthermore, BDNF seems to play a specific role in cardiac injury (Donovan *et al.*, 1995; Okada *et al.*, 2012). Ejiri *et al.* proposed that BDNF not only has a cardioprotective effect but also contributes to atherogenesis and plaque instability via BDNF-induced oxidative stress (Ejiri *et al.*, 2005).

A role of BDNF in physiological processes has recently also been shown outside of neurological or cardiovascular mechanisms (Wang *et al.*, 2016; Chen *et al.*, 2016). Moreover, there is early evidence of sex-specific associations of BDNF and physiological outcomes (Wang *et al.*, 2016; Schmalhofer *et al.*, 2019).

There is growing evidence linking BDNF to CHF: CHF and the severity of its symptoms have been shown to be associated with decreased BDNF concentrations (Takashio *et al.*, 2015; Kadowaki *et al.*, 2016). Moreover, it has been shown that BDNF concentrations have a predictive value regarding future

clinical outcomes in patients with CHF (Fukushima *et al.*, 2015; Kadowaki *et al.*, 2016).

However, cause and effect of BDNF and cardiovascular mechanisms are currently still unclear (Ejiri *et al.*, 2005; Hashimoto, 2013; Bahls *et al.*, 2019).

A number of studies have examined BDNF's role in the relationship between CVD and depression (Bozzini *et al.*, 2009; Liu *et al.*, 2014; Kang *et al.*, 2016; Kuhlmann *et al.*, 2017; Han *et al.*, 2019). It has been demonstrated that BDNF-related Val66Met polymorphism is involved in both depression and CHD. It is suggested that the met allele associated with low BDNF secretion plays a role in CHD pathogenesis and is associated with an elevated risk of depression in patients with ACS. Moreover, met allele carriers exhibited higher remission rates after antidepressant treatment and were more vulnerable to persistent depression in longitudinally designed studies (Bozzini *et al.*, 2009; Liu *et al.*, 2014; Kang *et al.*, 2016). In line with this finding, lower serum concentrations of BDNF appear to be associated with the persistence but not the incidence of depressive symptoms (Kuhlmann *et al.*, 2017). The only other study to investigate BDNF blood concentration's role in the link between a cardiovascular disease (CHF) and depression failed to find an association between BDNF concentrations and depressive symptoms (Fukushima *et al.*, 2015). To date, BDNF serum concentrations in patients with CHD have not been investigated in the context of depressive symptoms.

Due to the extensive physical and mental pathologies that have been linked to BDNF, such as inflammation, cardiovascular pathologies and neurodegenerative diseases such as Alzheimer's disease (Allen & Dawbarn, 2006; Pius-Sadowska & Machaliński, 2017), accurately controlling for a wide range of possible physical and psychological confounders, when investigating the link between BDNF and somatic disease or BDNF and depression, appears to be important. The studies investigating links between BDNF and CVD were mainly controlled for age, sex and some physical parameters, but most of them did not control for the medical comorbidity burden. Previous studies on patients with CHD found differential associations for somatic versus cognitive-affective depressive symptoms: cognitive-affective symptoms were associated with the clinical recognition of a depressive disorder in patients with acute myocardial infarction (MI), while somatic symptoms were not. Somatic symptoms were more consistent predictors of mortality and rehospitalisation as long-term outcomes than cognitive-affective depressive symptoms (de Jonge *et al.*, 2007; Smolderen *et al.*, 2009).

The aim of the present study was to investigate whether depression and somatic comorbidities are independently linked to levels of BDNF, in hospitalised patients with CHD. Specifically, we analysed the relationships between BDNF and overall depressive symptom level, overall somatic comorbidity burden, CHF and occurrence of an ACS, while controlling for pre-specified confounders

Methods

Study design and blood collection

In total, 322 hospitalised patients with CHD were recruited from two study sites (cardiac units at the Charité – Universitätsmedizin Berlin and University Hospital Münster) in Germany between December 2012 and November 2015. Patients with a documented CHD (diagnosis in the medical chart), sufficient language skills and no severe cognitive impairments or terminal disease were eligible for inclusion in this observational, cross-sectional study.

A member of the study team drew blood (8.5 ml) from hospitalised patients who had provided written and informed consent; this was allowed to clot for 30–60 min and centrifuged at 3500 rpm for 15 min at 4°C. The serum was removed and stored at –20°C until the BDNF concentrations were determined. Data from 97 patients were excluded from the analyses for various reasons [withdrawn consent, suspected CHD not confirmed by diagnostic process during treatment, cognitive impairment which was not documented pre-inclusion, no completed baseline questionnaire, clotting time of less than 30 min and unreliable BDNF measurement (<0.5 ng/ml)]. A detailed flow chart of the study has been reported previously (Kuhlmann *et al.*, 2017).

BDNF determination

The serum BDNF concentrations were measured using highly sensitive and specific, fluorometric, two-site enzyme-linked immunosorbent assays (ELISA), according to the manufacturer's instructions (Promega Inc, Mannheim, Germany) but modified for a fluorometric technique: primary anti-BDNF monoclonal antibody (Promega Inc, Cat#: G7610), anti-human-BDNF polyclonal antibody (Promega Inc, Cat#: G1641) and goat anti-chicken-IgY-alkaline phosphatase polyclonal secondary antibody (Abcam, Cat#: ab97142) were used before the enzyme reaction was started and stopped after one night of incubation in a dark, moist chamber at room temperature. The procedure has previously been described in further detail (Hellweg *et al.*, 2003; Ziegenhorn *et al.*, 2007).

Assessment of sociodemographic variables, depressive symptoms and medical parameters

Depressive symptoms and demographic characteristics were assessed using a self-rating questionnaire that was completed either during hospitalisation or within 3 weeks after discharge. Depressive symptoms were assessed using the Patient Health Questionnaire (PHQ-9), a standard instrument which is widely used to screen for clinical depression and to measure depression severity (Kroenke *et al.*, 2001). Medical charts were reviewed to collect relevant medical information, including the presence of an ACS (unstable angina pectoris or MI), CHF, antidepressant medication at hospital admission, body mass index (BMI), hypertension, diabetes, dyslipidemia, left ventricular ejection fraction (LVEF), history of MI, history of revascularisation (percutaneous coronary intervention or bypass operation), length of hospital stay and platelet count. The latter was assessed to account for the links between platelet alterations and both BDNF and depression (Ziegenhorn *et al.*, 2007; Serra-Millàs, 2016). Furthermore, variables were extracted from medical charts for the Charlson Comorbidity Index [CCI, (Charlson *et al.*, 1987)]. The CCI was used in two variations: the CCI according to the original publication and a modified version without CHF and MI, in order to control for comorbid somatic diseases other than cardiac diseases.

Statistical analyses

Regression-based multiple imputation was used to manage missing data and predictors were selected based on associated variables (Holmes *et al.*, 2003; Siew *et al.*, 2013; Biering *et al.*, 2015). The detailed procedure has been described previously (Kuhlmann *et al.*, 2017). The PHQ-9 depression scale was summed to give a total score and also divided into two subscales (cognitive-affective and somatic), in line with previous studies in cardiac patients (de

Jonge *et al.*, 2007; Smolderen *et al.*, 2009). In addition, patients were grouped into those with 'elevated depressive symptoms' versus 'non-elevated depressive symptoms', using a PHQ-9 score of 7 as the cut-point. This cut-point was chosen because it had shown the best trade-off between sensitivity and specificity for a clinical depression diagnosis in a larger sample of hospitalised patients with CHD who were recruited from the same study sites (Tschorn *et al.*, 2019).

To compare depressed versus non-depressed patients concerning relevant sociodemographic and clinical variables, chi-square statistics were conducted for nominal variables (sex, smoking status, use of antidepressants, ACS, CHF, hypertension, diabetes, dyslipidemia, MI and revascularisation), *t*-tests were used for continuous variables (age, platelets, PHQ-9, serum BDNF, BMI and LVEF), and Mann–Whitney *U*-tests were used to compare medians (modified CCI and length of hospital stay). Correlation analyses were used to assess associations between continuous covariates (age and platelet count), and BDNF and *t*-tests were used to analyse dichotomous covariates (sex, smoking status and use of antidepressants) and BDNF levels. Linear regression analyses were computed to investigate the relationships between BDNF and PHQ-9, PHQ-9 subscales, and somatic comorbidity (CCI). Multiple regression analyses were used to control for possible confounders. We used logistic regression models to analyse the relationship between PHQ-9 groups (depressed vs. non-depressed) and BDNF concentrations. Likewise, two further logistic regression models were used to analyse the relationships of ACS and CHF with BDNF. All the analyses were conducted using IBM SPSS version 25. All the reported *p*-values are two-sided and were considered statistically significant at <0.05.

Specification of confounders

Variables were considered to be confounders if a link to both the currently analysed variables was found repeatedly in the relevant literature (e.g. BDNF and depression, ACS/CHF and BDNF, somatic comorbidity and BDNF). All the analyses investigating BDNF and depression included age, sex, smoking status, use of antidepressants, platelet count and three markers of somatic comorbidity as possible confounders: ACS, CHF and the modified CCI. The analyses to investigate BDNF and CCI included age, sex, platelet count, PHQ-9 sum score and smoking status as confounders. All the analyses investigating BDNF and CHF or ACS were adjusted for age, sex, platelet count, PHQ-9 sum score, smoking status and modified CCI. Confounder selection and adjustment is based on the definition of BDNF as the exposure variable for depression as the outcome variable. When investigating associations of CHF, ACS and CCI with BDNF, we defined BDNF as the exposure variable of CHF, ACS, and CCI as outcome variables. Collinearity diagnostics did not reveal any multicollinearity in the adjusted regression models.

Results

The sociodemographic and clinical characteristics of the overall sample (*N* = 225), as well as the depression groups, are shown in Table 1.

BDNF concentrations and depressive symptom severity

The link between BDNF concentrations and depressive symptoms (PHQ-9) did not reach significance ($\beta = -0.114$, CI = -0.246 – -0.018 , *p* = 0.09, Table 2). A statistical trend disappeared when possible confounders were controlled for ($\beta = -0.085$, CI = -0.224 – 0.054 , *p* = 0.23). This relationship was also examined by

Table 1. Sample characteristics

	Overall sample <i>n</i> = 225	PHQ-9 <7 <i>n</i> = 131 (58%)	PHQ-9 ≥7 <i>n</i> = 94 (42%)	<i>p</i>
Age, <i>M</i> ± <i>SD</i> /range	64.3 ± 10.8/53	65.3 ± 10.8/53	62.8 ± 10.6/38	0.09
Female, <i>n</i> (%)	46 (20.4)	30 (22.9)	16 (17)	0.28
Smoking, <i>n</i> (%)	66 (29.3)	36 (27.5)	30 (31.9)	0.47
Platelet count, <i>M</i> ± <i>SD</i>	230.9 ± 84.5	237.9 ± 95.2	221.2 ± 66.3	0.14
Current use of antidepressants, <i>n</i> (%)	11 (4.9)	3 (2.3)	8 (8.5)	0.03
PHQ-9, <i>M</i> ± <i>SD</i>	6.7 ± 5.1	3.3 ± 2	11.5 ± 4	0.00
Serum BDNF in ng/ml, <i>M</i> ± <i>SD</i>	3.04 ± 1.12	3.17 ± 1.14	2.85 ± 1.08	0.03
ACS, <i>n</i> (%)	93 (41.3)	58 (44.3)	35 (37.2)	0.29
CHF, <i>n</i> (%)	77 (34.2)	36 (27.5)	41 (43.6)	0.01
Modified CCI, median ± <i>SD</i>	0 ± 1.2	0 ± 1.2	1 ± 1.2	0.03
BMI, <i>M</i> ± <i>SD</i>	28.2 ± 5	27.5 ± 4.9	29.2 ± 5.1	0.01
Hypertension, <i>n</i> (%)	202 (89.8)	114 (87)	88 (93.6)	0.11
Diabetes, <i>n</i> (%)	57 (25.3)	37 (28.2)	20 (21.3)	0.24
Dyslipidemia, <i>n</i> (%)	170 (75.6)	96 (73.3)	74 (78.7)	0.35
History of MI, <i>n</i> (%)	93 (41.3)	50 (38.2)	43 (45.7)	0.26
History of revascularisation, <i>n</i> (%)	148 (65.8)	77 (58.8)	71 (75.5)	0.01
LVEF, <i>M</i> ± <i>SD</i>	47.8 ± 14.1	48.7 ± 12.4	46.5 ± 16.1	0.26
Length of hospital stay median ± <i>SD</i> /range in days*	4 ± 6.2/49	4 ± 5.4/45	3 ± 7.3/49	0.27

PHQ-9, Patient Health Questionnaire-9; ACS, acute coronary syndrome; CHF, congestive heart failure; CCI, Charlson Comorbidity Index; BDNF, brain-derived neurotrophic factor; BMI, body mass index; MI, myocardial infarction; LVEF, left ventricular ejection fraction.

Chi-square statistics were used to compare nominal variables, *t*-tests were used to compare continuous variables and Mann-Whitney *U*-tests were used to compare medians.

*Length of hospital stay was reported for *n* = 215 patients.

Significant *p* values (<0.05) are highlighted in bold.

comparing depressed and non-depressed patients with CHD, grouped by the PHQ-9 cut-point of 7 via logistic regression, which revealed a statistically significant difference; BDNF concentrations in non-depressed patients were higher than in depressed patients [2.85 ng/ml vs. 3.17 ng/ml, odds ratio (*OR*) = 0.768, *CI* = 0.601–0.983, *p* = 0.04]. This difference was no longer statistically significant after adjustment for confounders (*OR* = 0.820, *CI* = 0.624–1.078, *p* = 0.015).

BDNF concentrations and PHQ-9 cognitive-affective and somatic subscales

There was no statistically significant correlation between the PHQ-9 somatic subscale and BDNF (β = -0.090, *CI* = -0.221–0.041, *p* = 0.18, Table 2). The correlation between the PHQ-9 cognitive-affective subscale and BDNF closely missed significance (β = -0.116, *CI* = -0.248–0.016, *p* = 0.08). A statistical trend for a negative correlation with BDNF concentrations was also found after controlling for confounders (β = -0.114, *CI* = -0.262–0.016, *p* = 0.08).

BDNF concentrations and CCI

Lower BDNF concentrations were significantly associated with a higher burden of somatic comorbidity (CCI, β = -0.149, *CI* = -0.280–0.018, *p* = 0.03, Table 3). This link narrowly missed significance after controlling for confounders (β = -0.123, *CI* = -0.254–0.006, *p* = 0.06). Furthermore, lower BDNF concentrations were associated with higher scores for non-cardiac comorbidity burden (modified CCI, β = -0.131, *CI* = -0.262–0.000, *p* = 0.05). This

association was no longer statistically significant after controlling for confounders (β = -0.103, *CI* = -0.236–0.030, *p* = 0.13).

Sex-stratified analyses of BDNF concentrations and CCI

Overall somatic comorbidity burden was significantly associated with BDNF concentrations in women (CCI, β = -0.355, *CI* = -0.640–0.079, *p* = 0.02), also after controlling for confounders (β = -0.360, *CI* = -0.653–0.067, *p* = 0.02). There was no association between overall somatic comorbidity and BDNF concentrations in men (β = -0.082, *CI* = -0.280–0.066, *p* = 0.28). Likewise, the modified (non-cardiac) somatic comorbidity burden was significantly associated with BDNF concentrations in women (β = -0.353, *CI* = -0.638–0.068, *p* = 0.02), also after confounder adjustment (β = -0.343, *CI* = -0.642–0.042, *p* = 0.03). No association between non-cardiac somatic comorbidity and BDNF was found in men (β = -0.034, *CI* = -0.183–0.115, *p* = 0.66).

BDNF concentrations and CHF

BDNF concentrations were lower in patients with CHF than in patients without it (2.73 ng/ml vs. 3.20 ng/ml, *OR* = 0.667, *CI* = 0.510–0.873, *p* = 0.00). This difference remained constant after adjusting for possible confounders (*OR* = 0.702, *CI* = 0.528–0.934, *p* = 0.02).

BDNF concentrations and ACS

BDNF concentrations were higher in patients with ACS, compared to CHD patients without ACS (3.23 ng/ml vs. 2.90 ng/ml,

Table 2. Associations between BDNF, covariates and depression

BDNF and covariates					
BDNF					
		<i>N</i>	Correlation		<i>p</i>
Age		225	$r = -0.15$		0.02
Platelet count		225	$r = 0.25$		0.00
			Mean (ng/ml)	SD (ng/ml)	
Sex	Female	46	3.17	1.16	0.38
	Male	179	3.01	1.11	
Smoking	Smoking	66	3.20	1.25	0.17
	Non-smoking	159	2.97	1.06	
Current use of antidepressants	Antidepressants	11	3.12	1.15	0.81
	No antidepressants	214	3.04	1.12	

BDNF and depression: unadjusted and adjusted regression models								
Unadjusted								
			β	95% CI	<i>p</i>	Covariate-adjusted		
						β	95% CI	<i>p</i>
PHQ-9		225	-0.114	-0.246–0.018	0.09	-0.085	-0.224–0.054	0.23
PHQ-9 COG		225	-0.116	-0.248–0.016	0.08	-0.114	-0.262–0.016	0.08
PHQ-9 SOM		225	-0.090	-0.221–0.041	0.18	-0.029	-0.172–0.110	0.66
			OR	95% CI	<i>p</i>	OR	95% CI	<i>p</i>
PHQ-9	≥7: depressed	94	0.768	0.601–0.983	0.04	0.820	0.624–1.078	0.15
Cut-point 7	<7: non-depressed	131						

BDNF, brain-derived neurotrophic factor; SD, standard deviation; 95% CI, 95% confidence interval; PHQ-9, Patient Health Questionnaire-9; SOM, somatic depressive symptoms; COG, cognitive affective depressive symptoms; OR, odds ratio. Significant *p* values (<0.05) are highlighted in bold.

Table 3. Relationships of BDNF with somatic comorbidity, congestive heart failure and acute coronary syndrome (unadjusted and adjusted regression models)

BDNF								
Unadjusted								
		<i>N</i>	β	95% CI	<i>p</i>	Covariate-adjusted		
						β	95% CI	<i>p</i>
CCI		225	-0.149	-0.280–0.018	0.03	-0.123	-0.254–0.006	0.06
CCI female		46	-0.355	-0.640–0.070	0.02	-0.360	-0.653–0.067	0.02
CCI male		179	-0.082	-0.230–0.066	0.28	-0.057	-0.205–0.090	0.44
Modified CCI		225	-0.131	-0.262–0.000	0.05	-0.103	-0.236–0.030	0.13
Mod. CCI female		46	-0.353	-0.638–0.068	0.02	-0.343	-0.642–0.042	0.03
Mod. CCI male		179	-0.057	-0.206–0.091	0.45	-0.034	-0.183–0.115	0.66
			OR	95% CI	<i>p</i>	OR	95% CI	<i>p</i>
CHF	CHF no CHF	77148	0.667	0.510–0.873	0.00	0.702	0.528–0.934	0.02
ACS	ACS no ACS	93132	1.304	1.024–1.662	0.03	1.173	0.896–1.535	0.25

BDNF, brain-derived neurotrophic factor; SD, standard deviation; 95% CI, 95% confidence interval; ACS, acute coronary syndrome; CHF, congestive heart failure; CCI, Charlson Comorbidity Index; Mod. CCI, modified CCI (without cardiac conditions); OR, odds ratio. Significant *p* values (<0.05) are highlighted in bold.

OR = 1.304, CI = 1.024–1.662, *p* = 0.03). However, this statistically significant difference disappeared after adjusting for confounders (OR = 1.173, CI = 0.896–1.535, *p* = 0.25).

Discussion

The current study investigated the relationship between depressive symptoms, somatic comorbidity and BDNF concentrations in patients with CHD.

BDNF and depression in patients with CHD

The results of this study show that the association of lower BDNF concentrations with depressive symptoms in patients with CHD no longer exists when adjustments are made for possible confounders. Likewise, a statistical trend towards a linear relationship between depressive symptoms and BDNF concentrations disappears after controlling for possible confounders. While one of two pre-existing investigations of BDNF concentrations and depression in a sample of cardiac patients also found no

association, which might be due to the very small subsample ($n = 4$) of depressed patients (Fukushima *et al.*, 2015), a very recent study found a negative association of BDNF levels and depression scores as well as depression groups (Han *et al.*, 2019). However, Han *et al.* did not report any confounder adjustments. As Molendijk *et al.* (2014) reported studies investigating BDNF concentrations and depression show heterogeneity of outcomes and clinical characteristics, the latter being poorly reported in most studies. The majority of studies investigating BDNF and depression were only controlled for sex or age as possible confounders. Many studies did not control for any possible confounders, although some adjusted for BMI or smoking status. The present study showed particularly that the somatic depressive symptoms in the PHQ-9 depression scale did not show an association with BDNF, once the influence of somatic confounding variables was taken into account, which can be explained by the large overlap of somatic depressive symptoms and CHD symptoms. In contrast, a small link was shown between cognitive-affective depressive symptoms and BDNF concentrations that only narrowly missed statistical significance, also after adjusting for somatic confounders. This association at trend level could yield different results in a larger sample. Our data leave the position of the hypothesis about the role of BDNF in mood control found in the literature unclear (Duman & Monteggia, 2006); however, they do support Molendijk *et al.*'s conclusion that the link between depression and BDNF concentrations is smaller than was initially thought (Molendijk *et al.*, 2014).

Regarding the adjustment for cardiovascular conditions (e.g. ACS or CHF), it is important to point to the fact that the causal direction of the association between cardiovascular conditions and BDNF, especially concerning different disease stages, still remains unclear (Ejiri *et al.*, 2005; Hashimoto, 2013; Bahls *et al.*, 2019). Our models investigating this association cannot account for this uncertainty. Furthermore, including a confounder that is a descendant of the outcome can introduce a statistical bias (Shrier & Platt, 2008). If we assume a unidirectional causal link from BDNF to ACS and CHF (ACS and CHF descendants of BDNF), then controlling for ACS and CHF in the link between BDNF and depression would mean a risk of introducing such a statistical bias. However, an exclusion of these confounders based on this concern did not alter the significance levels of our results.

BDNF and its link to somatic comorbidity, CHF and ACS:

The present study did not provide clear results in our overall sample about a possible association between somatic comorbidity and BDNF concentrations. However, in our sample of patients with CHD, this association appeared to be stronger than the link between depression and BDNF concentrations. However, sex-stratified analyses revealed statistically significant associations for overall somatic comorbidity as well as non-cardiac somatic comorbidity in women, also after adjustment for confounders. Although our female sample only consisted of 46 participants, this finding is in line with associations of BDNF and cardiovascular outcomes only in female participants of a large study investigating both sexes (Schmalhofer *et al.*, 2019). Sex-dependent effects of BDNF are commonly explained by mechanisms involving sex steroids (Carbone & Handa, 2012), but the sex-specific association on BDNF and cardiorespiratory fitness found by Schmalhofer *et al.* was independent of menopause status (Schmalhofer *et al.*, 2019). Therefore, sex-specific effects of BDNF might involve more than sex steroids. Taken together, our results add to the literature

that reports mechanisms involving BDNF beyond neurological and also beyond cardiovascular pathophysiology (Chen *et al.*, 2016; Wang *et al.*, 2016) and that also identified sex-dependent processes (Wang *et al.*, 2016; Schmalhofer *et al.*, 2019). Nevertheless, these results from our small female subsample must be interpreted cautiously and further research is warranted.

The patients with CHD and comorbid CHF showed lower concentrations of BDNF, compared to patients with CHD but without CHF. This finding is in line with the results published by Takashio *et al.* (2015) and Kadowaki *et al.* (2016), who found lower BDNF concentrations in CHF patients, compared to the controls. Since we compared patients with CHD and comorbid CHF and patients with CHD but without comorbid CHF, our results suggest a negative dose–response relationship for cardiovascular dysfunction and BDNF concentrations which occurs independently of depressive symptoms. Recent findings about the link between CHF and BDNF have suggested that an impairment in skeletal muscle BDNF secretion and the skeletal muscle energy metabolism may be the mechanisms explaining lower BDNF levels in CHF patients (Fukushima *et al.*, 2015; Takashio *et al.*, 2015; Kadowaki *et al.*, 2016). On the other hand, Rasmussen *et al.* (2009) showed that three-quarter of BDNF concentrations were produced in the brain and only a minor part of BDNF synthesis was localised in skeletal muscles. Manni *et al.* (2005) found decreased BDNF concentrations in ACS patients, compared to healthy controls. In contrast, our study showed that of the patients with CHD, those with ACS, initially had higher BDNF concentrations than those patients with CHD but without ACS, a finding which did not remain statistically significant after adjusting for confounders. A possible increase in BDNF expression after cardiac injury has been suggested by Okada *et al.* (2012) and Donovan *et al.* (1995). However, this ACS-associated increase in BDNF was no longer apparent in our sample after controlling for possible confounders.

Based on the literature, we hypothesise a causal relationship from BDNF to depression; therefore, we interpret depression as a descendant of BDNF. As described above, adjusting for a descendant of the outcome can introduce a statistical bias (Shrier & Platt, 2008). Since the causal role of BDNF is not conclusively answered and since our main goal was to investigate the relationships of BDNF with three somatic conditions (ACS, CHF and overall somatic comorbidity) independently from depression, we decided to include depression as a confounder nonetheless. However, an exclusion of depression from the set of confounders did not change the results for CHF and ACS. Only for overall comorbidity (CCI), the relationship to BDNF stayed statistically significant also after controlling for confounders ($\beta = -0.138$, CI = $-0.266-0.009$, $p = 0.04$) when depression was removed from the set of confounders, which hints to a link between BDNF and somatic comorbidity which involves a role of depression.

Limitations

The limitations of the present study are a small sample size that was not based on a power analysis considering the high prevalence of CHD and lack of opportunity to not only adjust for platelet count but also for platelet activation, as the potential mechanism between depression and BDNF levels (Serra-Millàs, 2016). Furthermore, the cross-sectional study design and a limited generalisability to patients with CHD must be noted as limitations. Since BDNF levels show a wide range depending on the specific measurement protocols used in different laboratories (Polacchini *et al.*, 2015), no

reference values for serum BDNF exist to allow comparisons of the values generated in different laboratories.

A storage time of more than 12 months can reduce BDNF concentrations in serum samples (Trajkovska *et al.*, 2007). None of our 225 samples were stored for more than 13 months. However, 11 samples were stored for more than 12 months. An exclusion of these 11 samples would alter our result for ACS and the modified CCI (see Table 3): unadjusted regression models showed no association between BDNF and ACS ($OR = 1.236$, $CI = 0.963$ – 1.586 , $p = 0.10$) or BDNF and modified CCI ($\beta = -0.126$, $CI = -0.260$ – 0.009 , $p = 0.07$).

When confounding factors are adjusted for, the specification of covariates always implies causal assumptions that are rarely made explicit. The present study aims to disassemble the associations of BDNF, depression and cardiovascular conditions; therefore, we needed to imply causal assumptions for complex biological mechanisms, although the current literature does not conclusively answer questions about causalities in this field. To further improve the investigation of causalities and the specification of important confounders, the use of directed acyclic graphs (DAGs) and DAG-specific reviews for a certain field of research (e.g. Lewis & Kuerbis, 2016; Williams *et al.*, 2018) appear recommendable in future research.

Conclusion

This data show that severe cardiac disease (as indicated by CHF) is associated with lower BDNF concentrations, independent of potential confounders and depressive symptoms. In our sample of patients with CHD, a link between lower BDNF concentrations and depression groups did not withstand a consideration of possible confounders.

Taken together, the present study found an association between cardiovascular dysfunction and serum BDNF concentrations, while no covariate-adjusted links between depressive symptoms or somatic comorbidity and BDNF concentrations were found.

The findings of the present study support the necessity of considering relevant confounders, especially variables associated with cardiac dysfunction and illness when investigating the link between BDNF and depression. Overall, carefully reporting of clinical characteristics and the development of study designs that aim to minimise the effect of confounding factors might help to clarify the role of BDNF in the pathogenesis of depression.

Acknowledgements. We gratefully acknowledge technical assistance from Silvia Saft. Furthermore, we gratefully thank Victoria Engelmann, Lena Kuner, Julia Brandt and Katharina Warnke for their assistance in recruiting patients and collecting samples.

Authors Contributions. Mira Tschorn: study conception and design, coordination of data acquisition, analysis and interpretation of data, drafting of manuscript, and final approval

Stella Linnea Kuhlmann: acquisition of data, analysis and interpretation of data, critical revision and final approval of the article

Nina Rieckmann: study conception and design, coordination of data acquisition, analysis and interpretation of data, critical revision and final approval of the article

Katja Beer: study conception and design, coordination of data acquisition, analysis data, critical revision and final approval

Laura Grosse: coordination of data acquisition, analysis of data, critical revision and final approval of the article

Volker Arolt: study conception and design, coordination of data acquisition, critical revision and final approval of the article

Johannes Waltenberger: acquisition of data, study conception and design, critical revision and final approval of the article

Wilhelm Haverkamp: acquisition of data, study conception and design, critical revision and final approval of the article

Jacqueline Müller-Nordhorn: study conception and design, critical revision and final approval of the article

Rainer Hellweg: study conception and design, acquisition of data (lab analyses), analysis and interpretation of data, critical revision and final approval of the article

Andreas Ströhle: study conception and design, interpretation of data, critical revision and final approval of the article

Financial support. The current study was an add-on study to the study *Depression Care for Hospitalized Coronary Heart Disease Patients* (CDCare). CDCare was supported by the German Federal Ministry of Education and Research (grant number: 01GY1154). The funder had no role in the study design, data collection and analysis, interpretation of data, preparation of the manuscript, or decision to publish.

Conflict of interest. Volker Arolt received support from the German Federal Ministry of Education and Research, European Union and the Medical Faculty Münster for the submitted work and personal fees from Allergan, Janssen-Cilag, Lundbeck, Otsuka, Servier and Trommsdorff, unconnected with the submitted work.

Johannes Waltenberger reports personal fees and non-financial support from Bayer, Boehringer Ingelheim, Daiichi-Sankyo and Biotronik, as well as personal fees from MSD, Berlin Chemie, Sanofi Aventis and Vifor, unconnected with the submitted work.

Ethical standards. The authors assert that all procedures contributing to this work comply with the ethical standards of the relevant national and institutional committees on human experimentation and with the Helsinki Declaration of 1975, as revised in 2008.

References

- Allen SJ and Dawbarn D (2006) Clinical relevance of the neurotrophins and their receptors. *Clinical Science* **110**(2), 175–191.
- Bahls M, Könemann S, Markus MR, Wenzel K, Friedrich Z, Nauck M, Völzke H, Steveling A, Janowitz D, Grabe HJ and Felix DMSB (2019) Brain-derived neurotrophic factor is related with adverse cardiac remodeling and high NTproBNP. *Scientific Reports* **9**(1), 1–9.
- Biering K, Hjollund NH and Frydenberg M (2015) Using multiple imputation to deal with missing data and attrition in longitudinal studies with repeated measures of patient-reported outcomes. *Clinical Epidemiology* **7**, 91.
- Bocchio-Chiavetto L, Bagnardi V, Zanardini R, Molteni R, Nielsen MG, Placentino A, Giovannini C, Rillosi L, Ventriglia M, Riva MA and Gennarelli M (2010) Serum and plasma BDNF levels in major depression: A replication study and meta-analyses. *The World Journal of Biological Psychiatry* **11**(6), 763–773. <https://doi.org/10.3109/15622971003611319>.
- Bozzini S, Gambelli P, Boiocchi C, Schirinzi S, Falcone R, Buzzi P, Storti C and Falcone C (2009) Coronary artery disease and depression: Possible role of brain-derived neurotrophic factor and serotonin transporter gene polymorphisms. *International Journal of Molecular Medicine* **24**(6), 813–818.
- Brunoni AR, Lopes M and Fregni F (2008) A systematic review and meta-analysis of clinical studies on major depression and BDNF levels: Implications for the role of neuroplasticity in depression. *International Journal of Neuropsychopharmacology* **11**(8), 1169–1180. <https://doi.org/10.1017/S1461145708009309>.
- Caporali A and Emanuelli C (2009) Cardiovascular actions of neurotrophins. *Physiological Reviews* **89**(1), 279–308. <https://doi.org/10.1152/physrev.00007.2008>.
- Carbone DL and Handa RJ (2013) Sex and stress hormone influences on the expression and activity of brain-derived neurotrophic factor. *Neuroscience* **239**, 295–303.
- Charlson ME, Pompei P, Ales KL and MacKenzie CR (1987) A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. *Journal of Chronic Diseases* **40**(5), 373–383.

- Chen B, Liang Y, He Z, An Y, Zhao W and Wu J (2016) Autocrine activity of BDNF induced by the STAT3 signaling pathway causes prolonged TrkB activation and promotes human non-small-cell lung cancer proliferation. *Scientific Reports* 6, 30404.
- de Jonge P, Mangano D and Whooley MA (2007) Differential association of cognitive and somatic depressive symptoms with heart rate variability in patients with stable coronary heart disease: Findings from the Heart and Soul Study. *Psychosomatic Medicine* 69(8), 735–739. <https://doi.org/10.1097/PSY.0b013e31815743ca>.
- de Jonge P, Rosmalen JG, Kema IP, Doornbos B, van Melle JP, Pouwer F and Kupper N (2010) Psychophysiological biomarkers explaining the association between depression and prognosis in coronary artery patients: A critical review of the literature. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 35(1), 84–90.
- Donovan MJ, Miranda RC, Kraemer R, McCaffrey TA, Tessarollo L, Mahadeo D, Sharif S, Kaplan DR, Tsoulfas P, Parada L, Toran-Allerand CD, Hajjar DP and Hempstead BL (1995) Neurotrophin and neurotrophin receptors in vascular smooth muscle cells. Regulation of expression in response to injury. *American Journal of Pathology* 147(2), 309–324.
- Duman RS and Monteggia LM (2006) A neurotrophic model for stress-related mood disorders. *Biological Psychiatry* 59(12), 1116–1127. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2006.02.013>.
- Ejiri J, Inoue N, Kobayashi S, Shiraki R, Otsui K, Honjo T, Takahasi M, Ohashi Y, Ichikawa S, Terashima M, Mori T, Awano K, Shinke T, Shite J, Hirata K, Yokozaki H, Kawashima S and Yokoyama M (2005) Possible role of brain-derived neurotrophic factor in the pathogenesis of coronary artery disease. *Circulation* 112(14), 2114–2120. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.104.476903>.
- Fukushima A, Kinugawa S, Homma T, Masaki Y, Furihata T, Yokota T, Matsushima S, Takada S, Kadoguchi T, Oba K, Okita K and Tsutsui H (2015) Serum brain-derived neurotrophic factor level predicts adverse clinical outcomes in patients with heart failure. *Journal of Cardiac Failure* 21(4), 300–306. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2015.01.003>.
- GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators (2018) Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet* 392, 1789–1858.
- Han W, Zhang C, Wang H, Yang M, Guo Y, Li G, Zhang H, Wang C, Chen D and Geng C, Jiang P (2019) Alterations of irsins, aropin, preptin and BDNF concentrations in coronary heart disease patients comorbid with depression. *Annals of Translational Medicine* 7(14), 298.
- Hashimoto K (2013) Sigma-1 receptor chaperone and brain-derived neurotrophic factor: emerging links between cardiovascular disease and depression. *Progress in Neurobiology* 100, 15–29.
- Hellweg R, von Arnim CAF, Büchner M, Huber R and Riepe MW (2003) Neuroprotection and neuronal dysfunction upon repetitive inhibition of oxidative phosphorylation. *Experimental Neurology* 183(2), 346–354.
- Holmes DR, Selzer F, Johnston JM, Kelsey SF, Holubkov R, Cohen HA, Williams DO and Detre KM (2003) National Heart, Lung, and Blood Institute Dynamic Registry, 2003. Modeling and risk prediction in the current era of interventional cardiology: A report from the National Heart, Lung, and Blood Institute Dynamic Registry. *Circulation* 107(14), 1871–1876. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000065229.72905.78>.
- Jiang H, Liu Y, Zhang Y and Chen ZY (2011) Association of plasma brain-derived neurotrophic factor and cardiovascular risk factors and prognosis in angina pectoris. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 415(1), 99–103. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2011.10.020>.
- Kadowaki S, Shishido T, Honda Y, Narumi T, Otaki Y, Kinoshita D, Nishiyama S, Takahashi H, Arimoto T, Miyamoto T, Watanabe T and Kubota I (2016) Additive clinical value of serum brain-derived neurotrophic factor for prediction of chronic heart failure outcome. *Heart Vessels* 31(4), 535–544. <https://doi.org/10.1007/s00380-015-0628-6>.
- Kang HJ, Bae KY, Kim SW, Shin IS, Hong YJ, Ahn Y, Jeong MH, Yoon JS and Kim JM (2016). BDNF val66met polymorphism and depressive disorders in patients with acute coronary syndrome. *Journal of Affective Disorders* 194, 1–8. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.01.033>.
- Kermani P, Rafii D, Jin DK, Whitlock P, Schaffer W, Chiang A, Vincent L, Friedrich M, Shido K, Hackett NR, Crystal RG, Rafii S and Hempstead, BL (2005). Neurotrophins promote revascularization by local recruitment of TrkB+ endothelial cells and systemic mobilization of hematopoietic progenitors. *The Journal of Clinical Investigation* 115(3), 653–663. <https://doi.org/10.1172/JCI200522655>.
- Kroenke K, Spitzer RL and Williams JB (2001) The PHQ-9: Validity of a Brief Depression Severity Measure. *Journal of General Internal Medicine* 16(9), 606.
- Kuhlmann SL, Tschorn M, Arolt V, Beer K, Brandt J, Grosse L, Haverkamp W, Müller-Nordhorn, J, Rieckmann N, Waltenberger J, Warnke K, Hellweg R and Ströhle A (2017) Serum brain-derived neurotrophic factor and stability of depressive symptoms in coronary heart disease patients: A prospective study. *Psychoneuroendocrinology* 77, 196–202. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2016.12.015>.
- Lespérance F, Frasure-Smith N, Talajic M and Bourassa MG (2002) Five-year risk of cardiac mortality in relation to initial severity and one-year changes in depression symptoms after myocardial infarction. *Circulation* 105(9), 1049–1053.
- Lewis M and Kuerbis A (2016) An overview of causal directed acyclic graphs for substance abuse researchers. *Journal of Drug and Alcohol Research* 5(1), 1–8.
- Liu YQ, Su GB, Duan CH, Wang JH, Liu HM, Feng N, Wang QX, Liu XE and Zhang J (2014) Brain-derived neurotrophic factor gene polymorphisms are associated with coronary artery disease-related depression and antidepressant response. *Molecular Medicine Reports* 10(6), 3247–3253. <https://doi.org/10.3892/mmr.2014.2638>.
- Manni L, Nikolova V, Vyagova D, Chaldakov GN and Aloe L (2005) Reduced plasma levels of NGF and BDNF in patients with acute coronary syndromes. *International Journal of Cardiology* 102(1), 169–171. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2004.10.041>.
- Mbakwem A, Aina F and Amadi C (2016) Expert opinion—depression in patients with heart failure: Is enough being done? *Cardiac Failure Review* 2(2), 110–112. <https://doi.org/10.15420/cfr.2016.21.1>.
- Meijer A, Conradi HJ, Bos EH, Thombs BD, van Melle JP and de Jonge P (2011) Prognostic association of depression following myocardial infarction with mortality and cardiovascular events: a meta-analysis of 25 years of research. *General Hospital Psychiatry* 33(3), 203–216. <https://doi.org/10.1016/j.genhosppsych.2011.02.007>.
- Molendijk ML, Spinoven P, Polak M, Bus BAA, Penninx BWJH and Elzinga BM (2014) Serum BDNF concentrations as peripheral manifestations of depression: Evidence from a systematic review and meta-analyses on 179 associations (N=9484). *Molecular Psychiatry* 19(7), 791–800. <https://doi.org/10.1038/mp.2013.105>.
- Okada S, Yokoyama M, Toko H, Tateno K, Moriya J, Shimizu I, Nojima A, Ito T, Yoshida Y, Kobayashi Y, Katagiri H, Minamino T and Komuro I (2012) Brain-derived neurotrophic factor protects against cardiac dysfunction after myocardial infarction via a central nervous system-mediated pathway. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 32(8), 1902–1909. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.112.248930>.
- Pius-Sadowska E and Machaliński B (2017) BDNF - A key player in cardiovascular system. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology* 110, 54–60. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2017.07.007>.
- Polacchini A, Metelli G, Francavilla R, Baj G, Florean M, Mascaretti LG and Tongiorgi E (2015) A method for reproducible measurements of serum BDNF: Comparison of the performance of six commercial assays. *Scientific Reports* 5, 17989. <https://doi.org/10.1038/Srep17989>.
- Rasmussen P, Brassard P, Adser H, Pedersen MV, Leick L, Hart E, Secher NH, Pedersen BK and Pilgaard H (2009). Evidence for a release of brain-derived neurotrophic factor from the brain during exercise. *Experimental Physiology* 94(10), 1062–1069.
- Rehm J and Shield KD (2019) Global burden of disease and the impact of mental and addictive disorders. *Current Psychiatry Reports* 21(2), 10.
- Rudisch B and Nemeroff CB (2003) Epidemiology of comorbid coronary artery disease and depression. *Biological Psychiatry* 54(3), 227–240.
- Sartorius A, Hellweg R, Litzke J, Vogt M, Dormann C, Vollmayr B, Danker-Hopfe H and Gass P (2009). Correlations and discrepancies between serum and brain tissue levels of neurotrophins after electroconvulsive treatment in rats. *Pharmacopsychiatry* 42(06), 270–276. <https://doi.org/10.1055/s-0029-1224162>.

- Schmalhofer ML, Markus MR, Gras JC, Kopp J, Janowitz D, Grabe HJ, Groß S, Ewert R, Gläser S, Albrecht D, Eiffler I, Völzke H, Friedrich N, Nauck M, Steveling A, Könemann S, Wenzel K, Felix SB, Dörr M and Bahls M (2019) Sex-Specific associations of brain-derived neurotrophic factor and cardiorespiratory fitness in the general population. *Biomolecules* 9(10), 630.
- Serra-Millàs M (2016) Are the changes in the peripheral brain-derived neurotrophic factor levels due to platelet activation? *World Journal of Psychiatry* 6(1), 84–101. <https://doi.org/10.5498/wjpv.v6.i1.84>.
- Shrier I and Platt RW (2008) Reducing bias through directed acyclic graphs. *BMC Medical Research Methodology* 8(1), 70.
- Siew ED, Peterson JF, Eden SK, Moons KG, Ikizler TA and Matheny ME (2013) Use of multiple imputation method to improve estimation of missing baseline serum creatinine in acute kidney injury research. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 8(1), 10–18. <https://doi.org/10.2215/CJN.00200112>.
- Smolderen KG, Spertus JA, Reid KJ, Buchanan DM, Krumholz HM, Denollet J, Vaccarino V and Chan PS (2009) The association of cognitive and somatic depressive symptoms with depression recognition and outcomes after myocardial infarction. *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes* 2(4), 328–337. <https://doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.109.868588>.
- Takashio S, Sugiyama S, Yamamuro M, Takahama H, Hayashi T, Sugano Y, Izumiya Y, Hokimoto S, Minamino N, Yasuda S, Anzai T and Ogawa H (2015) Significance of low plasma levels of brain-derived neurotrophic factor in patients with heart failure. *The American Journal of Cardiology* 116(2), 243–249. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2015.04.018>.
- Trajkovska V, Marcussen AB, Vinberg M, Hartvig P, Aznar S and Knudsen GM (2007) Measurements of brain-derived neurotrophic factor: Methodological aspects and demographical data. *Brain Research Bulletin* 73(1–3), 143–149.
- Tschorn M, Rieckmann N, Arolt V, Beer K, Haverkamp W, Martus P, Waltenberger J, Müller-Nordhorn J and Ströhle A (2019) Diagnostic accuracy of German depression screenings in patients with coronary heart disease. *Psychiatrische Praxis* 46(1), 41–48. <https://doi.org/10.1055/s-0042-123434>.
- Wang SY, Freeman MR, Sathish V, Thompson MA, Pabelick CM and Prakash YS (2016) Sex steroids influence brain-derived neurotrophic factor secretion from human airway smooth muscle cells. *Journal of Cellular Physiology* 231(7), 1586–1592.
- Whooley MA, de Jonge P, Vittinghoff E, Otte C, Moos R, Carney RM, Ali S, Dowray S, Na B, Feldman MD, Schiller NB and Browner WS (2008) Depressive symptoms, health behaviors, and risk of cardiovascular events in patients with coronary heart disease. *JAMA* 300(20), 2379–2388.
- Williams TC, Bach CC, Matthiesen NB, Henriksen TB and Gagliardi L (2018) Directed acyclic graphs: a tool for causal studies in paediatrics. *Pediatric Research* 84(4), 487–493.
- Zhang XB, Wang X, Sha WW, Zhou HH and Zhang YM (2011) Val66Met polymorphism and serum brain-derived neurotrophic factor concentration in depressed patients. *Acta Neuropsychiatrica* 23(5), 229–234.
- Ziegenhorn AA, Schulte-Herbrüggen O, Danker-Hopfe H, Malbranc M, Hartung HD, Anders D, Lang UE, Steinhagen-Thiessen E, Schaub RT and Hellweg R (2007) Serum neurotrophins—a study on the time course and influencing factors in a large old age sample. *Neurobiology of Aging* 28(9), 1436–1445. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2006.06.011>.

Kuhlmann SL, **Tschorn M**, Arolt V, Beer K, Brandt J, Grosse L, Haverkamp W, Müller-Nordhorn J, Rieckmann N, Waltenberger J, Warnke K, Hellweg R, Ströhle A (2017). Psychoneuroendocrinology 77:196-202.

<https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2016.12.015>

Kuhlmann SL, **Tschorn M**, Arolt V, Beer K, Brandt J, Grosse L, Haverkamp W, Müller-Nordhorn J, Rieckmann N, Waltenberger J, Warnke K, Hellweg R, Ströhle A (2017). Psychoneuroendocrinology 77:196-202.

<https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2016.12.015>

Kuhlmann SL, **Tschorn M**, Arolt V, Beer K, Brandt J, Grosse L, Haverkamp W, Müller-Nordhorn J, Rieckmann N, Waltenberger J, Warnke K, Hellweg R, Ströhle A (2017). Psychoneuroendocrinology 77:196-202.

<https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2016.12.015>

Kuhlmann SL, **Tschorn M**, Arolt V, Beer K, Brandt J, Grosse L, Haverkamp W, Müller-Nordhorn J, Rieckmann N, Waltenberger J, Warnke K, Hellweg R, Ströhle A (2017). Psychoneuroendocrinology 77:196-202.

<https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2016.12.015>

Kuhlmann SL, **Tschorn M**, Arolt V, Beer K, Brandt J, Grosse L, Haverkamp W, Müller-Nordhorn J, Rieckmann N, Waltenberger J, Warnke K, Hellweg R, Ströhle A (2017). *Psychoneuroendocrinology* 77:196-202.

<https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2016.12.015>

Kuhlmann SL, **Tschorn M**, Arolt V, Beer K, Brandt J, Grosse L, Haverkamp W, Müller-Nordhorn J, Rieckmann N, Waltenberger J, Warnke K, Hellweg R, Ströhle A (2017). Psychoneuroendocrinology 77:196-202.

<https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2016.12.015>

Kuhlmann SL, **Tschorn M**, Arolt V, Beer K, Brandt J, Grosse L, Haverkamp W, Müller-Nordhorn J, Rieckmann N, Waltenberger J, Warnke K, Hellweg R, Ströhle A (2017). Psychoneuroendocrinology 77:196-202.

<https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2016.12.015>

12 Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

13 Komplette Publikationsliste

Veröffentlichungen in Fachzeitschriften mit Peer-Review

Tschorn M*, Rieckmann N*, Arolt V, Beer K, Haverkamp W, Martus P, Waltenberger J, Müller-Nordhorn J**, Ströhle A**. Erkennungsgüte dreier deutschsprachiger Screeninginstrumente für Depression bei hospitalisierten Patienten mit koronarer Herzerkrankung. *Psychiatrische Praxis*. 2019;46:41–48. doi: 10.1055/s-0042-123434
*geteilte Erstautorenschaft, **geteilte Seniorautorenschaft

Impact Factor: 2019: 1.723

Tschorn M, Kuhlmann SL, Rieckmann N, Beer K, Grosse L, Arolt V, Waltenberger J, Haverkamp W, Müller-Nordhorn J, Hellweg R*, Ströhle A*. Brain-derived Neurotrophic Factor, Depressive Symptoms, and Somatic comorbidity in Patients with Coronary Heart Disease. *Acta Neuropsychiatrica*. 2020:1–22. doi: 10.1017/neu.2020.31
* geteilte Seniorautorenschaft

Impact Factor: 2019: 3

Kuhlmann SL, **Tschorn M**, Arolt V, Beer K, Brandt J, Grosse L, Haverkamp W, Müller-Nordhorn J, Rieckmann N, Waltenberger J, Warnke K, Hellweg R, Ströhle A. Serum brain-derived neurotrophic factor and stability of depressive symptoms in coronary heart disease patients: A prospective study. *Psychoneuroendocrinology*. 2017;77:196–202. doi: 10.2016/j.psyneuen.2016.12.015

Impact Factor: 2019: 4.732

Beer K, Kuhlmann SL, **Tschorn M**, Arolt V, Grosse L, Haverkamp W, Waltenberger J, Strehle J, Martus P, Müller-Nordhorn J, Rieckmann N, Ströhle A. Anxiety disorders and post-traumatic stress disorder in patients with coronary heart disease. *Journal of Affective Disorders Reports*. 2020:100009. doi: 10.1016/j.jadr.2020.100009

Noch kein **Impact Factor** vorhanden (neues Journal)

Warnke K, Brandt J, Jörgens S, Arolt V, Beer K, Domschke K, Haverkamp W, Kuhlmann SL, Müller-Nordhorn J, Rieckmann N, Schwarte K, Ströhle A, **Tschorn M**, Waltenberger J, Grosse L. Association of 5-HTTLPR/rs25531 with depressive symptoms in patients with coronary heart disease: A prospective study. *Journal of Affective Disorders*. 2020;277:531–539. doi: 10.1016/j.jad.2020.08.046

Impact Factor: 2019: 3.892

Brandt J, Warnke K, Jörgens S, Arolt V, Beer K, Domschke K, Haverkamp W, Kuhlmann SL, Müller-Nordhorn J, Rieckmann N, Schwarte K, Ströhle A, **Tschorn M**, Waltenberger J, Grosse L. Association of FKBP5 Genotype with Depressive Symptoms in Patients with Coronary Heart Disease: A Prospective Study. *Journal of Neural Transmission*. 2020;1–12. doi: 10.1007/s00702-020-02243-6

Impact Factor: 2019: 3.505

Beer K, Rieckmann N, **Ertl M**, Grosse L, Zeidler T, Arolt V, Haverkamp W, Waltenberger J, Müller-Nordhorn J, Ströhle A. Assessment and follow-up of suicidal ideation when screening for depression in hospitalized coronary heart disease patients – development of a protocol. *European Journal of Person-Centered Healthcare*. 2015;3:523–528. doi: 10.5750/ejpch.v3i4.1030

Kein **Impact Factor** vorhanden

Kallies G, Rapp MA, Fydrich T, Fehm L, **Tschorn M**, Terán C, Schwefel M, Pietrek A, Henze R, Hellweg R, Ströhle A, Heinzl S, Heissel A. Serum brain-derived neurotrophic factor (BDNF) at rest and after acute aerobic exercise in major depressive disorder. *Psychoneuroendocrinology*. 2019;102:212–215. doi: 10.1016/j.psyneuen.2018.12.015

Impact Factor: 2019: 4.732

Kongressbeiträge

Ertl M, Beer K, Engelmann V, Kuner L, Rieckmann N, Haverkamp W, Waltenberger J, Arolt V, Hellweg R, Müller-Nordhorn J, Ströhle A. BDNF bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung und komorbider Depression: Vortrag auf dem DGPPN-Kongress 2014. Berlin

Ertl M, Beer K, Engelmann V, Kuner L, Rieckmann N, Haverkamp W, Waltenberger J, Arolt V, Hellweg R, Müller-Nordhorn J, Ströhle A. BDNF in patients with coronary heart disease and comorbid depression: A CDCare add-on study: Vortrag auf dem IFPE Kongress 2015 (International Federation for Psychiatric Epidemiology). Bergen/Norwegen

Posterpräsentation

Ertl M, Rieckmann N, McFarland S, Arolt V, Haverkamp W, Ströhle A, Waltenberger J, Müller-Nordhorn J. Vergleichende Erkennungsgüte deutschsprachiger Depressionsscreenings: Poster auf dem DGPPN-Kongress 2013. Berlin

14 Danksagung

Besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Prof. Andreas Ströhle. Seine außerordentliche Begeisterung für verschiedene Forschungsbereiche und sein großes Vertrauen in seine Mitarbeiter*innen machen die Arbeitsatmosphäre in der Arbeitsgruppe für Angsterkrankungen zu einer sehr besonderen. Ich danke Ihnen für die stete Unterstützung in der Umsetzung des Projektes, die fachliche Anleitung, die Ermunterung zum selbstständigen Arbeiten und Ihr Vertrauen in meine Kompetenzen.

Weiterhin möchte ich ganz besonders Dr. Nina Rieckmann für ihre vielseitige und sehr ausdauernde Unterstützung danken. Sie war das Herz und die Seele der CDCare Studie und unterstützte mich mit großer Expertise für psychologische Forschung in allen Schritten meiner Promotionsarbeit. Auch danke ich noch insbesondere Herrn Prof. Hellweg, Frau Silvia Saft und Frau Hannelore Stender für die geduldige und hilfreiche Unterstützung sowie die Durchführung der Laboranalysen.

Ein ebenfalls besonderer Dank gebührt meinen Kolleginnen Katja Beer und Stella Kuhlmann. Katjas strukturierte und punktgenaue Arbeitsweise war mir ein großes Vorbild und prägt meine wissenschaftliche Arbeitsweise bis heute. Ich danke Dir für viele angenehme Jahre, die wir Schreibtisch an Schreibtisch verbringen durften und Deinen engagierten Einsatz für die Studie sowie Deine hilfreiche Unterstützung auf dem Weg meiner Promotionsarbeit.

Stella beeindruckte mich schon als Masterstudentin mit ihrer ausgesprochen kompetenten und exakten Arbeitsweise. Ich bin froh Dich in deiner akademischen Entwicklung begleitet zu haben und kann Dir kaum genug für Deine gute Arbeit in unserem Projekt danken. Ich konnte viel von Dir lernen und hoffe unsere akademischen und privaten Pfade werden sich auch in Zukunft kreuzen.

Auch an die weiteren Co-Autor*innen, Mitarbeiter*innen Praktikant*innen, studentischen Hilfskräfte und Masterstudierenden der beiden Standorte Berlin und Münster geht ein großes Dankeschön. Ohne das große und engagierte Team wäre es nicht möglich gewesen eine Studie solchen Ausmaßes auf die Beine zu stellen. All eure tatkräftige Arbeit machte es mir möglich diese Schrift zu verfassen. Dafür bin ich sehr dankbar.

Zudem danke ich allen Studienpatient*innen für die Teilnahme an unserem Projekt. Trotz der Mehrbelastung während eines stationären kardiologischen Krankenhausaufenthaltes erklärten sie sich bereit uns in unseren wissenschaftlichen Bestrebungen zu unterstützen. Für diesen unverzichtbaren Beitrag zu unserem Projekt bedanke ich mich herzlich.

An dieser Stelle möchte ich mich auch ganz besonders bei den restlichen Kolleg*innen der Angstambulanz bedanken: Sarah, Sophie, Moritz, Isabel, Jenny, Jens, Carolin, Lena, Johanna, André und Katharina, es war mir ein Fest! Ihr habt mich sehr geprägt, nicht nur beruflich.

Mein besonderer Dank gilt auch meinen Eltern Anne-Marie und Thomas Ertl. Euch habe ich die große Faszination an akademischem Arbeiten und dem Themenfeld der Psychologie zu verdanken. Gleichzeitig habt ihr mir zunehmend aufgezeigt, dass akademische Leistungen nicht der Sinn des Lebens sind und habt mir dabei geholfen eine gesunde Perspektive zu entwickeln. Danke für euer großes Vertrauen in mich und die Unterstützung auf so vielen Ebenen.

Der große Fleiß meines Bruders Kilian und seine außerordentlichen Leistungen während seiner eigenen Promotion waren eine große Quelle der Inspiration für mich. Durch die kleine fachliche Überschneidung unserer Interessensgebiete entstanden fruchtbare wissenschaftliche Diskussionen, die mir große Freude bereiteten. Dafür und für Deine Unterstützung möchte ich Dir danken.

Der größte Dank gilt meinem Mann Johannes, der mich die letzten 8 Jahre auf dem zwischenzeitlich steinigen Weg begleitete und unterstützte. Dabei war seine fröhliche, unbeschwerte, neugierige und äußerst humorvolle Art die größte Hilfe, die man sich von seinem Partner wünschen kann. Ich danke dir für so viel Sonnenschein, auch wenn ich in Arbeit zu versinken drohte. Ich möchte mich dabei auch nochmal besonders für die Unterstützung in der Schlussphase dieser Arbeit bedanken, denn trotz eigener Familie zu promovieren ist nur mit einem weiteren voll involvierten Elternteil möglich. Denn für unsere 2018 geborene Tochter Lia und mich warst Du so anwesend wie man es sich nur wünschen kann. Lia erbt glücklicherweise das Gemüt ihres Vaters. Daher danke ich Dir, Lia, für die vielen Stunden unbeschwerter Lebensfreude und die Gelassenheit, die Du uns Eltern beigebracht hast. Dein Lachen trug mich über die Zielgerade dieser Arbeit.