

Aus der Klinik für Anästhesiologie
der Universität zu Lübeck
Direktor: Prof. Dr. med. P. Schmucker

**Der Einfluss von Pentoxifyllin auf kognitive Dysfunktion und
subjektive Befindlichkeit nach offener Koronarrevaskularisation
unter Einsatz der Herz-Lungen-Maschine**

Eine prospektive, randomisierte, placebokontrollierte Doppelblind-Studie

Inauguraldissertation

zur
Erlangung der Doktorwürde
der Universität zu Lübeck
- Aus der Medizinischen Fakultät -

vorgelegt von
Christian Friedrich Weber
aus Norden

Lübeck 2005

1. Berichterstatter:

Priv.-Doz. Dr. med. Ludger Karl Bahlmann

2. Berichterstatter/Berichterstatterin:

Priv.-Doz. Dr. med. Martin Misfeld, PhD

Tag der mündlichen Prüfung:

30.11.2005

zum Druck genehmigt. Lübeck, den

30.11.2005

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis.....	5
Abbildungsverzeichnis.....	5
Abkürzungsverzeichnis	6
1. Einleitung und Fragestellung	7
2. Methodik	10
2.1 Patientengut.....	10
2.2 Studienmedikation.....	11
2.2.1 Pentoxifyllin.....	11
2.2.1.1 Hämorrheologische Eigenschaften	11
2.2.1.2 Immunmodulatorische Eigenschaften	12
2.2.1.3 Pharmakokinetik.....	12
2.2.2 Placebo.....	13
2.3 Verwendete Untersuchungsverfahren	14
2.3.1 Verfahren zur Erfassung des aktuellen psychischen und somatischen Befindens.....	14
2.3.2 Verfahren zur Erfassung der kognitiven Leistungsgeschwindigkeit	16
2.3.3 Verfahren zur Erfassung der neuronalen Schädigung.....	17
2.4 Anästhesie und Patientenmonitoring	17
2.5 Die extrakorporale Zirkulation	19
2.6 Untersuchungsablauf und Probengewinnung	20
2.6.1 Hämodynamik und Blutgasanalyse.....	20
2.6.2 Blutgasanalysen.....	21
2.6.3 Durchführung der Befindlichkeitsskalierung	21
2.6.4 Ermittlung der NSE – Serum – Konzentration.....	22
2.6.5 Durchführung des Zahlen-Verbindungs-Tests	23
2.7 Auswertung und Statistik	23
3. Ergebnisse.....	25
3.1 Beschreibung der Gesamtstichprobe	26
3.2 Vergleich soziodemographischer Merkmale	27
3.3 Dauer von OP, HLM, ICU-Aufenthalt und anschließender stationärer Behandlung.....	27
3.4 Allgemeine hämodynamische Parameter	29

3.5	Allgemeine hämatologische Parameter	35
3.6	Blutgasanalyse	36
3.7	Ergebnisse der NSE – Bestimmung	40
3.8	Ergebnisse der Befindlichkeitsskalierung BSKE(EWL) und des Zahlen- Verbindungs-Tests (ZVT)	42
3.9	Ergebnisse des Zahlen-Verbindungs-Tests	44
4.	Diskussion	45
4.1	Allgemeiner Teil	45
4.1.1	Diskussion zum Präparat und zur verwendeten Dosierung	48
4.1.1.1	Allgemeine Indikationen	48
4.1.1.2	PTX in der Kardiochirurgie	50
4.1.2	Verwendete Messverfahren	52
4.1.2.1	Befindlichkeitsskalierung	52
4.1.2.2	NSE	53
4.1.2.3	ZVT	54
4.2	Spezieller Teil: Eigene Ergebnisse	55
4.2.1	Hämodynamische und hämatologischer Parameter	55
4.2.2	Befindlichkeitsskalierung	55
4.2.3	Neuronen-Spezifische-Enolase	57
4.2.4	Zahlen-Verbindungs-Test	59
4.2.5	Dauer des stationären Aufenthaltes	61
4.3	Schlußfolgerung und Ausblick	62
5.	Zusammenfassung	63
6.	Literaturverzeichnis	64
7.	Anhang	73
8.	Publikation	78
9.	Erklärung	96
10.	Danksagung	97
11.	Lebenslauf	98

Tabellenverzeichnis

Tabelle (2) Skalen, Subtests und Bereiche der BSKE(ELW)	15
Tabelle (2) Erläuterung sämtlicher Messzeitpunkte	25
Tabelle (3) Zugrunde liegende Erkrankung und durchgeführtes Operationsverfahren.....	26
Tabelle (4) Alter, Grösse und Gewicht der Patienten	27
Tabelle (5) Dauer von HLM, OP und Aufenthalt auf der Intensivstation (ICU)	27
Tabelle (6) Zusammensetzungen der Gruppen bezogen auf die Dauer des stationären Aufenthaltes der Patienten zwischen Verlassen der Intensivstation und Verlegung in eine weiterbehandelnde Klinik	28
Tabelle (7) Ergebnisse von BSKE und ZVT	42
Tabelle (8) Volumengabe intra- und postoperativ	74

Abbildungsverzeichnis

Abbildung (1) Strukturformel von PTX, räumliche Darstellung	11
Abbildung (2) Herzfrequenz.....	29
Abbildung (3) Mittlerer Arterieller Druck.....	30
Abbildung (4) Cardiac Index.....	32
Abbildung (5) Körpertemperatur.....	33
Abbildung (6) Hämoglobinkonzentration	35
Abbildung (7) Sauerstoffpartialdruck.....	36
Abbildung (8) Kohlenstoffdioxidpartialdruck.....	38
Abbildung (9) Sauerstoffsättigung	39
Abbildung (10) NSE.....	40
Abbildung (11) ZVT.....	44
Abbildung (12) Herz-Zeit-Volumen.....	73
Abbildung (13) Enddiastolischer Volumenindex	73
Abbildung (14) Hämatokrit	74

Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria
ACVB	Aortocoronarvenöser Bypass
ASA	Orientierungshilfe zur Anästhesierisikoeinstufung
BGA	Blutgasanalyse
BSKE(EWL)	Befindlichkeitsskalierung anhand Eigenschaftswörterliste
cAMP	Cyclisches Adenosinmonophosphat
CCI	Cardiac Index
CPB	Cardio-Pulmonaler Bypass
CRP	C-reaktives Peptid
d	Tag
EDVI	Enddiastolischer Volumenindex
EF	Ejektionsfraktion
FiO ₂	Inspiratorischer Sauerstoffanteil
Hb	Hämoglobin
Hkt	Hämatokrit
HLM	Herz-Lungen-Maschine
HVZ	Herz-Zeit-Volumen
i.v.	intravenös
ICU	Intensive-Care-Unit, Intensivstation
IL	Interleukin
IMA	Arteria mammaria interna
MAD	Mittlerer Arterieller Druck
NSE	Neuronen-Spezifische-Enolase
PaCO ₂	Kohlenstoffdioxid-Partialdruck
PAF	Plättchen aktivierender Faktor
PaO ₂	Sauerstoff-Partialdruck
PAP	Pulmonal-Arterieller Druck
PTX	Pentoxifyllin
RR	Systemischer Arterieller Blutdruck
SIR	Systemische Inflammationsreaktion
SpO ₂	Arterielle Sauerstoffsättigung
SvO ₂	Gemischtenvenöse Sauerstoffsättigung
Temp	Körpertemperatur
TMT	Trail-Making-Test
TNF	Tumor-Nekrose-Faktor
TS	Testsubstanz
vs	Versus
ZNS	Zentrales Nervensystem
ZVT	Zahlen-Verbindungs-Test

1. Einleitung und Fragestellung

Eine häufig zu beobachtende Komplikation nach aortocoronarer Revaskularisation unter Einsatz der Herz-Lungen-Maschine (HLM) ist die kurz- bis mittelfristige Verringerung der kognitiven Leistungsfähigkeit. Abhängig von den verwendeten Testverfahren, Kriterien bei der Auswahl der Patienten und dem untersuchten Zeitraum variiert die Inzidenz der kognitiven Dysfunktion zwischen ca. 20 und 80 % (Savageau, Stanton et al. 1982). In zahlreichen kognitiven Grunddimensionen wie etwa Wortgewandtheit, Arithmetik, Kurz- und Langzeitgedächtnis, Aufmerksamkeit, räumlicher und zeitlicher Orientierung sowie Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit kann es zur Entwicklung signifikanter Verschlechterungen gegenüber der präoperativen Ausgangslage kommen (Walzer, Herrmann et al. 1997). Das größte Ausmaß der kognitiven Dysfunktion wird im Zeitraum zwischen dem zweiten und vierten postoperativen Tag beobachtet - eine kognitive Restitutio stellt sich mitunter erst nach Monaten ein (Walzer, Herrmann et al. 1997).

Während Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit, Aufmerksamkeit und Reaktionsvermögen in der Regel nach Ablauf eines Monats wieder der präoperativen Ausgangslage entsprechen, sind an diesem Zeitpunkt in den Bereichen Sprache, Sprachgedächtnis und visuellem Gedächtnis bei über 30 % der untersuchten Patienten weiterhin Verschlechterungen gegenüber dem präoperativen Niveau zu messen (McKhann, Goldsborough et al. 1997). Es können also so genannte „frühe kognitive Dysfunktionen“, die innerhalb der ersten Tage postoperativ auftreten, von solchen unterschieden werden, die auch noch nach Monaten persistieren.

Neben der kognitiven Dysfunktion treten bei einem Großteil der Patienten zusätzlich emotionale Schwankungen und Veränderungen der subjektiven Befindlichkeit auf. Insbesondere die Gefühle Ängstlichkeit und Deprimiertheit haben klinisch eine außerordentlich große Relevanz - es konnte festgestellt werden, dass ein Zusammenhang zwischen deren Ausmaß und der postoperativen Entwicklung neurokognitiver Defizite besteht (Andrew, Baker et al. 2000).

Die Ätiologie der kognitiven Dysfunktion konnte bis heute nicht abschließend geklärt werden. In der Literatur werden zwei Faktoren als ursächlich beschrieben: Zum einen die während und nach Bypass-Operationen regelmässig auftretende systemische Inflammationsreaktion (SIR), und zum anderen die Entstehung zerebraler Mikroembolisationen nach Verwendung der HLM (Smith 1996; Degirmenci, Durak et al. 1998).

Es wurden bisher zahlreiche klinisch-pharmakologische Studien mit dem Ziel durchgeführt, das Ausmaß der Inflammationsreaktion und der kognitiven Dysfunktion zu verringern. Die antiinflammatorische Wirkung von Kortikosteroiden, ACE-Hemmern, H₂-Antagonisten und Dopexamin steht zwar außer Frage, konnte aber keinen positiven Einfluss auf die SIR oder die kognitive Dysfunktion nehmen. (Asimakopoulos and Gourlay 2003). Erfolgversprechender sind hingegen Versuche gewesen, die den Einfluss des Proteinaseinhibitors Aprotinin auf die SIR untersuchten. Aprotinin (Trasylol ©), mittlerweile ein Standardmedikament in der Herzchirurgie, hemmt neben der Aktivierung des Komplementsystems und der Fibrinolyse die Proteinasen Trypsin, Plasmin und Kallikrein und besitzt damit antiinflammatorische (hauptsächlich vermittelt durch verminderte Aktivierung neutrophiler Granulozyten) und hämostatische Eigenschaften (Asimakopoulos 2001). Ein dem Aprotinin ähnliches Wirkspektrum besitzt der in dieser Studie verwendete Wirkstoff Pentoxifyllin (PTX), der schon seit vielen Jahren zur Behandlung verschiedener Formen (zerebro)vaskulärer Insuffizienz eingesetzt wird (Schneider, Schmid-Schonbein et al. 1983; Baker and Campbell 1985). Ein wesentlicher Effekt PTXs ist die Verbesserung der Fließeigenschaften des Blutes und eine damit verbundene gesteigerte Gewebepерfusion. Die Reduktion der Blutviskosität ist unter anderem auf die gesteigerte Fluidität der Erythrozyten und die Senkung des Plasmafibrinogenspiegels zurückzuführen.

PTX werden zusätzlich zu seinen rheologischen Eigenschaften auch antiinflammatorische Wirkungen zugeschrieben. Seine Substitution führt neben einer Verminderung der Konzentration von IL1, IL6, IL8, IL10, TNF-alpha zu einer Degranulationshemmung neutrophiler Granulozyten (Ward and Clissold 1987; Neuner, Klosner et al. 1994). Zusätzlich konnte bei septischen Patienten ein

günstiger Effekt auf die Infektionsrate nach Bakteriämie und die Letalität des Endotoxinschocks nachgewiesen werden (Parker, Brown et al. 2000).

Während die Einflussnahme PTXs auf sowohl die SIR als auch die Hämorheologie während und nach Bypass-Operationen Gegenstand mehrerer Studien waren (Koul, Nordhas et al. 1984; Boldt, Brosch et al. 2001), ist bezüglich des Effektes PTXs auf kognitive Dysfunktion nach ACVB-Operationen unter Verwendung der HLM keine aktuelle Literatur zu finden.

Ebenfalls liegen keine Studien über den Einfluss PTXs auf HLM-induzierte zerebrale Mikroembolisationen vor.

Es lässt sich anhand der angesprochenen antiinflammatorischen und hämorheologischen Eigenschaften PTXs vermuten, dass es sich hierbei um einen Wirkstoff handelt, welchen man erfolgreich zur Reduktion des Ausmaßes der frühen kognitiven Dysfunktion nach Bypass-Operationen einsetzen kann.

Für die vorliegende Arbeit wurden daher folgende Hypothese aufgestellt:

- PTX hat einen positiven Einfluss auf die subjektive Befindlichkeit der Patienten.
- PTX führt zu einer Verminderung des neuronalen Schadens.
- PTX hat einen positiven Einfluss auf die Abnahme kognitiver Leistungsgeschwindigkeit nach aortocoronarer Revaskularisation unter Einsatz der HLM.

2. Methodik

2.1 Patientengut

In die hier dargestellte Untersuchung gingen die Daten von 43 Patienten ein, die in der Zeit vom 01.9.01 bis zum 30.7.03 zur Durchführung eines elektiven aortocoronaren Venenbypasses bei 2 – bzw. 3-Herzgefäßkrankheit in der Klinik für Herzchirurgie aufgenommen wurden. Nach Genehmigung der Studie durch die örtliche Ethikkommission wurden die Patienten nach dem Aufklärungsgespräch durch den Anästhesisten durch schriftliche und mündliche Information für die Teilnahme an der Studie gewonnen. Die Patienten nahmen freiwillig an der Studie teil, unterschrieben eine entsprechende Einwilligungserklärung (siehe Anhang, Seite XX), und wurden darauf hingewiesen, dass sie jederzeit und unbegründet die Teilnahme an der Studie widerrufen könnten.

Ausschlusskriterien für die Teilnahme an der Untersuchung waren weibliches Geschlecht, akuter oder zurückliegender Herzinfarkt, vorangegangene Herzoperationen, chronische Lungenerkrankungen, Leber- oder Nierenerkrankungen, Blutgerinnungsstörungen, Diabetes mellitus, die Einnahme von antiinflammatorisch oder durchblutungsfördernden Medikamenten, erhöhte Krampfbereitschaft, akute und chronische zerebrale Durchblutungsstörungen, sowie ein sich postoperativ entwickelndes Durchgangssyndrom. Weiterhin führten ungenügende Kenntnisse der deutschen Sprache zum Ausschluss an der Studie, so dass eine ordnungsgemäße Bearbeitung der psychometrischen Tests sichergestellt werden konnte.

Bei der vorliegenden Untersuchung handelt es sich um eine prospektive, randomisierte Doppel-Blind-Studie. Die Patienten wurden zufällig einer von den zwei Präparatebedingungen zugeteilt, wobei die Daten von 24 Patienten aus der Placebo-Gruppe und von 19 Patienten aus der PTX-Gruppe in die Studie eingingen. Der Unterschied in der Gruppenstärke erklärt sich einerseits durch das nachträgliche Ausscheiden von Patienten aus dem Untersuchungskollektiv und andererseits durch die Einführung einer neuen Standardmedikation (Trasyolol ©, intraoperativ als Kurzinfusion) von Seiten der Herzchirurgen, die die Fortführung der Studie verhinderte.

2.2 Studienmedikation

2.2.1 Pentoxifyllin

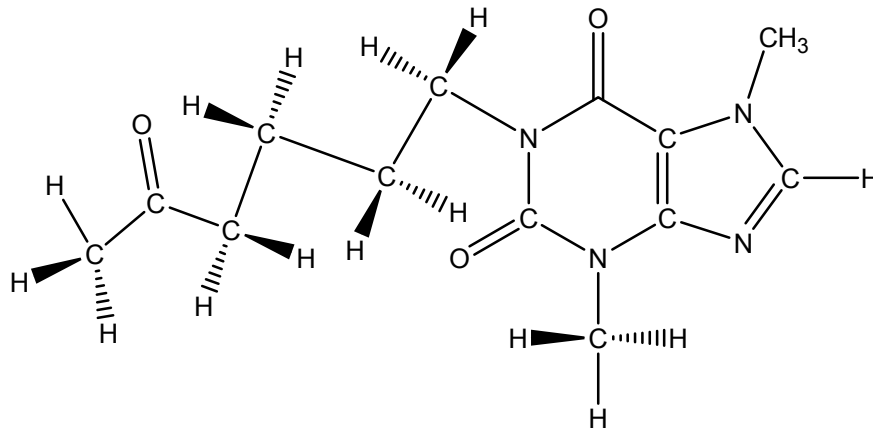


Abbildung (1) Strukturformel von PTX, räumliche Darstellung

2.2.1.1 Hämorheologische Eigenschaften

Seit vielen Jahren wird PTX [PTX = 1-(5-oxo-hexyl-3,7-dimethylxanthin)] zur Behandlung verschiedener Formen vaskulärer Insuffizienz eingesetzt (Ueda, Muteki et al. 1979; Schneider, Schmid-Schonbein et al. 1983; Baker and Campbell 1985). Ein wesentlicher Effekt PTXs ist die Verbesserung der Fließeigenschaften des Blutes und eine damit verbundene gesteigerte Gewebepерfusion. Die Reduktion der Blutviskosität ist unter anderem auf die gesteigerte Fluidität der Erythrozyten und die Senkung des Plasmafibrinogenspiegels zurückzuführen. Zwei unterschiedliche pharmakologische Wirkungsmechanismen von PTX werden diskutiert. Einerseits findet eine Interaktion mit extrazellulär lokalisierten Adenosinrezeptoren statt. Andererseits hemmt der unspezifische Phosphodiesterase-Inhibitor PTX die hydrolytische Spaltung von intrazellulärem cAMP und in der Folge die Bildung toxischer Sauerstoffradikalen durch aktivierte polymorphkernige Leukozyten. PTX hat einen hemmenden Effekt auf die Aggregation von Thrombozyten, außerdem einen modulierenden Einfluss auf die Zytokinproduktion (Hammerschmidt, Kotasek et al. 1988; Teicher, Holden et al. 1991). Hierauf basierend verbessert PTX die Mikrozirkulation und damit die Gewebeoxygenierung.

2.2.1.2 Immunmodulatorische Eigenschaften

PTX werden zusätzlich zu seinen rheologischen Eigenschaften auch antiinflammatorische Wirkungen zugeschrieben. Es führt neben Verminderung der Konzentration von IL1, IL6, IL8, IL10, TNF-alpha zu einer Degranulationshemmung neutrophiler Granulozyten. (Ward and Clissold 1987; Neuner, Klosner et al. 1994). Bei septischen Patienten konnte ein günstiger Effekt auf die Infektionsrate nach Bakteriämie und die Letalität des Endotoxinschocks nachgewiesen werden (Parker, Brown et al. 2000).

2.2.1.3 Pharmakokinetik

Die Dosierungsempfehlung des Herstellers liegt bei 400 bis 1200 mg pro Tag. PTX unterliegt einem hohen first-pass-Effekt; der Wirkstoff wird, ohne an Plasmaeiweiße gebunden zu sein, auf dem Blutweg zur Leber transportiert, wo sowohl eine Reduktion als auch eine Oxidation zu unterschiedlich aktiven Metaboliten stattfindet. Durch Reduktion mittels der Aldoketoreduktase entsteht ein „aktiver Metabolit 1“, durch Oxidation vornehmlich die „aktiven Metabolite 4 und 5“ (Ward and Clissold 1987). Smith et al. konnten nachweisen, dass die relativen Konzentrationen des Wirkstoffes und seiner Metabolite immer konstant bleiben: Metabolit 5 > Metabolit 1 > PTX > Metabolit 4 (Smith, Waller et al. 1986). PTX konnte im Tierversuch in Leber, Herz, Niere, Lunge, Gehirn und Skelettmuskel nachgewiesen werden – die Wirkstoffkonzentrationen waren hier nahezu gleich (Christ, Gleixner et al. 1972).

Die Eliminationshalbwertszeit von 200 mg PTX beträgt nach intravenöser Gabe zwischen 1 und 1,6 Stunden (Beermann, Ings et al. 1985).

Die Exkretion von PTX findet hauptsächlich in Form des Metaboliten 5 statt. Während PTX selbst und Metabolit 1 nicht im Urin nachgewiesen wurden, konnten 8 Stunden nach intravenöser Applikation von PTX 43,8 % der gegebenen Dosis in Form von Metabolit 5 und 4 im Urin gemessen werden (Beermann, Ings et al. 1985).

Schaefer et al. haben festgestellt, dass bei Patienten mit Niereninsuffizienz eine Dosisreduktion nötig ist – während bei gesunden Probanden nach 8 Stunden ca. 78 % der Peak-Plasma-Konzentration im Urin gemessen werden konnten, waren bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von weniger als 10 ml / min zu diesem Zeitpunkt erst 11 % ausgeschieden worden (Schaefer, von Herrath et al. 1977). Synergismen oder Antagonismen im Rahmen pharmazeutischer Wechselwirkungen sind – außer der Wirkungsverstärkung blutdrucksenkender Medikamente - nicht bekannt.

2.2.2 Placebo

Um die Placebobedingungen zu realisieren wurden eine isotone, 0,9 prozentige Kochsalzlösung verwendet.

2.3 Verwendete Untersuchungsverfahren

2.3.1 Verfahren zur Erfassung des aktuellen psychischen und somatischen Befindens

Als Verfahren zur Erfassung des aktuellen psychischen und somatischen Befindens wurde die BSKE(EWL) (Befindensskalierung durch Kategorien und Eigenschaftswörter) nach Janke und Hüppe (Janke and Hüppe 1994) verwendet (Abb. (16), Seite XIX).

Die BSKE(EWL) ist ein mehrdimensionales Selbstbeurteilungsverfahren, welches die emotionalen Aspekte der Eigenschaftswörterliste (EWL) nach Janke und Debus (Janke and Debus 1978) sowie zusätzliche Aspekte des somatischen Befindens erfasst (siehe Tabelle (1), Seite 9). Die Patienten beschreiben auf 21 siebenstufigen Skalen (0 = gar nicht bis 6 = sehr stark) ihre aktuelle psychische Befindlichkeit, wobei die Skalen aus jeweils einem Substantiv und zwei zugeordneten Adjektiven bestehen (Beispiel: Gefühl des Inneren Ruhigseins (z.B. innerlich ruhig, innerlich ausgeglichen)). Das Verfahren berücksichtigt die Bereichsebene des positiven Befindens wie Entspannung, Gutgestimmtheit und leistungsbezogene Aktiviertheit sowie Aspekte der negativen Bereichsebene wie etwa Erregtheit, Schlechtgestimmtheit, Ärger, Aggression und Ängstlichkeit. Zwei Skalen der BSKE (körperliches Unwohlsein und Zuversicht/Selbstsicherheit) werden nicht in die Subtestebene einbezogen, weil sie aufgrund ihrer Merkmale nicht eindeutig einem Subtest zuzuordnen sind. Sie wurden aber trotzdem in die BSKE aufgenommen, weil sie sich in experimentellen und klinischen Untersuchungen mehrfach als valide erwiesen haben (Janke and Hüppe 1994).

Tabelle (2) Skalen, Subtests und Bereiche der BSKE(ELW)

Skalenebene	Subtestebene	Bereichsebene
Innere Entspannung	Entspanntheit	Positives Befinden
Inneres Ruhigsein		
Gehobene Stimmung	Gutgestimmtheit	
Freude		
Wachheit	Leistungsbezogene Aktiviertheit	
Aktivität		
Innere Erregtheit	Erregtheit	Negatives Befinden
Innere Spannung		
Missstimmung	Schlechtgestimmtheit	
Übellaunigkeit		
Ärger	Ärger / Aggression	
Aggression		
Ängstlichkeit	Ängstlichkeit	
Besorgtheit		
Mutlosigkeit	Deprimiertheit	
Traurigkeit		
Energielosigkeit	Desaktivierung	
Müdigkeit		
Zuversicht	Zuversicht / Selbstsicherheit *	
Selbstsicherheit		
Körperliches Unwohlsein	Körperliches Unwohlsein *	

Anmerkung:

* werden bei der Zusammenfassung der Subtestebenen zu den Bereichsebenen Positives / Negatives Befinden nicht berücksichtigt

2.3.2 Verfahren zur Erfassung der kognitiven Leistungsgeschwindigkeit

Zur Erfassung der kognitiven Leistungsgeschwindigkeit (Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit) prae und post OP wurde ein Test aus der Testbatterie des „Nürnberger-Alters-Inventar“ (NAI) zur Erfassung kognitiver Leistungen gewählt. Das NAI ist ein gerontopsychologisches Testinventar, das sich insgesamt aus elf Leistungsprüfungen und sieben Fragebögen zusammensetzt. Es eignet sich sowohl für die Status – und Verlaufsdiagnostik als auch zur Differentialdiagnostik zerebraler Alterungsprozesse. Das NAI ist nicht als Testbatterie im Sinne einer vorgegebenen und vollständigen Abfolge einzelner Subtests durchzuführen, vielmehr sind die enthaltenen Einzeltests der spezifischen Fragestellung entsprechend auszuwählen (Oswald and Fleischmann 1999).

Der verwendete Zahlen-Verbindungs-Test ZVT-G (Abb. (15), Seite XVIII) ist aus dem Trail-Making-Test nach Reitan (Reitan 1956) und aus dem Zahlen-Verbindungs-Test (Oswald 1979) hervorgegangen und beruht auf informationspsychologischen Überlegungen. Er misst die Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit und damit eine Grunddimension kognitiver Leistungen. Er eignet sich zur Quantifizierung kognitiver Tempoleistungen (Oswald, Matejcek et al. 1982) und ist im besonderen Maße zur Erfassung therapeutisch induzierter Veränderungen geeignet.

Der ZVT-G besteht aus drei Übungs- und zwei Testbögen. Der Test beinhaltet die Aufgabe, pro Testbogen 30 Zahlen möglichst rasch und in korrekter Reihenfolge mit einem Stift zu verbinden. Der ZVT-G macht pro Testbogen 29 Einzelentscheidungen erforderlich. Um Lerneffekte zu reduzieren, wurde der Test in fünf Parallelversionen gestaltet; die Konstruktion der Testbögen erfolgte so, dass bei korrekter Bearbeitung (Berücksichtigung der jeweils benachbarten Felder) eine einheitliche Anzahl von Wahlalternativen im Laufe des Zahlenverbindens vorliegt (8*1, 8*2, 3*3, 3*4, 3*5, 1*6, 2*7, und 1*8 Alternativen = 88 Alternativen). Die fünf verschiedenen ZVT-G-Parallelversionen stellen Drehungen und Spiegelungen einer einzigen Zahlenmatrize dar.

2.3.3 Verfahren zur Erfassung der neuronalen Schädigung

Als biochemischer Marker für neuronalen Zellschaden wurde die Neuronen-Spezifische-Enolase (NSE) verwendet. Es handelt sich hierbei um die γ -Isoform des glykolytischen Enzyms Enolase. Ubiquitär in Neuronen und neuroendokrinen Zellen vorkommend (Marangos, Schmechel et al. 1979) findet ihre Sekretion in die Extrazellulärflüssigkeit nahezu ausschließlich durch geschädigte Zellen des Zentralen Nervensystems (ZNS) statt (Marangos and Schmechel 1987). Studien konnten eine quantitative Beziehung zwischen Liquor – bzw. Plasmakonzentration von NSE und dem Ausmaß von Zellschaden im Zentralen Nervensystem (ZNS) nachweisen, exemplarisch sei hier auf eine Studie von Wunderlich et al. verwiesen (Wunderlich, Ebert et al. 1999).

NSE konnte 2002 als Marker für kognitive Dysfunktionen nach Herzoperationen identifiziert werden; hier korrelierte die Serum-Konzentration von NSE mit dem Ausmaß der Verschlechterung der Patienten in psychometrischen Tests nach dem chirurgischen Eingriff (Rasmussen, Christiansen et al. 2002).

2.4 Anästhesie und Patientenmonitoring

Die Patienten erhielten am Abend vor der Operation 5 mg Nitrazepam bzw. 20 mg Dikaliumclorazepat und ca. 30 Minuten vor Einleitung der Narkose 1 mg Flunitrazepam (jeweils Benzodiazepine). Eine Dauermedikation mit herzkreislaufwirksamen Medikamenten wie Betablocker, Calciumantagonisten, Nitraten usw. erhielten die Patienten in gewohnter Dosierung bis zum Morgen des Operationstages.

Vor Narkoseeinleitung wurde ein 5 - Kanal – EKG (Ableitung 2) mit ST-Segmentanalyse und eine automatische Blutdruckmessung am Arm angelegt, außerdem wurden sowohl eine periphere Vene, meist am Handrücken, als auch die Arteria radialis punktiert und mit Dauerkathetern versehen.

Es erfolgte eine kontinuierliche Messung der Sauerstoffsättigung mittels Pulsoxymetrie. Die gemessenen Kreislaufparameter wurden auf einem Zentralmonitor (SC 9000XL, Siemens, Deutschland) wiedergegeben.

Die Operation wurde bei allen Patienten in Allgemeinanästhesie durchgeführt. Die Einleitung der Narkose erfolgte intravenös mit dem Anästhetikum Etomidate (0,3 mg/kgKG; Braun, Melsungen, Deutschland) und dem Opioid Sufentanyl (0,5 µg/kgKG; Janssen, Neuss, Deutschland). Zur Muskelrelaxation wurde Pancuroniumbromid (0,1 mg/kgKG; Curamed Pharma GmbH, Karlsruhe, Deutschland) verwendet. Nach endotrachealer Intubation wurden die Patienten volumenkontrolliert durch einen Ventillog 2 (Dräger, Lübeck, Deutschland), nach kurzer Beatmungsphase mit einem inspiratorischen Sauerstoffanteil von nahezu 100%, mit einem Gasgemisch aus Sauerstoff, Luft und 0,6 – 0,8 Vol % Isoflurane beatmet. Die Narkose wurde durch Propofol (Disoprivan 2 %, Astra Zeneca, Wedel, Deutschland), Sufentanyl und Pancuroniumbromid balanciert aufrecht erhalten.

Es folgte die Kanülierung einer Vena jugularis interna mit einem dreilumigen Katheter (Multi-Lumen-Katheter, Arrow International Inc., Reading, USA) in Seldinger Technik; zusätzlich wurde eine Schleuse zur Einführung eines Pulmonaliseinschwemmkatheters angelegt (Edwards, Lifesciences, Irvine, USA). Dieser ermöglichte in Verbindung mit einem Monitor (Baxter Modell Vigilance, Edwards, Lifesciences, Irvine, USA) die semikontinuierliche Messung und Darstellung des Herz-Zeit-Volumens (HZV) bzw. der gemischt-venösen Sauerstoffsättigung (SvO₂).

Während der Operation und des postoperativen Intensivstationaufenthaltes wurden in zeitlich definierten Intervallen (siehe. Tab. (2), Seite 19) arterielle, gemischt-venöse und venöse Blutgasanalysen durchgeführt (BGA-Gerät: ABL 700, Radiometer GmbH, Hamburg, Deutschland).

Die Patienten erhielten neben einer Magensonde auch einen Blasendauerkatheter und eine rektale Temperatursonde. Alle Patienten erhielten einen passageren Herzschrittmacher (Modell Osypka Pace 203H, Osypka Medical GmbH, Berlin). Nach der Operation erfolgte der Transport auf die Intensivstation, wo die maschinelle Beatmung fortgeführt wurde. Die Patienten bekamen Bolusinjektionen von Pethidin (Aventis Pharma GmbH, Frankfurt, Deutschland) und Dipidolor (Janssen-Cilag, Neuss, Deutschland) um Schmerzen und Unruhe zu behandeln. Die Entwöhnung vom Respirator, die Extubation, sowie die Einstellung des Herzschrittmachers erfolgten nach klinischen Gesichtspunkten durch das Stationspersonal.

2.5 Die extrakorporale Zirkulation

Zahlreiche Herzoperationen können nur am nicht schlagenden Herzen unter Ausschaltung von Herz und Lunge durchgeführt werden. Seit 1951 (Dennis, Spreng et al. 1951) kann deren Funktion von einer Herz-Lungen-Maschine (HLM) in extrakorporaler Zirkulation übernommen werden.

Bei sämtlichen an dieser Studie teilnehmenden Patienten fand die HLM S3 (Stöckert, München, Deutschland) unter Benutzung eines Kapillaroxygenators mit einem zur Umgebungsluft offenen System (Medos Highlight, Stolberg, Deutschland) Verwendung.

Das venöse Blut wurde aus den beiden Hohlvenen nach Anreicherung mit Sauerstoff (O_2) und Elimination von Kohlenstoffdioxid (CO_2) in den arteriellen Kreislauf des Patienten über die Aorta zurück gepumpt (Zielwerte: paO_2 : 120-160 mmHg; $paCO_2$: 30 – 40 mmHg). Alle Patienten erhielten vor Kanülierung 300 I.E. / kg KG Heparin i.v. um die Blutgerinnung für die Zeit der extrakorporalen Zirkulation aufzuheben. Dies wurde mittels Bestimmung der ACT-Zeit (activated clotting time), deren Zielwert größer 500 sec. betrug, gesichert.

Nach erfolgter Kanülierung begann die extrakorporale Zirkulation; standardmäßig erfolgte die Zirkulation mit nahezu laminarem Blutfluss, weil die Überlegenheit des pulsatilen Flusses nicht abschließend belegt werden konnte (exemplarisch sei hier auf die Studien von Dapper und Louagie verwiesen (Dapper, Nepl et al. 1992; Louagie, Gonzalez et al. 1992)).

Die extrakorporale Zirkulation wurde in moderater Perfusionshypothermie durchgeführt, das heißt, dass die Körpertemperatur des Patienten zur Verminderung des Sauerstoffbedarfes des Gewebes auf ca. 32 Grad Celsius abgekühlt wurde. Die angewandte Blutkardioplegielösung (Buckberg/Beyersdorf, Köhler Chemie, Alsbach, Deutschland) wurde als Mischung von Blut aus der HLM mit einer kristalloiden, kardioplegischen Lösung im Verhältnis 4:1 (Blut: Lösung) hergestellt.

Das Vorfüllvolumen für die HLM betrug 1400 ml und enthielt 1100 ml Voll-Elektrolytlösung (Na^+ 140 mmol, K^+ 5 mmol, Ca^{2+} 2,5 mmol, Mg^{2+} 1,5 mmol und Cl^- 153 mmol), Mannitol 20 % (3 ml/kg KG) und 20 - 45 ml Natriumbikarbonat ($NaHCO_3$). Das Perfusionsvolumen der HLM wurde mit 2,2 – 2,5 l / min / m^2 Körperoberfläche berechnet, und ein nicht-pulsatiler Fluss mit einem mittleren Druck von 60 – 70 mmHg erzeugt. Sank während der HLM-Phase der mittlere

Druck unter 50 mmHg wurde eine Bolusinjektion von 50 µg Norepinephrinhydrochlorid (Arterenol, Aventis Pharma, Frankfurt, Deutschland) über die HLM verabreicht.

Nach Öffnen der Aortenklemme (declamping) erhielt jeder Patient 6 mmol Magnesium um die postischämische Pumpfunktion des Herzens zu verbessern (Mohnle and Goetz 2001).

Vor dem Abgehen vom kardiopulmonalen Bypass wurde die Rektaltemperatur wieder auf über 36° Celsius angehoben. Blutgase und Serumelektrolyte mussten im Normbereich liegen. Begann das Herz nach Aufwärmen nicht spontan zu entflimmern, wurde es mit 10-50 Joule intern defibrilliert.

2.6 Untersuchungsablauf und Probengewinnung

2.6.1 Hämodynamik und Blutgasanalyse

Präoperativ, intraoperativ und bis maximal 19 Stunden postoperativ wurden zu insgesamt 24 Messzeitpunkten (siehe Tabelle (2), Seite 19) die folgenden Parameter ermittelt.

- Herzfrequenz (HF)
- Diastolischer und systolischer arterieller Blutdruck
- Mittlerer arterieller Blutdruck (MAD)
- Diastolischer, mittlerer und systolischer Pulmonalarteriendruck
- Zentraler Venendruck (ZVD)
- Herzzeitvolumen (HZV), Herzindex (CCI) und Enddiastolischer Volumenindex (EDVI)
- Rektaltemperatur

2.6.2 Blutgasanalysen

Für Blutgasanalysen wurde zu 10 Messzeitpunkten (Tab. (2), Seite 19) Blut aus der Arteria radialis entnommen in ein Blutgasanalysegerät (BGA-Gerät: ABL 700, Radiometer GmbH, Hamburg, Deutschland) gegeben und folgende Parameter bestimmt:

- Sauerstoffpartialdruck
- Kohlenstoffdioxidpartialdruck
- Sauerstoffsättigung
- pH-Wert
- Base excess

Zeitgleich mit den Röhrchen für die Blutgasanalyse wurden weitere 8 ml arterielles Blut abgenommen, und direkt nach der Abnahme in ein zuvor mit 5000 IE Trasylol (©) (Wirkstoff Aprotinin, Bayer Vital, Leverkusen, Deutschland) präpariertes EDTA-Röhrchen gefüllt, und bei einer Umdrehungszahl von 3.600 p.m. für 15 Minuten zentrifugiert (Modell Labofuge 200, Heraeus, Sepatech, Osterode, Deutschland). Das Blutserum wurde auf 4 Cryo-Röhrchen (Cryo.Greiner bio-one-GmbH, Frickenhausen, Deutschland) verteilt, welche anschließend in flüssigem Stickstoff schockgefroren und danach bei -73°C (Modell 86c-Freezer, Forma-Scientific, Marietta, US) asserviert und z.T. später zum Ermitteln der NSE-Konzentration herangezogen wurden.

2.6.3 Durchführung der Befindlichkeitsskalierung

Die Befindlichkeitsskalierung wurde direkt im Anschluss an den Zahlen-Verbindungs-Test durchgeführt. Zu drei Messzeitpunkten (Vortag der Operation, 48 h und 96 h nach der Operation) beantworteten die Patienten 21 Fragen nach ihrer aktuellen Befindlichkeit. Im Gegensatz zum ZVT war dieser Fragebogen (Abb. (16), Seite XIX) nicht unter Zeitdruck zu beantworten.

Einzelne Skalenwerte konnten zu einer Subtestebene zusammengefasst werden; so ergaben zum Beispiel die beiden Skalenwerte „Freude“ und „gehobene Stimmung“ nach Mittelwertbildung die Subtestebene „Gutgestimmtheit“. Bestimmte Subtestebenen konnten wiederum durch Mittelwertbildung sämtlicher

enthaltenen Skalenebenen einer Bereichsebene (positives bzw. negatives Befinden) zugeordnet werden.

2.6.4 Ermittlung der NSE – Serum – Konzentration

Es wurde aus Kostengründen darauf verzichtet, die Blutproben aller zehn Messzeitpunkte für die Analyse der NSE-Konzentration heranzuziehen – wir entschieden uns unter Berücksichtigung aktueller Literatur hinsichtlich der größten zu erwartenden Konzentrationsänderungen (Rasmussen, Christiansen et al. 2002) für 5 Messzeitpunkte, die den Verlauf der NSE-Konzentration zwischen präoperativer Ausgangslage und 13 h ICU widerspiegeln (siehe Tab. (2), Seite 19).

Bei dem vom Analysegerät (Elecsys 2010, Hoffmann-La Roche AG, Grenzach-Wyhlen, Deutschland) verwendeten Testprinzip handelt es sich um ein Sandwichverfahren: 20 µl der Probe bilden mit einem monoklonalen NSE-spezifischen Antikörper und einem mit Ruthenium markierten NSE-spezifischen Antikörper einen Sandwich-Komplex. Nach Zugabe von Streptavidin beschichteten Mikropartikeln wird der Komplex an die Festphase gebunden. Das Reaktionsgemisch wird in die Messzelle überführt, wo die Mikropartikel durch magnetische Wirkung auf die Oberfläche der Elektroden fixiert werden. Danach werden mit ProCell die umgebenden Substanzen entfernt. Durch Anlegen einer Spannung wird die Chemilumineszenzemission induziert und mit einem Photomultiplier gemessen. Die Ergebnisse (im Messbereich zwischen 0,05 und 370 ng/ml) werden anhand einer Kalibrationskurve ermittelt, die unter Verwendung des Reagenzbarcodes der mitgelieferten Masterkurve gerätespezifisch generiert wird.

Die im Ergebnis-Teil dargestellten NSE-Konzentrationen wurden im Anschluss an die Messung mit folgender Formel Hämatokrit- korrigiert:

$$(\text{Hormon}_{\text{Tx}} * (100 - \text{Hkt}_{\text{Tx}})) / (100 - \text{Hkt}_{\text{T Ausgangs-Hkt}})$$

2.6.5 Durchführung des Zahlen-Verbindungs-Tests

Die Zahlen-Verbindungs-Tests (ZVT) (Abb. (15), Seite XVIII) wurden zu drei festgesetzten Zeitpunkten durchgeführt: am Vortag der Operation, 48 h und 96 h nach der Operation. Für den Fall, dass die Patienten weniger als vier Tage stationär in der herzchirurgischen Station der Uni-Klinik behandelt wurden, wurde der dritte Test im weiterbehandelnden Krankenhaus (z.B. Krankenhaus Süd, Lübeck) oder der Reha-Klinik (z.B. Curschmann-Klinik, Timmendorf) durchgeführt. Die Tests wurden jeweils im Laufe des Nachmittages und vor Einnahme der Abendmedikation durchgeführt. Desweiteren wurden die Tests immer von demselben Untersucher geleitet. Entsprechend der im Testinventar enthaltenen „Anweisung für Untersucher“ wurde den Patienten der Test stets mit demselben Wortlaut erklärt. Nach Durchführung der in Schwierigkeit zunehmenden drei Übungstests wurden dem Patient die zwei für die Auswertung relevanten Testbögen vorgelegt. Pro Testbogen wurden die mit einer Stoppuhr ermittelte Bearbeitungszeit (in Sekunden) und die Anzahl der Fehler notiert. Aus den Bearbeitungszeiten der beiden Testbögen wurde der in die statistische Analyse des ZVT eingehende Mittelwert gebildet und mit der Gesamtfehleranzahl auf dem Instruktionsblatt vermerkt.

2.7 Auswertung und Statistik

Wir unterschieden im Rahmen einer randomisierten Doppelblindstudie Patienten, denen intraoperativ als Kurzinfusion PTX infundiert wurde (Gruppe 2) von Patienten, die zum gleichen Zeitpunkt (nach dem ersten Hautschnitt) eine NaCl-Lösung als Placebo erhielten (Gruppe 1).

- Operationsdauer, Kreislauf – und Stoffwechselfparameter, extrakorporale Zirkulation, intensivmedizinische Behandlungszeit, NSE

Die Auswertung für diese Parameter erfolgte jeweils durch Gruppenvergleiche via t-Test für unabhängige Stichproben. Veränderungen gegenüber der Ausgangslage wurden durch einen T-Test für gepaarte Stichproben ermittelt.

- Normalstationäre Behandlungsdauer

Für die statistische Bearbeitung der Dauer des stationären Aufenthaltes wurden die Patienten in die zwei Gruppen „kurzer Aufenthalt“ (≤ 3 Tage) vs. „langer Aufenthalt“ (> 3 Tage) eingeteilt. Kriterium hierfür war der Median. Für die Analyse wurde der Chi-Quadrat-Test angewendet.

- BSKE und ZVT

Für die Skalen der BSKE und für den ZVT wurden Kovarianzanalysen mit Messwiederholung für die Messzeitpunkt 2 und 3 und der Ausgangslage als Kovariable berechnet. Ergänzend wurden univariate Varianzanalysen für jeden einzelnen Messzeitpunkt durchgeführt; hierfür werden angepasste Mittelwerte und Vertrauensintervalle mitgeteilt.

Eine alpha-Adjustierung fand nicht statt, deswegen sind alle Ergebnisse letztlich als deskriptiv zu verstehen. Die Ergebnisse wurden ab einer Überzufälligkeit von $p \leq 0,05$ als signifikant, im Bereich von $0,05 < p < 0,10$ als tendenziell signifikant gewertet.

Die Datenanalyse erfolgte mit dem Statistikprogramm SPSS 11.5 für Windows; die Graphiken entstanden mit dem Programm SigmaPlot 2001.

3. Ergebnisse

Für die in diesem Kapitel dargestellten Graphiken gelten die in folgender Tabelle beschriebenen Messzeitpunkte.

Tabelle (2) Erläuterung sämtlicher Messzeitpunkte

Zeitpunkt	Hämodynamik (RR, HF, MAD, PAP, HZV, CCI, Temp)	Blutentnahme und BGA (Hb, Hkt, paO₂, PaCO₂, SpO₂)	NSE	BSKE(EWL) und ZVT
prae OP				1
vor Narkoseeinleitung (E)	1	1	1	
5 min nach E.	2			
15 min nach E.	3			
30 min nach E.	4			
vor Testsubstanz-Gabe (TS)	5	2	2	
5 min nach TS	6			
15 min nach TS	7			
30 min nach TS	8	3		
Beginn der HLM	9			
15 min HLM	10			
30 min HLM	11	4		
45 min HLM	12			
60 min HLM	13			
Ende der HLM	14			
5 min nach HLM	15		3	
15 min nach HLM	16			
30 min nach HLM	17			
45 min nach HLM	18	6		
60 min nach HLM	19			
Ankunft Intensivstation (ICU)	20			
1 h ICU	21	7	4	
7 h ICU	22	8		
13 h ICU	23	9	5	
19 h ICU	24	10		
48 h post OP				2
96 h post OP				3

3.1 Beschreibung der Gesamtstichprobe

In die Auswertung der Studie gingen die Daten von 43 Patienten ein. Bei Studienbeginn und Verblindung der Testsubstanzen im September 2001 gingen wir von einer Gruppenstärke von $n = 50$ aus: jeweils 25 Patienten in der Verum – und in der Placebogruppe. Im Verlauf der Studie wurden 3 Patienten ausgeschlossen. Je ein Patient aus der Placebo- und Verumgruppe wegen postoperativer Entwicklung eines Durchgangssyndroms und ein Patient (Placebogruppe) wegen nachträglicher Verweigerung der Teilnahme an der Studie. Im Juli 2003 wurde von Seiten der Herzchirurgie eine neue Standardmedikation eingeführt; durch die nun vorgeschriebene und mit den Ausschlusskriterien nicht zu vereinbarende intravenöse Gabe von Trasylol © (Ws.: Aprotinin) wurden wir gezwungen, die Studie frühzeitig zu beenden und auf die Datenerhebung bei den letzten vier Patienten zu verzichten. Hierdurch erklären sich die unterschiedlichen Gruppenstärken.

Alle Patienten fanden sich in der Klinik für Herzchirurgie zur elektiven Durchführung einer aortocoronarvenösen Bypass-Operation (ACVB) ein. Zugrunde lag immer entweder eine 2- ($n = 5$) oder eine 3- ($n=38$) Gefäßerkrankung.

Abgesehen von einem Patienten (Placebogruppe) fand die Operation immer unter Verwendung der Arteria mammaria interna (IMA) statt. Zusätzlich wurden 1 bis 4 Venenbypässe (ACVB) gelegt.

Tabelle (3) Zugrunde liegende Erkrankung und durchgeführtes Operationsverfahren

	Gesamt ($n = 43$)	Placebo- Gruppe ($n = 24$)	PTX-Gruppe ($n = 19$)
2-Gefäßerkrankung	4	3	1
3-Gefäßerkrankung	39	21	18
Verwendung der IMA	42	23	19
1fach ACVB	7	5	2
2fach ACVB	9	6	3
3fach ACVB	23	10	13
4fach ACVB	4	3	1

3.2 Vergleich soziodemographischer Merkmale

Das Durchschnittsalter betrug $63 \pm 6,68$ Jahre, die Durchschnittsgröße in der Gesamtstichprobe lag bei $174,75 \pm 3,39$ cm, und das Durchschnittsgewicht betrug $84,44 \pm 14,01$ kg. Es gibt keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich Alter, Größe und Gewicht zwischen der Placebo – und der Verumgruppe ($p > 0,10$).

Tabelle (4) Alter, Grösse und Gewicht der Patienten

	Placebo-Gruppe	SD	PTX-Gruppe	SD	p	Gesamt	SD
Alter [Jahre]	63,16	7,78	62,94	5,16	0,910	63,06	6,68
Grösse [cm]	174,54	7,84	175,00	4,08	0,810	174,74	6,39
Gewicht [kg]	84,16	15,78	84,84	11,80	0,877	84,44	14,01

3.3 Dauer von OP, HLM, ICU-Aufenthalt und anschließender stationärer Behandlung

Im Durchschnitt dauerte die Operation in der Placebogruppe 235 ± 37 min und in der PTX-Gruppe 243 ± 44 min. Die Zeit, in der die HLM die Kreislauffunktion des Patienten übernahm, betrug in der Placebo-Gruppe $87 \pm 15,7$ min und in der PTX-Gruppe 101 ± 35 min. Es ließen sich keine signifikanten Gruppenunterschiede in der Dauer von HLM oder OP finden ($p > 0,10$).

Im Durchschnitt schloss sich an die Operation ein $22,5 \pm 8,8$ – stündiger Aufenthalt auf der kardioanästhesiologischen Intensivstation (ICU) an, wobei die Placebogruppe $23,6 \pm 11,7$ h und die PTX-Gruppe $21,1 \pm 2,3$ h behandelt wurden. Auch hier gab es keine signifikanten Gruppenunterschiede ($p > 0,10$).

Tabelle (5) Dauer von HLM, OP und Aufenthalt auf der Intensivstation (ICU)

	Placebo	SD	PTX	SD	p	Gesamt	SD
OP – Dauer [min]	234,86	36,99	242,66	44,12	0,54	238,29	39,94
HLM – Dauer [min]	86,70	15,67	101,31	35,90	0,11	93,16	27,218
ICU-Dauer [h]	23,59	11,65	21,08	2,28	0,36	22,48	8,84

Anmerkung:

- HLM – und OP-Dauer werden in Minuten, die ICU-Dauer in Stunden angegeben

Bei der Beschreibung der Dauer des sich an die Intensivstation anschließenden stationären Aufenthaltes in unserer Klinik fassten wir Patienten, die nach zwei oder drei Tagen verlegt wurden, in „Gruppe 1“ zusammen, während Patienten, die vier oder mehr Tage stationär behandelt wurden, in einer „Gruppe 2“ zusammengefasst wurden. Beide Gruppen waren nahezu gleich groß (48,8 % der Gesamtstichprobe in Gruppe 1; 51,2 % in Gruppe 2).

Mittels einer Kreuztabelle konnte verdeutlicht werden, wie sich die Patienten aus Placebo- oder PTX-Gruppe auf die gebildeten Gruppen verteilten.

Patienten der PTX-Gruppe wurden gegenüber der Kontrollgruppe tendenziell signifikant ($p=0,086$ (*)) kürzer stationär in unserer Klinik behandelt.

Tabelle (6) Zusammensetzungen der Gruppen bezogen auf die Dauer des stationären Aufenthaltes der Patienten zwischen Verlassen der Intensivstation und Verlegung in eine weiterbehandelnde Klinik

	Stationärer Aufenthalt	Häufigkeitsverteilung			%	p
		gesamt	Placebo-Gruppe	PTX- Gruppe		
Gruppe 1	≤ 3 Tage	21	9	12	48,8	0,086 (*)
Gruppe 2	> 3 Tage	22	15	7	51,2	
Gesamt		43	24	19	100,0	

Anmerkung:

- (*) : $p < 0,10$; * : $p < 0,05$; ** : $p < 0,01$; *** : $p < 0,001$ (PTX vs. Placebo)

3.4 Allgemeine hämodynamische Parameter

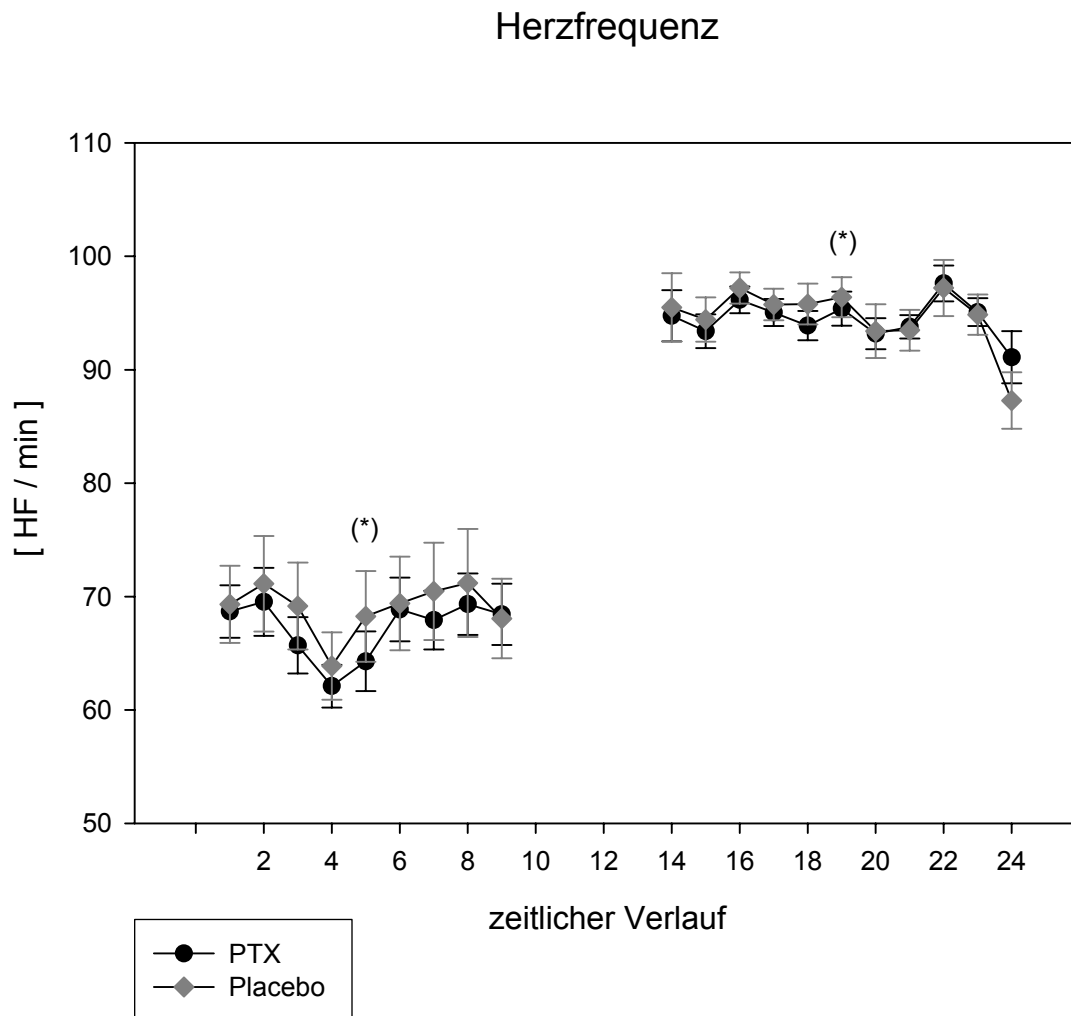


Abbildung (2) Herzfrequenz

Anmerkung:

- (*) : $p < 0,10$; * : $p < 0,05$; ** : $p < 0,01$; *** : $p < 0,001$ (PTX vs. Placebo)
- In der Graphik sind Mittelwerte $\pm$ Standardfehler abgebildet
- Die Messzeitpunkte werden in Tabelle (2) (Seite 19) erläutert

Die Herzfrequenz der Patienten lag vor der Narkoseeinleitung im Durchschnitt bei 68 ± 14 / min. Nach Beginn der Narkose und Intubation sank die Frequenz in beiden Gruppen und erreichte zum Messzeitpunkt T4 ihr Minimum. Im Anschluß an den ersten Hautschnitt und im Verlauf der Operation stieg die Frequenz wieder an, bis das Herz zum Messzeitpunkt T9 mittels Kardioplegielösung zum Stillstand gebracht wurde. Nach Abgang von der HLM, im weiteren Verlauf der Operation und auch auf der Intensivstation regulierte ein Herzschrittmacher die Frequenz – im Durchschnitt lag sie nach Abgang von der HLM bei $95 \pm 8,5$ / min. Zwischen den Gruppen gab es zu zwei Messzeitpunkten (T5, T18) tendenziell signifikante

Abweichungen; signifikante Gruppenunterschiede mit $p < 0,05$ wurden zu keinem Zeitpunkt gemessen.

Zur Ausgangslage signifikant veränderte Werte zeigten sich zum einen in der PTX-Gruppe in T2, T3 und T4 ($p < 0,05$) und in beiden Gruppen nach der HLM im gesamten Verlauf T14-T24 ($p < 0,001$).

Mittlerer Arterieller Druck (MAD)

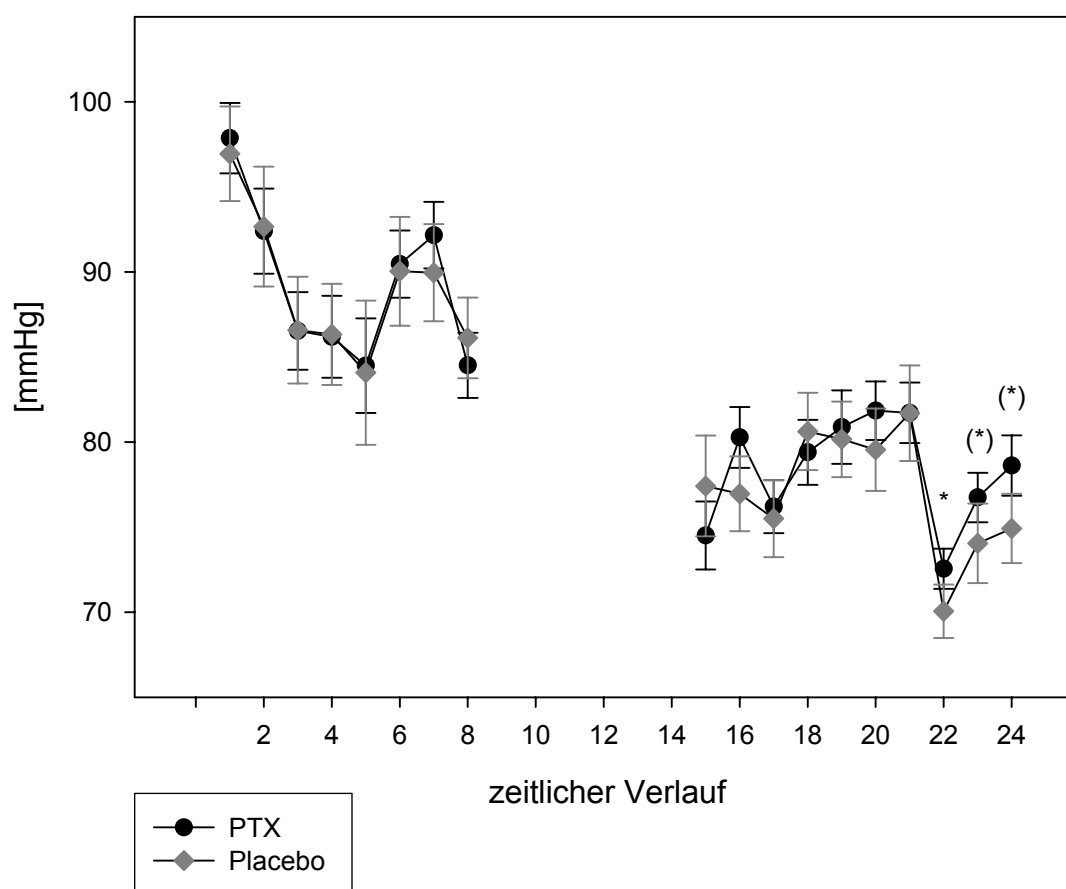


Abbildung (3) Mittlerer Arterieller Druck

Anmerkung:

- (*) : $p < 0,10$; * : $p < 0,05$; ** : $p < 0,01$; *** : $p < 0,001$ (PTX vs. Placebo)
- In der Graphik sind Mittelwerte $\pm$ Standardfehler abgebildet
- Die Messzeitpunkte werden in Tabelle (2) (Seite 19) erläutert

Der mittlere arterielle Blutdruck lag zum Messzeitpunkt T1 in der Placebo-Gruppe bei $97 \pm 12,4$ mmHg und in der PTX-Gruppe bei $99 \pm 13,1$ mmHg. Nach Einleitung der Narkose fiel in beiden Gruppen der MAD auf Werte bis 84 ± 20

mmHg in der Placebo-Gruppe und 85 ± 15 mmHg in der PTX-Gruppe ab, um nach dem ersten Hautschnitt wieder anzusteigen. Es schloss sich zu Zeitpunkt T8 ein weiterer Abfall der MAD-Werte in beiden Gruppen an. Nach der HLM stiegen die Werte von T15 (Placebo-Gruppe: 77 ± 15 mmHg; PTX-Gruppe: 71 ± 10 mmHg) kontinuierlich bis zur Verlegung auf die Intensivstation (T21) an, um hier zu Zeitpunkt T22 ihr Minimum zu erreichen (Placebo-Gruppe: 70 ± 6 mmHg; PTX-Gruppe: 75 ± 8 mmHg).

Es gab zu zwei Messzeitpunkten tendenziell signifikante Gruppenunterschiede (T23, T24) und zu zwei Messzeitpunkten signifikante Gruppenunterschiede (T16, T22).

Zur Ausgangslage signifikant veränderte Werte zeigten sich in der Placebogruppe an den Messzeitpunkten T2, T3, T6 und T7 mit $p < 0,05$ und an allen anderen Messzeitpunkten mit $p < 0,01$. In der PTX-Gruppe konnte zu den Messzeitpunkten T6 und T7 keine Signifikanz ermittelt werden; an den anderen Messzeitpunkten gab es Gruppenunterschiede mit $p < 0,01$ und zum Teil (T2, T3, T15, T17, T18, T22, T23, T24) mit $p < 0,001$.

Cardiac Index (CCI)

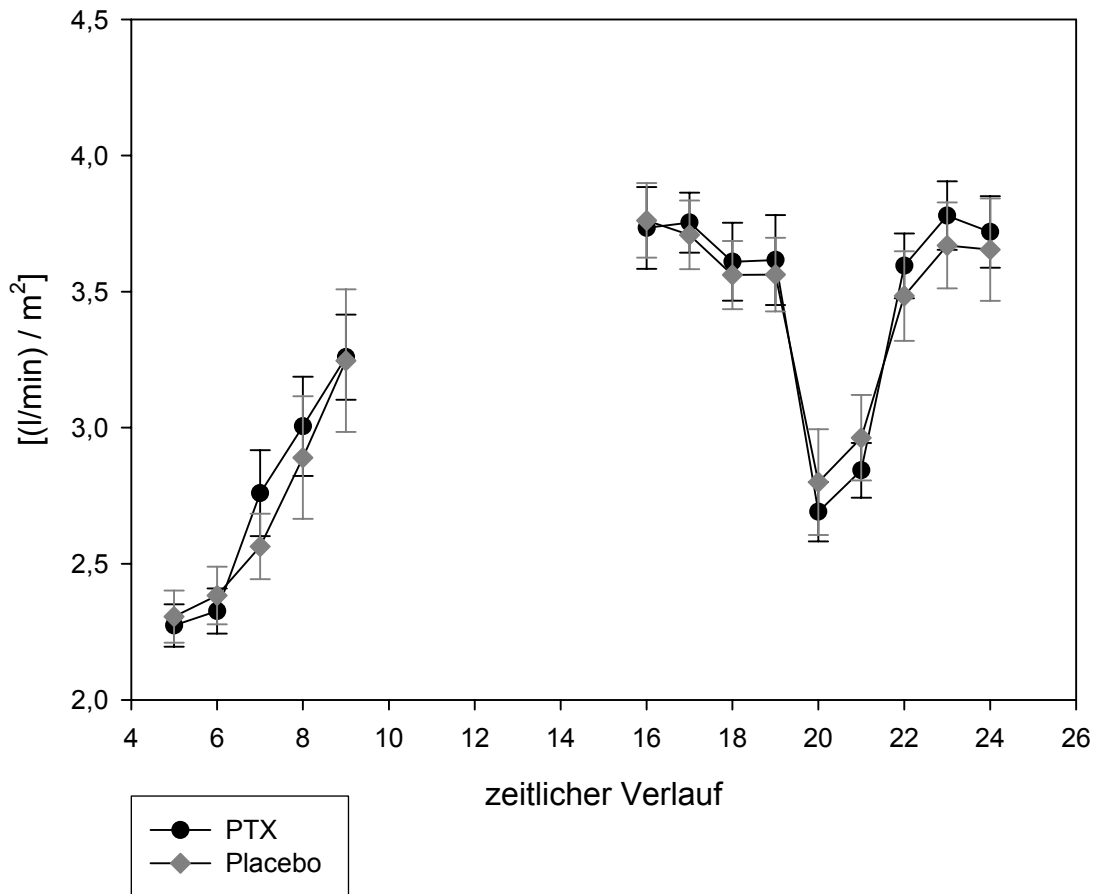


Abbildung (4) Cardiac Index

Anmerkung:

- (*) : $p < 0,10$; * : $p < 0,05$; ** : $p < 0,01$; *** : $p < 0,001$ (PTX vs. Placebo)
- In der Graphik sind Mittelwerte $\pm$ Standardfehler abgebildet
- Die Messzeitpunkte werden in Tabelle (2) (Seite 19) erläutert

Der „Cardiac Index“, das auf die Körperoberfläche bezogene Herz-Zeit-Volumen, zeigte in beiden Gruppen einen nahezu parallelen Verlauf. Nach Einleitung der Narkose stieg der CCI vom ersten Messzeitpunkt T5 (Placebogruppe: $2,3 \pm 0,4$ (l/min)/m²; PTX-Gruppe: $2,2 \pm 0,4$ (l/min)/m²) kontinuierlich bis zum Beginn der HLM an Messzeitpunkt T9 an. Nach Abgang von der HLM und bis zum Ende der Operation wurde ein nahezu gleiches Niveau gehalten (Messzeitpunkt T19: Placebo-Gruppe: $3,6 \pm 0,5$ (l/min)/m², PTX-Gruppe: $3,7 \pm 0,9$ (l/min)/m²). Nach der Operation (T20) kam es in beiden Gruppen zu einem Abfall des CCI (Placebo-Gruppe: $2,8 \pm 0,6$ (l/min)/m²; PTX-Gruppe: $2,6 \pm 0,4$ (l/min)/m²), gefolgt von einem

kontinuierlichen Anstieg bis Messzeitpunkt T23 (Placebo-Gruppe: $3,7 \pm 0,7$ (l/min)/m²; PTX-Gruppe: $3,9 \pm 0,9$ (l/min)/m²).

Signifikante Gruppenunterschiede konnten zu keinem der Messzeitpunkte gemessen werden.

Sowohl in der Placebo - als auch in der PTXgruppe waren ab Messzeitpunkt T8 alle Werte gegenüber der Ausgangslage signifikant verändert ($p < 0,01$).

Die der Kurve des CCI entsprechenden, gleichsinnigen graphischen Darstellungen des HZV und auch des EDVI (Enddiastolischer Volumenindex) sind im Anhang (Abb. (12) und (13), Seite XVI) dargestellt.

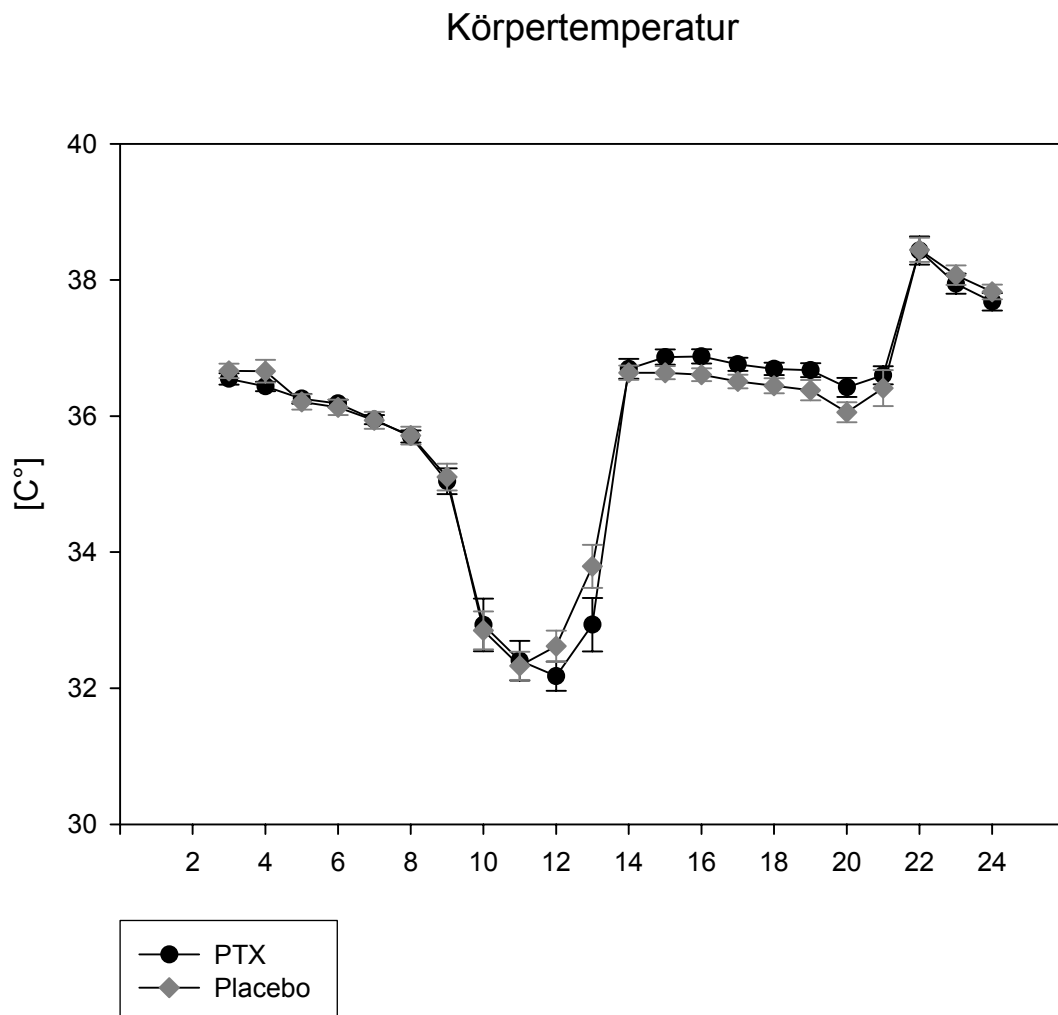


Abbildung (5) Körpertemperatur

Anmerkung:

- In der Graphik sind Mittelwerte $\pm$ Standardfehler abgebildet
- Die Messzeitpunkte werden am Anfang des Kapitels in Tabelle (2) (Seite 19) erläutert

Die Durchschnittstemperatur lag in beiden Gruppen zum Messzeitpunkt T3 bei $36,6 \pm 0,4$ °C. Im Verlauf der ersten Messzeitpunkte kam es zu einem langsamen Abfall der Körpertemperatur. Ab Messzeitpunkt T9 wurde die Hypothermie-Phase der HLM eingeleitet, die zwischen T10 und T13 aufrecht gehalten wurde (T11: Placebo- und PTX-Gruppe: $32,3 \pm 1,1$ °C in der Placebogruppe bzw. $32,4 \pm 1,3$ °C in der PTX-Gruppe). Ab Messzeitpunkt T14 und bis zum Ende der Operation lag in beiden Gruppen die Durchschnittstemperatur bei $36,4 \pm 0,5$ °C. In den ersten Stunden auf der Intensivstation kam es zu einem deutlichen Temperaturanstieg (in beiden Gruppen zum Messzeitpunkt T22 $38,4 \pm 0,8$ °C), in dessen weiterem Verlauf die Temperatur wieder langsam sank.

Zu keinem Messzeitpunkt wurden signifikante Gruppenunterschiede gemessen. Signifikante Veränderungen gegenüber der Ausgangslage fanden sich in beiden Gruppen: In der Placebo-Gruppe waren T4 bis T13 und T20 bis T24 signifikant zur Ausgangslage verändert ($p > 0,001$), in der PTX-Gruppe die Werte T4 bis T13, T15 bis T18 und T22 bis T24.

3.5 Allgemeine hämatologische Parameter

Hämoglobinkonzentration (Hb)

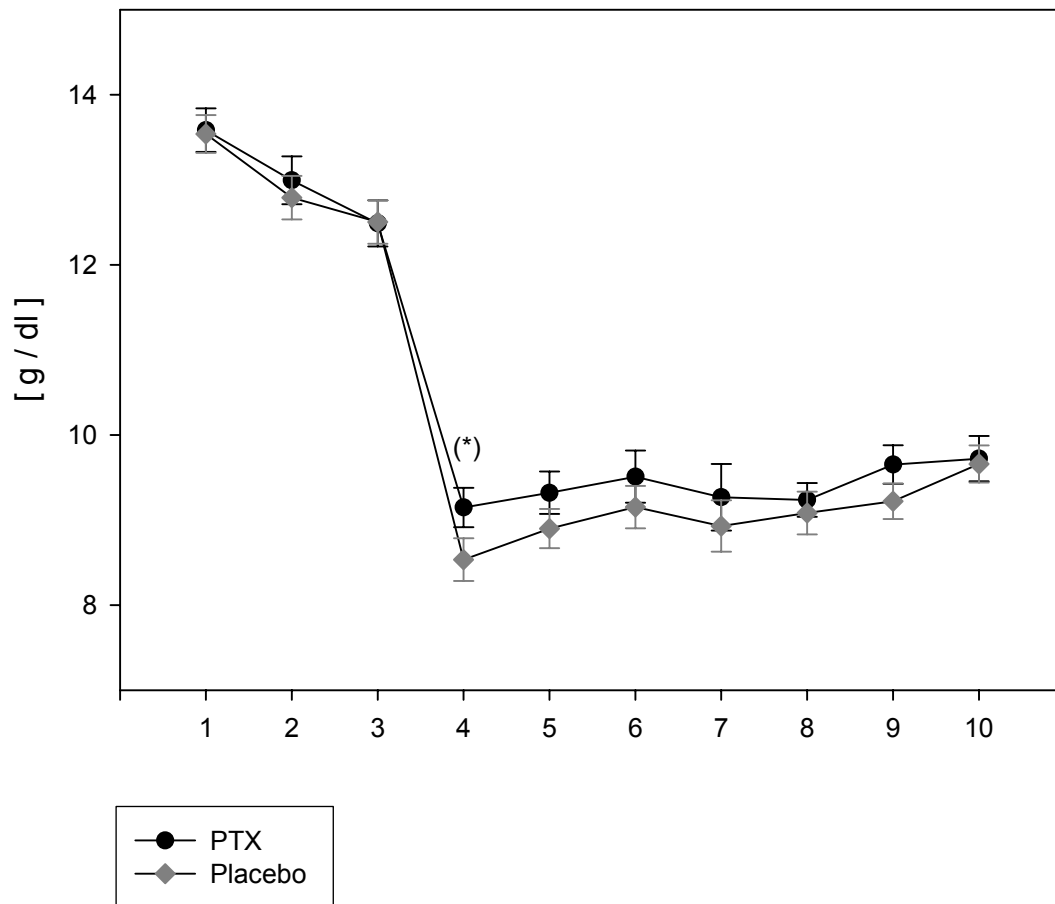


Abbildung (6) Hämoglobinkonzentration

Anmerkung:

- (*) : $p < 0,10$; * : $p < 0,05$; ** : $p < 0,01$; *** : $p < 0,001$ (PTX vs. Placebo)
- In der Graphik sind Mittelwerte $\pm$ Standardfehler abgebildet
- Die Messzeitpunkte werden in Tabelle (2) (Seite 19) erläutert

In der Graphik ist der zeitliche Verlauf der Hämoglobinkonzentration dargestellt. Die Hämoglobinkonzentration lag vor der Narkoseeinleitung zum Messzeitpunkt T1 in beiden Gruppen bei $13,6 \pm 1,1$ g / dl. Nach dem Start der HLM fiel die Konzentration stark ab; an Messzeitpunkt T4 wurden im Durchschnitt für die Placebo-Gruppe $8,5 \pm 1,2$ g/dl und für die PTX-Gruppe $9,1 \pm 1,0$ g/dl gemessen. Im weiteren Verlauf bis zum letzten Messzeitpunkt stieg der Hb langsam aber kontinuierlich an.

Es gibt zum Messzeitpunkt T4 tendenziell signifikante Gruppenunterschiede; gegenüber der Ausgangslage an T1 sind in beiden Gruppen sämtliche gemessene Werte auf hohem Niveau signifikant ($p < 0,001$).

Die Kurve des Hämatokrits verläuft synchron – sie findet sich im Anhang (Abb. (14) Seite XVII).

3.6 Blutgasanalyse

Sauerstoffpartialdruck (paO_2)

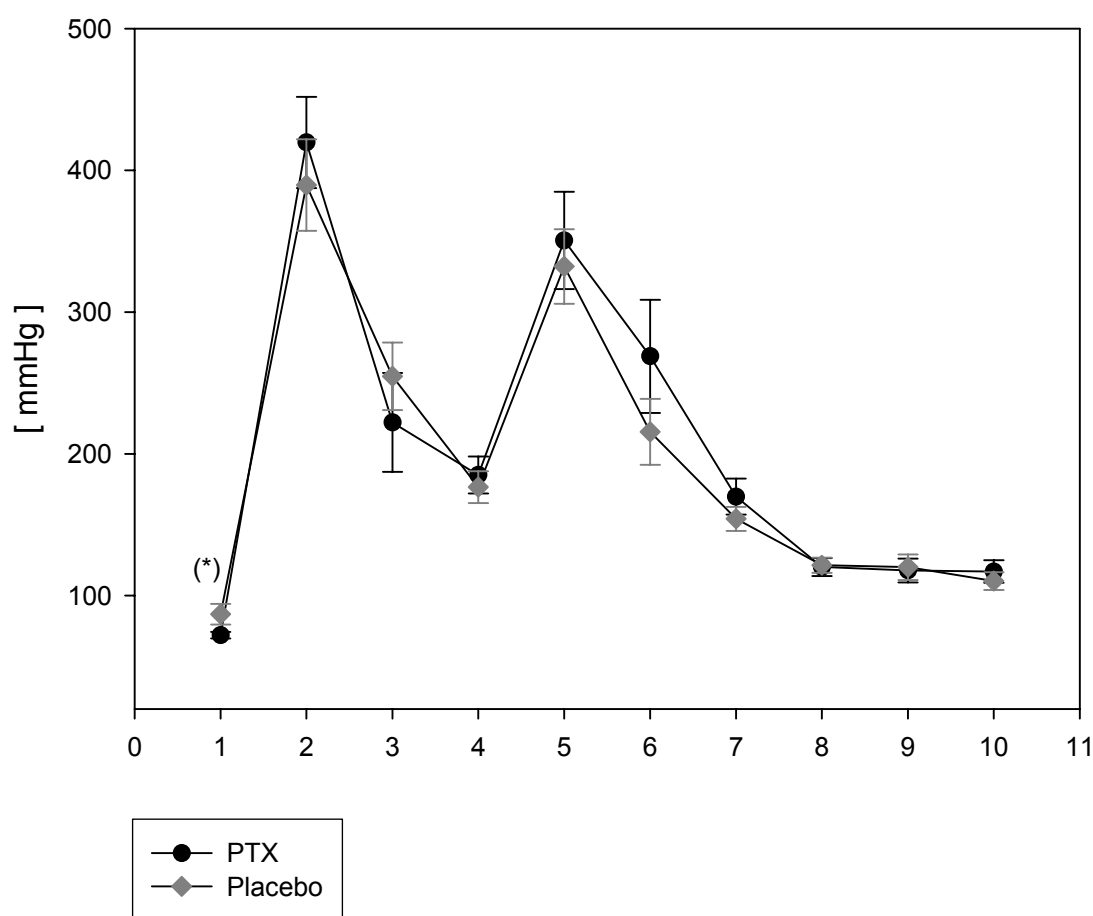


Abbildung (7) Sauerstoffpartialdruck

Anmerkung:

- (*) : $p < 0,10$; * : $p < 0,05$; ** : $p < 0,01$; *** : $p < 0,001$ (PTX vs. Placebo)
- In der Graphik sind Mittelwerte $\pm$ Standardfehler abgebildet
- Die Messzeitpunkte werden in Tabelle (2) (Seite 19) erläutert

Vor Einleitung der Narkose lag in der Placebo-Gruppe der paO_2 bei $86,8 \pm 33,3$ mmHg und in der PTX-Gruppe bei $72,1 \pm 10,3$ mmHg. Nach Beatmung mit einem inspiratorischen Sauerstoffanteil von nahezu 100 % zu Beginn der Narkose stieg der paO_2 in der Placebogruppe auf Durchschnittswerte von $389,6 \pm 158,3$ mmHg,

in der PTX-Gruppe auf Durchschnittswerte von $420,68 \pm 140,4$ mmHg an. In der Folge sank unter langsamer Reduktion des inspiratorischen Sauerstoffanteiles der Wert bis zum Messzeitpunkt T4 ($\text{FiO}_2 = 50\%$) in beiden Gruppen kontinuierlich ab, um am Ende der HLM-Phase zum Messzeitpunkt T5 wieder anzusteigen. Im weiteren Verlauf fiel der paO_2 kontinuierlich ab, um zum letzten Messzeitpunkt T10 (Placebo-Gruppe: $110,2 \pm 22,5$ mmHg; PTX-Gruppe: $116,9 \pm 31,6$ mmHg) nahezu das Ausgangsniveau zu erreichen.

Die einzelnen Graphen verliefen gleichsinnig – es konnte lediglich zum Messzeitpunkt T1 ein tendenziell signifikanter Gruppenunterschied gemessen werden.

Bis auf den letzten Messzeitpunkt (in der PTX-Gruppe $p < 0,05$ und in der Placebogruppe $p < 0,01$) waren in Relation zur Ausgangslage zu jedem Messzeitpunkt die Gruppenunterschiede auf hohem Niveau signifikant ($p < 0,001$).

Kohlenstoffdioxidpartialdruck (paCO₂)

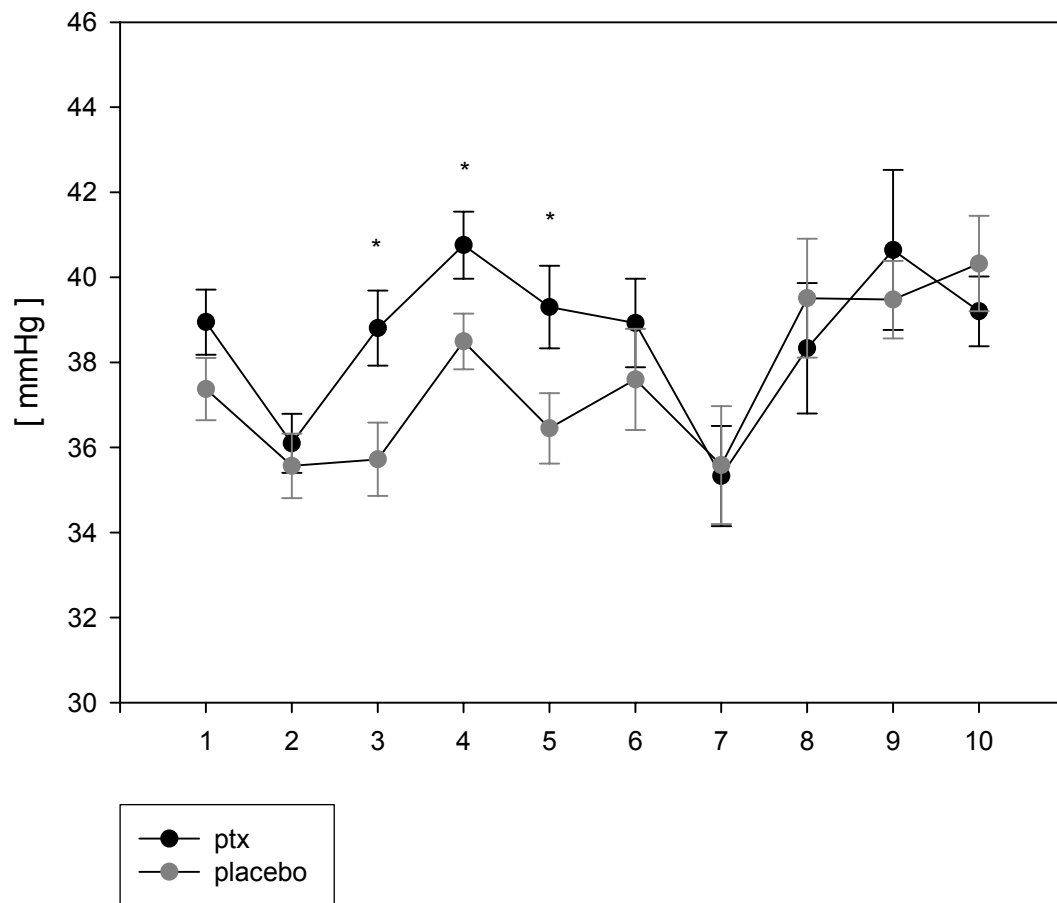


Abbildung (8) Kohlenstoffdioxidpartialdruck

Anmerkung:

- (*) : $p < 0,10$; * : $p < 0,05$; ** : $p < 0,01$; *** : $p < 0,001$ (PTX vs. Placebo)
- In der Graphik sind Mittelwerte $\pm$ Standardfehler abgebildet
- Die Messzeitpunkte werden in Tabelle (2) (Seite 19) erläutert

Der Durchschnittswert des paCO₂ lag zum Messzeitpunkt T1 in der Placebo-Gruppe bei $37,3 \pm 3,4$ mmHg und in der PTX-Gruppe bei $38,9 \pm 3,3$ mmHg. Direkt nach Intubation und Beatmung sank der Wert in beiden Gruppen ab, um anschließend bis Messzeitpunkt T4 zuzunehmen. Im Anschluss an die HLM-Zeit (T5 und T6) sanken die Werte ab (T7: Placebo-Gruppe: $35,5 \pm 6,2$ mmHG; PTX-Gruppe: $35,3 \pm 5,1$ mmHg), um im weiteren Verlauf bis zum letzten Messzeitpunkt wieder anzusteigen. Zum Messzeitpunkt T10 wurden in der Placebogruppe $40,4 \pm 4,95$ mmHg und in der PTX-Gruppe $39,2 \pm 3,3$ mmHg gemessen.

Es wurden zu drei Messzeitpunkten signifikante Gruppenunterschiede gemessen ($p < 0,05$), wobei in der PTX-Gruppe nach Applikation der TS signifikant höhere Werte für das endexpiratorische CO₂ ermittelt wurden.

In Relation zur Ausgangslage fanden sich in der Placebo-Gruppe zu den Messzeitpunkten T2 und T3 tendenziell signifikante Unterschiede ($p < 0,10$) und in der PTX-Gruppe zu den Messzeitpunkten T2 und T7 signifikante Unterschiede ($p < 0,05$).

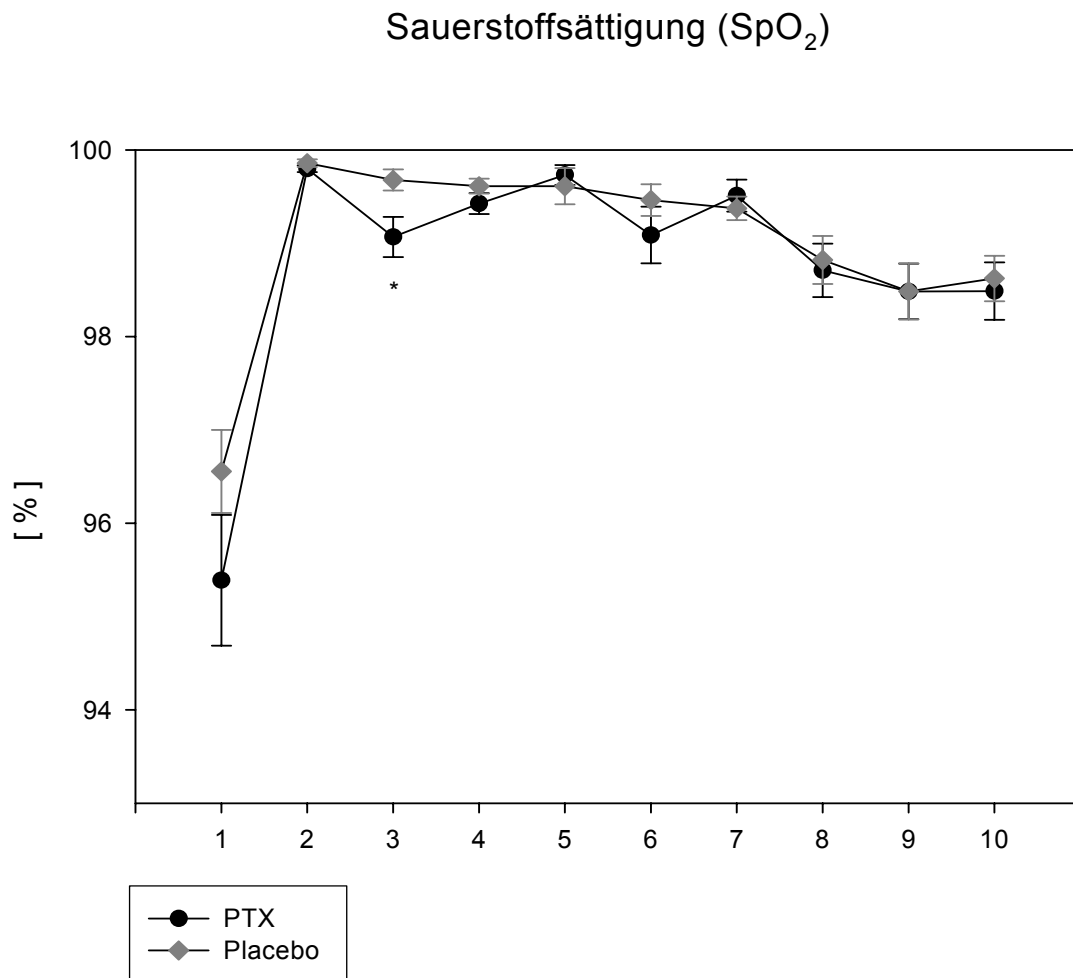


Abbildung (9) Sauerstoffsättigung

Anmerkung:

- (*) : $p < 0,10$; * : $p < 0,05$; ** : $p < 0,01$; *** : $p < 0,001$ (PTX vs. Placebo)
- In der Graphik sind Mittelwerte $\pm$ Standardfehler abgebildet
- Die Messzeitpunkte werden in Tabelle (2) (Seite 19) erläutert

Zum ersten Messzeitpunkt (T1) lag die Sauerstoffsättigung in der Placebo-Gruppe im Durchschnitt bei $96,6 \pm 2,0$ % und in der PTX-Gruppe bei $95,5 \pm 3,1$ %. Nach Einleitung der Narkose stieg in beiden Gruppen die Sättigung deutlich an und hielt im Verlauf der Operation und des Aufenthaltes auf der Intensivstation ihr Niveau. Zum letzten Messzeitpunkt (T10) wurden im Durchschnitt in der Placebo-Gruppe $98,6 \pm 0,8$ % und in der PTX-Gruppe $98,5 \pm 1,3$ % gemessen.

An einem Messzeitpunkt (T3) konnten bei niedrigeren Werten für die PTX-Gruppe signifikante Gruppenunterschiede gemessen werden.

Signifikante Unterschiede in Bezug auf die Ausgangslage waren in beiden Gruppen an jedem Messzeitpunkt ab T2 mit $p < 0,001$ zu messen.

3.7 Ergebnisse der NSE – Bestimmung

Neuronen-Spezifische Enolase (NSE)

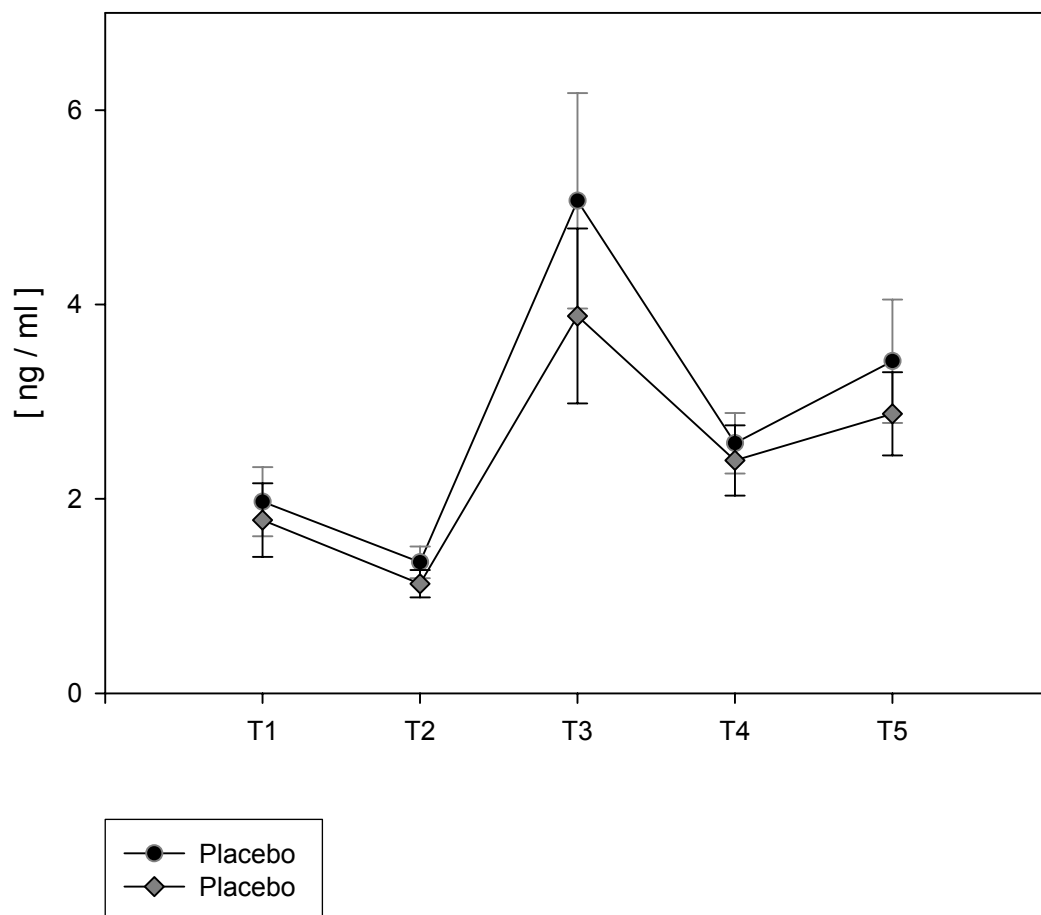


Abbildung (10) NSE

Anmerkung:

- In der Graphik sind Mittelwerte $\pm$ Standardfehler angegeben
- Die Messwerte sind Hämatokrit-korrigiert
- Die Messzeitpunkte werden in Tabelle (2) (Seite 19) erläutert

Zum Messzeitpunkt T1 lag die NSE-Konzentration in der Placebo-Gruppe im Durchschnitt bei 1,78 ng/ml (Standardfehler d. Mittelwertes: 0,38) und in der PTX-Gruppe bei 1,97 ng/ml (Standardfehler d. Mittelwertes: 0,36). An Messzeitpunkt

T3, 15 Minuten nach der HLM, kam es in beiden Gruppen zu einem Anstieg der Werte (Placebo-Gruppe: 3,88 ng/ml (Standardfehler d. Mittelwertes: 0,89); PTX-Gruppe: 5,07 ng/ml (Standardfehler d. Mittelwertes: 1,11)).

Im Anschluss kam es wiederum in beiden Gruppen zu einem Abfall der Konzentration (T4: Placebo-Gruppe: 2,39 ng/ml (Standardfehler d. Mittelwertes: 0,36); PTX-Gruppe: 2,57 ng/ml (Standardfehler d. Mittelwertes: 0,31)) – gefolgt von einem leichten Anstieg. Es zeichnete sich eine steigende Tendenz ab.

Es konnten keine signifikanten Gruppenunterschiede gemessen werden.

Signifikante Veränderungen gegenüber dem Niveau der Ausgangslage konnten in beiden Gruppen beobachtet werden: In der Placebo-Gruppe waren T2 und T4 mit $p < 0,05$ und T3 und T5 mit $p < 0,01$ signifikant verschieden; in der PTX-Gruppe waren T2 und T4 mit $p < 0,1$ tendenziell signifikant, und T3 und T5 mit $p < 0,05$ signifikant verschieden.

3.8 Ergebnisse der Befindlichkeitsskalierung BSKE(EWL) und des Zahlen-Verbindungs-Tests (ZVT)

Tabelle (7) Ergebnisse von BSKE und ZVT

BSKE / ZVT	Kovarianzanalyse mit Messwiederholung		Gruppe	Messzeitpunkt 2			Messzeitpunkt 3		
	Quelle d. Variation	p-Wert		Mittelwert	KI (95%)	p-Wert	Mittelwert	KI (95%)	p-Wert
Entspanntheit	G	0,872	Placebo	3,03	2,54 – 3,52	0,914	3,125	2,64 – 3,60	0,955
	Z	0,384	PTX	3,01	2,53 – 3,60		3,146	2,60 – 3,69	
	G*Z	0,913							
Gutgestimmtheit	G	0,278	Placebo	2,92	2,63 – 3,20	0,602	3,15	2,64 – 3,69	0,374
	Z	0,000	PTX	3,03	2,71 – 3,35		3,5	2,92 – 4,09	
	G*Z	0,688							
Leistungsbezogene Aktiviertheit	G	0,058	Placebo	2,66	2,23 – 3,09	0,123	2,94	2,52 – 3,35	0,210
	Z	0,081	PTX	3,15	2,68 – 3,63		3,33	2,86 – 3,81	
	G*Z	0,570							
Zuversicht/ Selbstsicherheit	G	0,065	Placebo	3,55	3,17 – 3,93	0,126	3,54	3,14 – 3,94	0,212
	Z	0,006	PTX	3,99	3,57 – 4,41		3,92	3,47 – 4,37	
	G*Z	0,630							
Erregtheit	G	0,937	Placebo	2,34	1,92 – 2,76	0,902	1,87	1,56 – 2,17	0,999
	Z	0,961	PTX	2,38	1,92 – 2,84		1,87	1,52 – 2,20	
	G*Z	0,924							
Schlechtgestimmtheit	G	0,643	Placebo	1,46	1,00 – 1,92	0,454	0,93	0,53 – 1,34	0,678
	Z	0,903	PTX	1,20	0,69 – 1,71		1,06	0,60 – 1,52	
	G*Z	0,191							
Ärger / Aggression	G	0,337	Placebo	1,12	0,78 – 1,45	0,479	0,658	0,36 – 0,95	0,714
	Z	0,757	PTX	0,94	0,57 – 1,31		0,576	0,24 – 0,91	
	G*Z	0,542							
Ängstlichkeit	G	0,001	Placebo	2,14	1,82 – 2,46	0,0001 ***	1,632	1,28 – 1,99	0,158
	Z	0,464	PTX	1,15	0,80 – 1,50		1,248	0,85 – 1,65	
	G*Z	0,061							
Deprimiertheit	G	0,015	Placebo	1,84	1,39 – 2,27	0,019 *	0,975	0,61 – 1,39	0,274
	Z	0,790	PTX	1,04	0,56 – 1,52		0,671	0,26 – 1,08	
	G*Z	0,065							
Desaktiviertheit	G	0,044	Placebo	2,96	2,42 – 3,49	0,075 (*)	2,20	1,82 – 2,57	0,282
	Z	0,016	PTX	2,24	1,65 – 2,83		1,89	1,46 – 2,32	
	G*Z	0,177							
Körperliches Unwohlsein	G	0,027	Placebo	2,98	2,29 – 3,67	0,066 (*)	2,14	1,69 – 2,58	0,157
	Z	0,043	PTX	2,02	1,27 – 2,78		1,65	1,15 – 2,16	
	G*Z	0,117							
ZVT	G	0,048	Placebo	41,95	36,21 – 49,78	0,018 *	33,01	29,11 – 38,05	0,162
	Z	0,09	PTX	30,97	23,77 – 38,71		28,76	24,20 – 34,32	
	G*Z	0,048							

Anmerkung:

- Die Antwortskala in der BSKE reichte von 0 (gar nicht) bis 6 (sehr stark)
- Gruppenunterschiede (*) : $p < 0,10$; * : $p < 0,05$; ** : $p < 0,01$; *** : $p < 0,001$ (Placebo- vs. Verumgruppe)
- Die Mittelwerte in den Spalten Messzeitpunkt 2 und 3 sind mit präoperativer Ausgangslage als Kovariable angepasst
- G entspricht dem Effekt „Gruppe“, Z dem Effekt „Zeit“ und G*Z dem Effekt „Gruppe * Zeit“; KI : Konfidenzintervall
- p-Werte beziehen sich auf kovarianzanalytische Messergebnisse

Zum Messzeitpunkt T2, 48 h nach der Operation, ließen sich in vier der insgesamt elf getesteten Subtestebenen Gruppenunterschiede auf unterschiedlichen Signifikanzniveaus finden. Es handelte sich hierbei um die Bereiche „Ängstlichkeit“, „Deprimiertheit“, „Desaktiviertheit“ und „körperliches Unwohlsein“. Den größten Effekt konnten wir im Bereich der „Ängstlichkeit“ mit $p=0,0001$ messen. In der Subtestebene „Deprimiertheit“ fanden wir zwischen Verum- und Placebogruppe signifikante Unterschiede ($p=0,019$), und in den Subtestebenen „Desaktiviertheit“ ($p=0,075$) und „körperliches Unwohlsein“ ($p=0,066$) tendenziell signifikante Unterschiede.

96 h nach der Operation waren keine Gruppenunterschiede mehr erkennbar.

3.9 Ergebnisse des Zahlen-Verbindungs-Tests

Zahlen-Verbindungs-Test

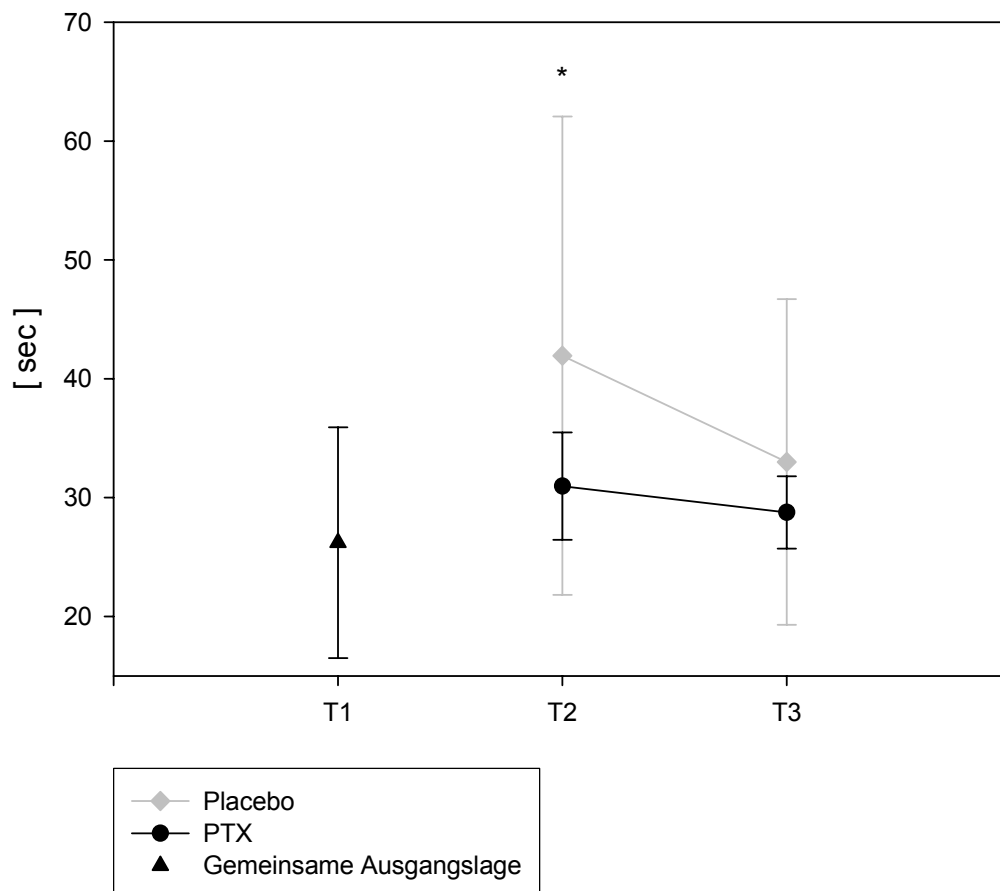


Abbildung (11) ZVT

Anmerkung:

- (*) : $p < 0,10$; * : $p < 0,05$; ** : $p < 0,01$; *** : $p < 0,001$ (PTX vs. Placeo)
- An Messzeitpunkt T1 ist das Gesamtkollektiv +/- Standardabweichung dargestellt
- Die Mittelwerte in den Spalten T2 und T3 sind mit präoperativer Ausgangslage als Kovariable angepasst
- In der Graphik sind angepasste Mittelwerte +/- Standardabweichung dargestellt

Es zeigte sich, dass die Bearbeitungszeit postoperativ in beiden Gruppen gegenüber der gemeinsamen Ausgangslage verlängert war. Die Werte der Placebo-Gruppe lagen dabei deutlich auf einem höheren Niveau. 48 h nach der Operation war die Bearbeitungsdauer in der Placebo-Gruppe ($41,95 \pm 20,12$) signifikant länger als in der PTX-Gruppe ($30,97 \pm 4,52$). Zusätzlich fiel auf, dass die Standardabweichung in der PTX-Gruppe an beiden postoperativen Messzeitpunkten deutlich geringer war. Wurden ergänzend in die Analyse für den Messzeitpunkt 2 die Befindlichkeitsangabe zu Angst und Deprimiertheit als Kovariablen berücksichtigt, blieb der Gruppenunterschied signifikant ($p=0,029$).

4. Diskussion

4.1 Allgemeiner Teil

Neurokognitive Dysfunktion ist eine der Hauptkomplikationen nach Herzoperationen. Obwohl in den letzten Jahren große Fortschritte in anästhesiologischer und operativer Technik erzielt werden konnten, ist es bisher nicht gelungen, grundsätzlich die Inzidenz kognitiver Dysfunktion postoperativ grundsätzlich zu verringern. Wegen der großen Anzahl der zur Verfügung stehenden Tests sowie der unterschiedlich gewählten Testzeitpunkte und Kriterien bei der Auswahl der Patienten ist eine genaue Angabe der Inzidenz nicht möglich. In der Literatur ist mit Werten zwischen 18,8 % (Suksompong, Prakanratana et al. 2002) und 79 % (Savageau, Stanton et al. 1982) eine große Spannweite gegeben. Im Jahr 2001 wurde eine Metaanalyse 16 vergleichbarer Studien durchgeführt (Newman, Kirchner et al. 2001), in der gezeigt werden konnte, dass innerhalb der ersten sieben Tage nach der Operation die Inzidenz neurokognitiver Dysfunktion mit 53 % am größten ist (Walzer, Herrmann et al. 1997), nach zwei bis sechs Wochen auf 20 – 40 % abgefallen ist, und nach sechs Monaten eine Häufigkeit von 10 - 30 % hat. Die Inzidenz ist ebenfalls abhängig vom untersuchten Teilbereich kognitiver Leistungsfähigkeit: einen Monat nach Entlassung werden gegenüber der Ausgangslage vor der Operation bei über 30 % der Patienten Verschlechterungen in den Bereichen Sprache, Sprachgedächtnis und visuellem Gedächtnis gemessen, während psychomotorische Geschwindigkeit, Aufmerksamkeit und Reaktionsvermögen zu diesem Zeitpunkt bei einem weitaus geringeren Prozentsatz (10%) vermindert sind (McKhann, Goldsborough et al. 1997). Es können also sogenannte „frühe kognitive Dysfunktionen“, die vornehmlich innerhalb der ersten postoperativen Tage auftreten, von solchen unterschieden werden, die auch noch nach Monaten persistieren.

Als Risikofaktoren gelten sowohl peripher- und zerebrovaskuläre Gefäßerkrankungen, chronische neurologische Störungen und Diabetes mellitus (Ho, Arciniegas et al. 2004), als auch verlängerte Bypass-Zeit während der HLM (Smith 1995; van Dijk, Keizer et al. 2000), wohingegen hohes Alter (Heyer, Delphin et al. 1995) und chronische Exposition gegenüber Nikotin (Djaiani,

Phillips-Bute et al. 2003) keine Risikofaktoren darstellen. Längere Ausbildungsdauer und Leben in einer Ehegemeinschaft verringern die Wahrscheinlichkeit des Auftretens neurokognitiver Dysfunktionen (Ho, Arciniegas et al. 2004).

Als hauptverantwortlich für die Entwicklung kognitiver Dysfunktionen gelten einerseits die systemische Inflammationsreaktion (SIR) und andererseits zerebrale Mikroembolisationen (van Dijk, Keizer et al. 2000).

Die SIR ist das Ergebnis einer Inflammationskaskade, die einerseits durch die HLM und andererseits durch das Operationstrauma ausgelöst wird. Die Frage, welcher dieser beiden Faktoren letztlich die Hauptrolle spielt, kann nicht beantwortet werden – in der Literatur gibt es eine Reihe gegensätzlicher Aussagen. Während Studien die Entwicklung der SIR hauptsächlich der HLM zuschreiben, (Westaby 1987; Daniel 1996; Wan, LeClerc et al. 1997; Patel, Deodhar et al. 2002) gehen Studien, die „on-pump“-Patienten mit „off-pump“-Patienten (ohne Einsatz der HLM) verglichen haben, davon aus, dass das Operationstrauma als solches für die SIR auslösend ist (Fransen, Maessen et al. 1998; Taggart, Browne et al. 1999).

Als SIR-verursachende Faktoren werden bezogen auf die HLM materialabhängige von materialunabhängigen unterschieden. Zu den materialunabhängigen Faktoren gehören verstärkte Scherkräfte, unphysiologische Flussraten, Blut-Luft-Kontakt, unphysiologische Blutgaslevel und nicht zuletzt der sich im Anschluss an die HLM bildende Heparin-Protamin-Komplex. Materialabhängige Faktoren sind vor allem die künstlichen Oberflächen und deren chemische Vorbehandlung, denen das Blut während der extrakorporalen Zirkulation ausgesetzt ist (Kirklin, Blackstone et al. 1987; Daniel 1996). Im zirkulierenden Blut kommt es nach Kontakt mit artifiziellen Oberflächen über die Aktivierung des Faktor XII zu einer Kontaktaktivierung, die neben einer Stimulation des intrinsischen Gerinnungssystems, des Komplement-Systems und fibrinolytischer Mechanismen zu einer Freisetzung von Kallikrein und Bradykinin führt (Hornick and George 1996). Kallikrein stimuliert neutrophile Granulozyten zur Exkretion von freien Sauerstoffradikalen und zur Produktion von Interleukinen und proteolytischen Enzymen, die den Fortgang der SIR unterhalten (Westaby 1987). Die HLM

scheint verantwortlich für einen Konzentrationsanstieg der proinflammatorischen Cytokine IL6, IL8, IL10 und Tumor-Nekrose-Faktor-alpha zu sein (Asimakopoulos 2001).

Nicht zuletzt weil sich das Ausmaß der SIR als ein prognostischer Marker für den postoperativen Heilungsverlauf erwiesen hat (Rothenburger, Soeparwata et al. 2001; Mathew, Grocott et al. 2003), wurde im Rahmen zahlreicher klinisch-pharmakologischer Forschungsarbeiten (z.B. Untersuchung des Einflusses von Steroiden, Proteasen-Inhibitoren oder Antioxidantien) versucht, speziell eine Verminderung der Entzündungsreaktion zu erreichen; bisher jedoch erfolglos. (Asimakopoulos and Gourlay 2003). In der vorliegenden Studie galt die Fragestellung einem potentiellen Nutzen der intraoperativen Applikation von PTX sowohl für die kognitive Leistungsfähigkeit als auch für die subjektive Befindlichkeit. Es war nicht das Ziel, an Hand der Quantifizierung von Inflammationsparametern das Ausmaß der SIR zu beschreiben.

Studien, die keinen Zusammenhang zwischen kognitiver Dysfunktion und SIR ermitteln konnten (Westaby, Saatvedt et al. 2001), verweisen auf die seit mehreren Jahrzehnten (Allardyce, Yoshida et al. 1966) bekannte Problematik der zerebralen Mikroembolisationen nach Bypass-Operationen, für die die extrakorporale Zirkulation als hauptverantwortlich angesehen wird (Moody, Bell et al. 1990). In Studien konnte gezeigt werden, dass bis zu 57 % der Patienten nach einer Operation unter Verwendung der HLM mehr als 200 neu aufgetretene zerebrale Mikroembolisationen aufwiesen (Fearn, Pole et al. 2001; Knipp, Matatko et al. 2004).

In der Literatur sind bezüglich des Auslösens kognitiver Dysfunktionen durch die Mikroembolisation gegensätzliche Ergebnisse zu finden: Während Pugsley et al. mittels einer transkraniellen Doppleruntersuchung gemessene Mikroembolisationen für die Entstehung neuropsychologischer Defizite verantwortlich machten (Pugsley, Klinger et al. 1994), konnten Bendszus et al. mittels diffusionsgewichteter MRT aufgezeigte „neue ischämische Läsionen“ nicht mit einer Verschlechterung in postoperativen Tests in Zusammenhang bringen (Bendszus, Reents et al. 2002).

Die Verminderung der Mikroembolisationen in Größe und Anzahl sowie eine Verbesserung der postoperativen kognitiven Funktion waren das Ziel zweier Studien, die zum einen während der extrakorporalen Zirkulation an Stelle des

laminaren Blutflusses pulsatilen Blutfluss einsetzten (Anstadt, Tedder et al. 1993), und zum anderen während der HLM mit Heparin beschichtete Schlauchsysteme verwendeten (Heyer, Lee et al. 2002). Die Maßnahmen führten hinsichtlich der neurologischen und psychomotorischen Rehabilitation in beiden Studien im Vergleich zur Kontrollgruppe zu signifikanten Verbesserungen. Die Studien untermauern damit die These, dass die HLM zumindest mitverantwortlich für die Entstehung neurokognitiver Dysfunktionen ist.

Das Auftreten emotionaler Schwankungen und die Entwicklung von Ängsten und Depressionen, speziell bei ACVB-Patienten, wurden bisher in einer Reihe von Studien untersucht. Wie auch in unserer Studie aufgezeigt, wird berichtet, dass Ängste und Depressionen im Verlauf der Therapie abnehmen: Während präoperativ über 55 % der Patienten unter Ängsten und Depressionen litten, verminderte sich die Zahl betroffener Patienten kurz nach der Operation auf 34 % und 3 Monate nach der Operation auf 32 % (Rymaszewska, Kiejna et al. 2003). Die Genese präoperativer Ängste und Depressionen wird als multifaktoriell beschrieben, wobei dem Faktor „lange Wartezeit auf die Operation“ hierbei eine der Hauptrollen zugeschrieben wird (McCormick, McClement et al. 2005). Postoperativ wirkt sich vor allem der Heilungsverlauf auf die Inzidenz emotionaler Schwankungen aus – hierbei werden als hauptverantwortliche Faktoren vor allem Schmerzen (Brust-, Bein-, und Rückenschmerzen) und Unsicherheit über den Therapieerfolg angesehen (Utriyaprasit and Moore 2005).

Studien mit unterschiedlichsten pharmakologischen Therapiekonzepten ist es bisher nicht gelungen, die Inzidenz von emotionalen Schwankungen, Depressionen und Ängsten bei Patienten nach einer Bypass-Operation maßgeblich zu verringern (Rothenhausler, Grieser et al. 2005).

4.1.1 Diskussion zum Präparat und zur verwendeten Dosierung

4.1.1.1 Allgemeine Indikationen

PTX (Trental © Hoechst) ist ein Wirkstoff aus der Gruppe der Methylxanthinderivate. Das Medikament fand ursprünglich dank seiner hämorheologischen und hämodynamischen Effekte in der Therapie von peripheren Mikrozirkulationsstörungen, zum Beispiel der claudicatio intermittens, Verwendung (Baker and Campbell 1985; Perego, Sergio et al. 1986). PTX wurde

ebenso in der Therapie ischämischer Hirnerkrankungen eingesetzt: Schon 1979 konnten Cohen et al. in einem Tierversuch beweisen, dass PTX eine sinnvolle Medikation im Falle einer hypoxischen Hirnschädigung darstellt. Sie induzierten eine 30-minütige zerebrale Ischämie und verabreichten im Anschluss nach einem vorgegebenen Zeitschema PTX oder einen Placebo. Während in der Kontrollgruppe 74 % der Versuchstiere starben, überlebten in der PTX-Gruppe sämtliche Versuchstiere (Cohen, Harrison et al. 1979). Es wurde in klinischen Studien gezeigt, dass PTX ebenfalls eine durchblutungsfördernde Wirkung auf die Blutgefäße des menschlichen Gehirns hat (Ueda, Muteki et al. 1979). Dieses galt sowohl für Patienten, die den Wirkstoff als Notfallmedikation im Falle einer akuten Minderversorgung des Gehirns bekamen, als auch für Patienten, die das Medikament über mehrere Wochen zur Therapie chronischer zerebraler Minderperfusion einnahmen (Passero, Nardini et al. 1981).

Seine durchblutungsfördernde Wirkung entfaltet PTX nicht ausschließlich durch Verbesserung der Verformbarkeit der Erythrozyten, sondern auch durch Einflussnahme auf mikrovaskuläre Konstriktionen, Verhinderung der Aggregation von Erythrozyten und Thrombozyten, Verminderung der Plasmaspiegel von Fibrinogen und Modulation der Reaktion von neutrophilen Granulozyten (Ward and Clissold 1987; Schonharting, Musikic et al. 1988). PTX wirkt degranulationshemmend auf Leukozyten. Es kommt unter der Therapie zu einer verminderten Adenosin-vermittelten Bildung von freien Sauerstoffradikalen in neutrophilen Granulozyten und zur Reduzierung des Thrombozytenaggregation induzierenden plättchenaktivierenden Faktors (PAF) (Hammerschmidt, Kotasek et al. 1988; Teicher, Holden et al. 1991). Bei einem durchschnittlichen Erythrozytendurchmesser von 7-8 µm konnte unter der Therapie mit PTX eine Durchblutungssteigerung der volumenschwächsten Hirnkapillaren (Durchmesser ca 3-5 µm) nachgewiesen werden (Marcel and George 1983).

Zusammengefasst beruht die hämorheologische Wirkung PTXs auf einer Verbesserung der Erythrozytenfluidität, einer Hemmung der Erythrozyten- und Thrombozytenaggregation, einer Senkung pathologisch erhöhter Fibrinogenspiegel sowie einer Senkung erhöhter Blutviskosität.

Das breite antiinflammatorische Spektrum der Substanz umfasst cAMP vermittelte Reaktionen wie die Hemmung der Bildung toxischer Sauerstoffradikale, der

Aggregation von Thrombozyten, der intravaskulären Gerinnung und der Zytokinproduktion (Thiel and Bardenheuer 1994). Durch die Verhinderung der inflammatorischen Wirkung von Interleukin 1 (IL1) und Tumor-Nekrose-Faktor (TNF) auf neutrophile Granulozyten kann PTX den Gewebeschaden reduzieren, den aktivierte Granulozyten zum Beispiel im septischen Schock verursachen (Sullivan, Carper et al. 1988). Versuche, in denen mit Lipopolysaccharid (LPS) stimulierte periphere mononukleäre Zellen auf das Ausmaß der Sekretion von den Cytokinen IL1 β , IL-6, IL-8 und TNF untersucht wurden, haben zeigen können, dass die Einnahme von PTX fünf Tage vor der Untersuchung eine deutliche Reduktion der Sekretion dieser inflammatorisch wirkenden Substanzen nach sich zieht (Neuner, Klosner et al. 1994).

4.1.1.2 PTX in der Kardiochirurgie

In den letzten Jahren gab es eine Reihe von Studien, die den Einfluss von PTX auf herzchirurgische Patienten untersuchten. Bei den Untersuchungen, inwieweit die Substitution von PTX die HLM-assoziierte Freisetzung von proinflammatorischen Substanzen (z.B. IL1, IL6, IL8 und neutrophile Granulozyten-Elastase) beeinflusst, gibt es abhängig von der verwendeten Dosis und Dauer der Substitution unterschiedliche Ergebnisse. Butler, der den Einfluss PTXs (1 mg/kg/h für den Zeitraum der Operation) auf IL1, IL6 und die Konzentration der neutrophilen Granulozyten-Elastase bei 20 Patienten untersuchte, bestätigte zwar mit seiner Untersuchung den HLM-assoziierten Anstieg dieser Substanzen, fand aber hinsichtlich des Einflusses von PTX keine signifikanten Gruppenunterschiede (Butler, Baigrie et al. 1993). Ähnliche Ergebnisse fanden Kleinschmidt et al., die bei gleicher Dosierung und kleinerer Gesamtgruppe (1 mg/kg/h für den Zeitraum der Operation, n=12) zwar einen gegenüber dem präoperativen Niveau signifikanten Anstieg von IL6 und IL10 gemessen haben, aber keinen Einfluss von PTX nachweisen konnten (Kleinschmidt, Wanner et al. 1998). Eine Studie, in der eine andere Testdosis gewählt wurde (500 mg i.v. während HLM; n= 25), beschreibt anders lautende Effekte, nämlich dass es in der PTX-Gruppe in Relation zur Kontrollgruppe zu signifikanten Unterschieden ($p<0,01$) hinsichtlich der Konzentration von IL6, IL8 und TNF-alpha gekommen sei (Ustunsoy, Sivrikoz et al. 2002). Die These, dass PTX speziell nach Einsatz der

HLM einen antiinflammatorischen Effekt aufweist, wird zusätzlich von Ege et al. gestützt, die 2003 den Einfluss von PTX (10 mg/kg intravenös vor Protamin-Gabe; n= 39) auf die Protamin-induzierte Leukozytensequestration in der Lunge untersuchten, und in der PTX-Gruppe eine signifikant niedrigere Leukozytenkonzentration fanden (Ege, Arar et al. 2004).

In einer weiteren Studie (bei einer verwendeten Dosierung von 1,5 mg/kg, kontinuierlich appliziert zwischen Narkoseeinleitung und dem zweiten postoperativen Tag) konnten signifikante Gruppenunterschiede (n=30) sowohl hinsichtlich inflammatorischer Mediatoren (IL6 und IL8) und Indikatoren (CRP) als auch hinsichtlich des Bedarfs an Katecholaminen und der Dauer des ICU-Aufenthaltes gemessen werden. So stiegen zwar sowohl in der Kontroll- als auch in der Experimentalgruppe die Konzentrationen von IL6, IL8 und CRP signifikant gegenüber der Ausgangslage an, waren aber zusätzlich bei niedrigeren Werten in der PTX-Gruppe zwischen den Gruppen signifikant unterschiedlich. Auch die Beatmungsdauer und der Verbrauch von Katecholaminen waren in der PTX-Gruppe signifikant kürzer bzw. geringer (Boldt, Brosch et al. 2001).

Hoffmann et al. untersuchten in einem Patientenkollektiv (n=40) den Einfluss von PTX (1,5 mg/kg/h für die Dauer des stationären Aufenthaltes, maximal 7 Tage) auf die Beatmungszeit, die Dauer des ICU-Aufenthaltes und das Auftreten von „Multi-Organ-Versagen“ und fanden signifikant niedrigere Werte für die PTX-Gruppe (Hoffmann, Markewitz et al. 1998). Zusätzlich wurde ein endothel-protektiver Einfluss PTXs sowohl auf die Lunge (7 Tage prae OP 400 mg PTX/d; n=20) (Tsang, Allen et al. 1996) als auch auf Niere und Leber (1,5 mg/kg/h ab Narkoseeinleitung bis 48 h post OP; n= 40) (Boldt, Brosch et al. 2001) beschrieben.

Hämorheologische Verbesserungen bei Patienten nach Bypass-Operation konnten sowohl kurz nach der HLM als auch in einer Langzeitstudie gemessen werden. Koul et al. beschreiben einen prophylaktischen Einfluss PTXs (300 mg i.v; n=50) auf die Deformiabilität der Erythrozyten, die kurz nach der HLM in der Kontrollgruppe rapide abnahm und in der PTX-Gruppe keinen Unterschied zur Ausgangslage aufwies (Koul, Nordhas et al. 1984). Angelides et al. zeigten in einer Langzeitstudie (n=107), dass die Einnahme von 400 mg PTX/d die Offenwahrscheinlichkeit des Gefäßtransplantates signifikant verbesserte (Angelides and Minas 1999).

In der Literatur sind keine Studien zu finden, in denen der Einfluss PTXs auf die Inzidenz zerebraler Mikroembolisationen untersucht wurde.

Bezugnehmend auf frühere Studien (Butler, Baigrie et al. 1993; Kleinschmidt, Wanner et al. 1998), die unter Verwendung von zur Therapie chronischer oder akuter Gefäßerkrankungen üblicher Dosierung (1 mg/kg/h) bei unter Einsatz der HLM operierten Patienten keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Inflammationsparameter gegenüber der Kontrollgruppe messen konnten, entschieden wir uns mit der Gabe von 5 mg/kg als Bolusinfusion nach Beginn der Operation für ein abweichendes Dosierungsschema.

4.1.2 Verwendete Messverfahren

4.1.2.1 Befindlichkeitsskalierung

Mit der BSKE(EWL) wurde ein mehrdimensionales psychometrisches Messinstrument eingesetzt. Dieses Selbstbeurteilungsverfahren berücksichtigt neben spezifischen Emotionen wie Angst und Traurigkeit auch unspezifische Aspekte der Emotionalität wie Erregung und Aktivierung; zusätzlich werden körperliche Aspekte der Befindlichkeit abgefragt. Die BSKE(EWL) ist eine Kurzform der bekannten Eigenschaftswörterliste (EWL) nach Janke und Debus (Janke and Debus 1978).

Die EWL wurde vielfach zur Wirkungsbeschreibung in pharmakopsychologischen Experimenten verwendet und gilt hierfür als eines der bestuntersuchtesten Verfahren (Van Riezen and Segall 1988). Zwischenzeitlich hat sich auch die BSKE(EWL) in einer Reihe von Studien (Hueppe, Uhlig et al. 2000; Huppe, Uhlig et al. 2000; Gerlach, Uhlig et al. 2002) als ein sensibles und valides Messinstrument bewährt.

Wir entschieden uns gegen die oft zur präoperativen Befindlichkeitsmessung herangezogenen eindimensionalen Testverfahren (z.B. state-trait-anxiety-inventory (STAI) nach Spielberger oder die Erlanger Angstskala), weil die BSKE(EWL) als ein mehrdimensionales Verfahren sensitiver psychische Nebenwirkungen eines Präparates darstellen kann (Janke and Hüppe 1994). Selbstbeurteilungsverfahren haben das grundsätzliche Problem, dass sie

willentlich „verfälschbar“ sind, der Patient also „sozial erwünscht“ antwortet oder nur sein aktuelles Selbstbild präsentiert.

Die Erfassung somatischer Variablen (z.B. Herzfrequenz oder Blutdruck) kann wegen fehlender Emotionsspezifität nur additiv erfolgen; letztlich bleibt die Introspektion das sensitivste Verfahren zur Erfassung von emotionalen Zuständen. Exemplarisch sei hier auf die Studie von Cattell verwiesen, der Introspektion bei der Erfassung der Emotion „Angst“ als das sensitivste Mittel beschreibt (Cattell 1963).

4.1.2.2 NSE

Die Neuronen-Spezifische-Enolase dient sowohl als Tumormarker (Neuroblastom) als auch als Marker für neuronale Schädigung. Es wurde in einer Reihe von Studien an Patienten mit apoplektischen Insulten oder Herz-Kreislauf-Stillständen gezeigt, dass die Höhe der NSE-Konzentration nicht nur mit der Größe des betroffenen Hirnareales korreliert, sondern auch als prognostischer Marker bezüglich kognitiver Dysfunktionen gilt (Cunningham, Watt et al. 1996; Martens 1996; Wunderlich, Ebert et al. 1999).

Ross et al. konnten in diesem Zusammenhang eine direkte Korrelation zwischen NSE und der Glasgow Coma Skale beschreiben (Ross, Cunningham et al. 1996). In den letzten Jahren wurde die Konzentration der NSE auch vermehrt bei herzchirurgischen Patienten bestimmt, denn es hatte sich in Studien herausgestellt, dass die vor allem während aber auch nach der Phase der HLM rasch ansteigende Konzentration der NSE zerebrale Schäden anzeigt (Wimmer-Greinecker, Matheis et al. 1998; Schoerhuber, Kittler et al. 1999).

In weiteren Studien wurde der Zusammenhang zwischen der speziell nach HLM-Verwendung auftretenden neurokognitiven Dysfunktion und der NSE-Konzentration untersucht und man kam zu dem Ergebnis, dass eine hohe Konzentration der NSE einen Marker für die „frühe kognitive Dysfunktion nach Bypass-Operation“ darstellt (Rasmussen, Christiansen et al. 1999; Herrmann, Ebert et al. 2000; Rasmussen, Christiansen et al. 2002).

4.1.2.3 ZVT

Der ZVT liefert ein zentrales Maß zur Beschreibung des allgemeinen kognitiven Leistungstempos. Er ist bestens geeignet, im Rahmen von Veränderungsmessungen therapieinduzierte Effekte abzubilden. Es sind in der Vergangenheit Befunde von mehr als 20 unabhängigen pharmakopsychologischen Studien mit verschiedenen Substanzen publiziert worden, und es lässt sich nach Auswertung dieser Studien sekundäranalytisch eine Spezifität von 0,89 und eine bereinigte ZVT-Sensitivität von 0,78 errechnen (Oswald and Fleischmann 1999). Standardisierte aktivitätsbezogene Selbstbeschreibungen der Patienten korrelierten deutlich mit den Ergebnissen des ZVT. Auch zur Messgenauigkeit des ZVT liegen recht umfangreiche Erfahrungen vor: Bei insgesamt 1686 analysierten Testabnahmen mit verschiedenen ZVT-Parallelversionen ermittelte sich altersunabhängig eine Split-half-Zuverlässigkeit von 0,93 (Oswald and Fleischmann 1999).

Die Ergebnisse im ZVT sind, wie die aus anderen kognitiven Leistungstests auch, abhängig von der momentanen Leistungsbereitschaft der Testperson und den Umgebungsbedingungen der Testsituation. Wir haben deswegen versucht, die Abnahmesituation zu standardisieren, indem die Tests möglichst zur gleichen Tageszeit und nur vom selben Testleiter durchgeführt wurden. Neben einer strengen Einhaltung der Testinstruktionen ist es erforderlich, die Abnahme stets unter für die Testperson günstigsten Voraussetzungen durchzuführen, d.h. zum Beispiel den Test zu unterbrechen, wenn der Patient über starke Müdigkeit, Unsicherheit oder Schmerzen klagte und stattdessen zu einem späteren Zeitpunkt am selben Tag erneut zu testen. Lerneffekte wurden weitgehend vermieden, indem an den drei Messzeitpunkten unterschiedliche Paralleltestversionen der Tests verwendet wurden.

4.2 Spezieller Teil: Eigene Ergebnisse

4.2.1 Hämodynamische und hämatologischer Parameter

Wir konnten keinen Einfluss von PTX auf die gemessenen hämodynamischen und hämatologischen Parameter nachweisen. Bei parallelen und ohne signifikante Gruppenunterschiede verlaufenden Kurven sowohl der HF als auch des CCI und unter Berücksichtigung der Tatsache, dass bezogen auf die Volumensubstitution intra- und postoperativ (Tabelle (8), Seite XVII) zu keinem Zeitpunkt Gruppenunterschiede messbar waren, können vereinzelt signifikant gemessene hämodynamische Gruppenunterschiede als zufallsbedingt angesehen werden. Ebenso führen wir die sporadisch auftretenden Gruppenunterschiede im Verlauf von paO_2 und paCO_2 nicht auf die Studienmedikation zurück.

4.2.2 Befindlichkeitsskalierung

Emotionale Zustände von herzchirurgischen Patienten im zeitlichen Verlauf wurden schon in einer Reihe von Studien untersucht. Mit der vorliegenden Untersuchung können wir die Ergebnisse anderer Studien untermauern, die feststellen konnten, dass sich die Ausprägungen der Emotionsebenen „Ängstlichkeit“ und „Deprimiertheit“ im zeitlichen Verlauf signifikant ändern (Koivula, Tarkka et al. 2002; Hallas, Thornton et al. 2003).

In der vorliegenden Studie konnte vorhergehenden Studienergebnissen entsprechend aufgezeigt werden, dass in der randomisierten Gesamtgruppe die höchsten Ausprägungsgrade der Emotionsebenen „Ängstlichkeit“ und „Deprimiertheit“ präoperativ erreicht wurden. Im Anschluss an die Operation beschrieben sich die Patienten auch in unserer Studie kontinuierlich immer weniger als ängstlich und deprimiert.

Interessant ist hierbei die Tatsache, dass am Messzeitpunkt „48 h post OP“, an dem im Vergleich zur Kontroll-Gruppe in der PTX-Gruppe signifikant bessere Ergebnisse im ZVT zu messen waren, in der PTX-Gruppe im Vergleich zur Kontroll-Gruppe ebenfalls signifikant bessere Werte in den Subtestebenen

Ängstlichkeit und Deprimiertheit gemessen werden konnten. Ähnliche Ergebnisse konnten Andrew et al. vorweisen, als sie den Zusammenhang zwischen Befindlichkeit, ebenfalls gemessen anhand mehrerer Selbstbeurteilungsskalen (DASS), und dem Abschneiden der Patienten im Trail-Making-Test (TMT), dem Vorgängertest des ZVT, untersuchten. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass höhere Ausprägungsgrade von Depression mit signifikant schlechteren Ergebnissen im TMT vergesellschaftet sind (Andrew, Baker et al. 2000), und stützen somit die allgemein anerkannte Ansicht von Murkin et al., nach der es bei der Erfassung von kognitiver Leistungsfähigkeit zwingend notwendig sei, auch die Ausprägung und damit den Einfluss von Befindlichkeitsvariablen zu erfassen (Murkin, Newman et al. 1995). Das Ergebnis kognitiver Leistungsprüfungen sollte immer im Kontext der aktuellen emotionalen Befindlichkeit des Patienten interpretiert werden. In der vorliegenden Studie kann der positive Effekt von PTX auf kognitive Leistungsfähigkeit nicht ausschließlich durch die Verbesserung der Befindlichkeit begründet werden, da er bei Berücksichtigung dieser Variablen als Kovariable erhalten bleibt ($p=0,029$)!

Die Substitution von PTX führt postoperativ augenscheinlich zu einer Verbesserung emotionaler Zustände, insbesondere der Ängstlichkeit und der Deprimiertheit. Zusätzlich sind im zeitlichen Verlauf gegenüber der Ausgangslage in den Subtestebenen „leistungsbezogene Aktiviertheit“, „Zuversicht / Selbstsicherheit“ und „Desaktiviertheit“ Unterschiede festzustellen, die die positive Wirkung von PTX unterstreichen.

Der Einfluss PTXs auf emotionale Zustände ist bisher unzureichend untersucht. Es fällt schwer, diesbezüglich auf Literatur zurückzugreifen. Es ist durchaus denkbar, dass PTX durch eine Verminderung der systemischen Inflamationsreaktion auch zu einer Verbesserung des somatischen und psychischen Befindens führt. Anhaltspunkte hierfür können neben der beschriebenen Reduktion systemischer Inflamationsparameter und einer Verbesserung der peripheren Oxygenierung auch die Ergebnisse einer Studie sein, die unter Verwendung von entzündungshemmenden nicht-steroidalen Antiphlogistika in den ersten Tagen nach kardiochirurgischen Eingriffen eine Reduktion des Morphin-Bedarfs feststellen konnte (Hynninen, Cheng et al. 2000). Der in der vorliegenden Studie gemessene Gruppenunterschied bezüglich des „körperlichen Unwohlseins“ spricht zusätzlich für einen positiven Effekt PTXs:

Patienten aus der PTX-Gruppe bewerteten 48 h nach der Operation das Gefühl des „körperlichen Unwohlseins“ tendenziell signifikant ($p=0,066$) niedriger.

Es ist bekannt, dass die Emotion „Angst“ unter anderem auch eine somatische Komponente aufweist (Janke 1986), insofern ist die Annahme einer Angstreduktion nach Verminderung des körperlichen Unwohlseins gerechtfertigt. Die Tatsache, dass die Gruppenunterschiede in der BSKE(EWL) am deutlichsten 48 Stunden nach der Operation gemessen werden konnten, ist ein Indiz für einen Zusammenhang zwischen der Verschlechterung der durch die BSKE(EWL) gemessenen Befindlichkeit und der zu diesem Zeitpunkt auftretenden „frühen kognitiven Dysfunktion“.

Es ist denkbar, dass PTX durch seinen positiven Einfluss auf die Verminderung des Ausmaßes der kognitiven Dysfunktion auch die durch die BSKE(EWL) gemessene Befindlichkeit verbessert. Diese Theorie wird unter anderem dadurch gestützt, dass der positive Effekt PTXs auf die Bearbeitungszeit im ZVT zum Messzeitpunkt „48 h post OP“ auch selbst dann noch mit $p=0,029$ signifikant bestehen bleibt, wenn man die Befindlichkeitsvariablen „Angst“ und „Depression“ als Kovariablen berücksichtigt.

In dieser Studie konnten wir zeigen, dass PTX einen positiven Einfluss auf die postoperative Befindlichkeit hat. Solange der genaue Wirkmechanismus PTXs auf die systemische Inflammationsreaktion und die kognitive Dysfunktion nach Bypass-Operationen jedoch nicht abschließend geklärt ist, kann die Frage nicht beantwortet werden, auf welche Weise PTX zu einer Verbesserung der durch die BSKE(EWL) gemessenen Befindlichkeit führt.

4.2.3 Neuronen-Spezifische-Enolase

In einer Reihe von Studien ist aufgezeigt worden, dass die Konzentration des Markerproteins für neuronalen Schaden „NSE“ im zeitlichen Verlauf nach dem Start der HLM ansteigt - exemplarisch sei hier auf Studien von Johnsson et al. und Herrmann et al. hingewiesen (Johnsson, Lundqvist et al. 1995; Herrmann, Ebert et al. 2000). Die Ergebnisse dieser Studien können wir durch die vorliegende Arbeit untermauern, denn auch wir haben ab einschließlich Messzeitpunkt T3 (15 Minuten nach HLM) in Relation zur Ausgangslage

signifikante Veränderungen gemessen. Die Höhe der gemessenen Werte entspricht ebenfalls nahezu den Werten, die andere Studien zu vergleichbaren Messzeitpunkten gemessen haben.

Die NSE-Konzentrationen zum Messzeitpunkt T4 (7 h ICU) und T5 (13 h ICU) sind im Vergleich zu T3 niedriger, aber in Relation zur Ausgangslage immer noch signifikant höher. Wie erwartet zeichnet sich mit vorübergehendem Maximum an T3 eine steigende Tendenz der Werte ab.

Wir können den gemessenen Anstieg der NSE-Konzentration im Verlauf der OP und anschließend auch auf der Intensivstation nicht zur Klärung der besseren Ergebnisse der PTX-Gruppe im Zahlen-Verbindungs-Test oder der Befindlichkeitsanalyse heranziehen, denn es sind hier zu keinem Messzeitpunkt Gruppenunterschiede gemessen worden. Durch die Anpassung der gemessenen Konzentrationen an den zum Zeitpunkt der Blutentnahme herrschenden Hämatokrit konnten wir durch Dilution bedingte Verfälschungen der Werte vermeiden.

Die fehlenden Gruppenunterschiede sehen wir vor allem in der Wahl unserer Messzeitpunkte begründet. In einer Studie aus dem Jahr 2002 wird berichtet, dass eine Korrelation zwischen „früher kognitiver Dysfunktion“ und der NSE-Konzentration zu dem Messzeitpunkt „36 Stunden nach der Operation“ bestehe (Rasmussen, Christiansen et al. 2002); unser „spätester“ Messzeitpunkt lag mit „13 h ICU“ nahezu einen Tag vor dem Messzeitpunkt dieser Vergleichsstudie. Es ist also möglich, dass etwaige Gruppenunterschiede bezüglich der NSE-Konzentration erst zu einem späteren Zeitpunkt messbar geworden wären.

Für die Interpretation der Ergebnisse wäre es ohnehin wünschenswert gewesen, wenn wir die NSE-Konzentration an denselben Messzeitpunkten hätten bestimmen können, an denen auch die Durchführung des Zahlen-Verbindungs-Tests oder der Befindlichkeitsskalierung erfolgte. Dieses war uns aber aus organisatorischen Gründen nicht möglich: Am Messzeitpunkt T2 (48 h nach der Operation) war bei einem Teil der Patienten die arterielle Kanüle schon entfernt worden und am Messzeitpunkt T3 (96 h nach der Operation) ein Teil der Patienten nicht mehr stationär in unserer Klinik, was aber wegen der technischen Ausstattung vor Ort (Zentrifuge, flüssiger Stickstoff, Kühlschrank mit einer

Durchschnittstemperatur von – 72 ° Celsius,...) für das Erlangen vergleichbarer Werte zwingend erforderlich gewesen wäre.

Die Ergebnisse der NSE-Bestimmung in dieser Studie können folgenderweise interpretiert werden:

1. Die NSE-Konzentration zeigt wie erwartet nach Ende der HLM eine ansteigende Tendenz und stärkt damit die These, dass die HLM mitverantwortlich für neuronalen Schaden ist.
2. Die NSE-Konzentrationen bis einschließlich Messzeitpunkt T5 (13 h ICU) eignen sich nicht als prognostischer Marker für die anhand des Zahlen-Verbindungs-Tests gemessene „frühe kognitive Dysfunktion“.

4.2.4 Zahlen-Verbindungs-Test

Die Ergebnisse des ZVT (Tabelle (7), Seite 36; Abb. (11), Seite 38) sprechen eindeutig für einen positiven Effekt PTXs. In beiden Gruppen kommt es im Anschluss an die Operation erwartungsgemäß zu einer Zunahme der benötigten Bearbeitungszeit der Testbögen. Es sind bei Betrachtung der Ergebnisse zwei Punkte auffallend: Zum einen die in der PTX-Gruppe 48 Stunden nach der Operation (T2) im Vergleich zur Kontroll-Gruppe signifikant niedrigere Bearbeitungszeit der Testbögen und zum anderen die im Vergleich zur Kontrollgruppe an beiden postoperativen Messzeitpunkten deutlich geringere Standardabweichung in der PTX-Gruppe. Der positive Effekt PTXs macht sich also nicht „nur“ in der kürzeren Durchschnittsbearbeitungszeit des ZVT, sondern auch in einer augenscheinlichen Homogenisierung der PTX-Gruppe bemerkbar.

Es konnte in früheren Studien gezeigt werden, dass die Verbesserung der Hämorheologie durch PTX zu einer Verbesserung der Ergebnisse in einer Reihe von psychometrischen Testverfahren führt (Frank, Heller et al. 1972; Parnetti, Ciuffetti et al. 1986). Ebenso ist die Verminderung der SIR mit verbesserter postoperativer kognitiver Leistungsfähigkeit in Verbindung zu bringen (Asimakopoulos 2001). Die Frage, inwieweit die besseren Ergebnisse der PTX-Gruppe im ZVT auf Verbesserung der Hämorheologie, Verminderung der SIR,

oder beides zurückzuführen sind, kann in der vorliegenden Studie nicht beantwortet werden.

Als sicher gilt jedoch, dass der von uns gemessene positive Einfluss PTXs auf die subjektive Befindlichkeit der Patienten nicht ausschlaggebend für die bessere Performance der Verum-Gruppe an Messzeitpunkt T2 ist, da der positive Effekt rechnerisch mit $p=0,029$ auch dann noch signifikant nachweisbar bleibt, wenn man die Befindlichkeitsvariablen „Deprimiertheit“ und „Ängstlichkeit“ als Kovariablen berücksichtigt.

Sowohl die nach Substitution von PTX verbesserten rheologischen Eigenschaften des Blutes als auch die Verminderung des Ausmaßes der SIR führen letztlich zu einer Verbesserung der zerebralen Mikrozirkulation. Wir sehen die verbesserte Perfusion im zerebralen Endstromgebiet als ursächlich für die im Vergleich zur Kontroll-Gruppe bessere Performance der PTX-Gruppe im ZVT an.

Die Ergebnisse der ZVT-Durchführung können folgendermaßen interpretiert und zusammengefasst werden:

1. PTX verbessert die durch den ZVT gemessene neurokognitive Leistungsfähigkeit 48 Stunden post-OP signifikant.
2. Die Durchschnittsdauer für die Absolvierung des ZVT ist in der PTX-Gruppe post-OP signifikant niedriger.
3. PTX homogenisiert die Testgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe.
4. Die bessere Leistung in der PTX-Gruppe ist unabhängig von der zum Zeitpunkt der Testdurchführung gemessenen subjektiven Befindlichkeit.

4.2.5 Dauer des stationären Aufenthaltes

Einige Patienten wurden nicht direkt, sondern über den „Umweg“ in das zur Operation einweisende Krankenhaus in die Rehabilitations-Klinik verlegt. Durch die Randomisierung der Gesamtgruppe konnten jedoch diesbezüglich Gruppenunterschiede vermieden werden.

Im Ergebnis-Teil der vorliegenden Studie wurde aufgezeigt, dass die Dauer des Aufenthaltes zwischen Verlassen der Intensivstation und Verlegung in ein weiterbehandelndes Haus bei den Patienten aus der PTX-Gruppe tendenziell signifikant kürzer war ($p=0,086$). Dieses Ergebnis errechneten wir nach Schaffung zweier nahezu gleich großer Gruppen, wobei Patienten, die drei Tage oder kürzer in einer „Gruppe 1“, und Patienten, die vier Tage oder länger behandelt wurden, in einer „Gruppe 2“ zusammengefasst wurden. Dieses Verfahren wurde nötig, um die Streuung der Werte zu vermindern, denn ein Patient musste wegen der postoperativen Entwicklung eines Pleuraergusses zehn Tage stationär in unserer Klinik behandelt werden.

Durch den Ausschluss dieses einen in der PTX-Gruppe behandelten Patienten reduziert sich zum einen die Standardabweichung von 2,03 in der PTX-Gruppe auf 1,09 (und liegt damit nahezu auf dem gleichen Niveau wie die Standardabweichung der Kontroll-Gruppe ($SD = 1,12$)), zum anderen können nun signifikante Gruppenunterschiede mit $p < 0,05$ auf einem höheren Signifikanzniveau gemessen werden ($p= 0,023$).

In der im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant kürzeren stationären Behandlungszeit der PTX-Gruppe spiegelt sich die positive Wirkung unserer Testsubstanz auf den Heilungsverlauf der Patienten wider. Die, im Vergleich mit anderen Kliniken ($4,7 \pm 1,5$ Tage; (Tripp, Obney et al. 2002)), ohnehin schon kürzere, postoperative Behandlungszeit unseres Gesamtkollektives ($3,81 \pm 1,15$ Tage) wurde in der PTX-Gruppe auf $3,38 \pm 1,09$ Tage reduziert. Inwieweit für den Vorteil gegenüber der Kontrollgruppe ($4,1 \pm 1,1$ Tage) die rheologischen, antiinflammatorischen oder ein Zusammenspiel beider Wirkkomponenten PTXs verantwortlich ist, kann nicht geklärt werden. Wir sehen die kürzere stationäre Behandlungszeit als Folge einer signifikant besseren postoperativen Präsentation der PTX-Gruppe an; dies sowohl dargestellt durch die kognitive Leistungsprüfung, als auch durch die psychometrischen Selbstbeurteilungsverfahren.

4.3 Schlußfolgerung und Ausblick

Die in dieser Studie ermittelten Ergebnisse zeigen auf, dass die Patienten von der intraoperativen Applikation von 5 mg / kg KG PTX deutlich profitieren. Bei sich im zeitlichen Verlauf unserer Messungen gleichsinnig darstellenden Kurven der Hämodynamik und systemischer Stoffwechselfparameter konnten wir, besonders 48 h post OP, dem Zeitpunkt, an dem die kognitive Dysfunktion in einer großen Anzahl von Studien als am ausgeprägtesten beschrieben wird, Gruppenunterschiede messen, die für einen positiven Einfluss PTXs sprechen. Zum einen benötigte die PTX-Gruppe signifikant weniger Zeit, um den ZVT zu absolvieren und zum anderen konnten im Rahmen der Befindlichkeitsanalyse für die Subtestebenen „Angst“, „Depression“ und „körperliches Unwohlsein“ deutliche, zum Teil hochsignifikante Gruppenunterschiede gemessen werden. Der positive Einfluss PTXs auf den postoperativen Verlauf spiegelt sich auch in der Dauer des stationären Aufenthaltes wider, der in der PTX-Gruppe tendenziell signifikant, und nach Ausschluss eines Patienten (verlängerte stationäre Behandlung nach Entwicklung eines Pneumothorax) sogar signifikant kürzer war. Der Wirkmechanismus PTXs bleibt indes ungeklärt. Eine neuroprotektive Wirkung konnte mangels Gruppenunterschiede in der NSE-Bestimmung und der fehlenden Möglichkeit, die Inzidenz von zerebralen Mikroembolisationen zu untersuchen, weder belegt noch widerlegt werden. Da wir im Rahmen dieser Studie auf das Messen von Inflammationsmediatoren wie etwa IL6 verzichtet haben, können wir die bessere Performance der PTX-Gruppe auch nicht durch eine Verminderung der SIR erklären. Es sind weitere Studien notwendig, die bei einem größeren Patientenkollektiv untersuchen, auf welche Weise PTX zu einer Verbesserung des postoperativen Verlaufes führt. Es empfiehlt sich zum einen, die Bestimmung der Konzentration der NSE an Messzeitpunkten vorzunehmen, die mit denen der Erfassung der Befindlichkeit (evtl. durch eine größere Testbatterie) und der Durchführung des ZVT übereinstimmen. Zum anderen ist es sinnvoll, ebenfalls an diesen Messzeitpunkten die Konzentration mehrerer Inflammationsmediatoren, sowie zusätzlich etwa anhand transkranieller Doppler-Untersuchungen die Anzahl und Größe von Mikroembolisationen zu bestimmen. Im Hinblick auf das antiinflammatorische Potential PTXs empfehlen wir die Bestimmung der Inflammationsmediatoren IL1, IL6, IL8 und TNF-alpha.

5. Zusammenfassung

In einer prospektiven, randomisierten Placebo-kontrollierten Doppelblindstudie wurde bei 43 männlichen Patienten ($n_{\text{Placebo}} = 24$; $n_{\text{PTX}} = 19$) der Einfluss Pentoxifyllins (PTX) auf die kognitive Dysfunktion und Befindlichkeitsstörung nach offener Koronarrevaskularisation unter Einsatz der Herz-Lungen-Maschine untersucht. Intraoperativ erfolgte vor kardiopulmonalem Bypass die einmalige Bolusapplikation der Testsubstanz (5 mg/kg PTX vs. NaCl 0,9%). An drei Messzeitpunkten (präoperativ, 48 h und 96 h postoperativ) bestimmten wir anhand eines Zahlen-Verbindungs-Tests (ZVT) die kognitive Leistungsgeschwindigkeit sowie anhand eines Selbstbeurteilungsverfahrens (BSKE(EWL)) die aktuelle Befindlichkeit. Als Markerprotein für neuronale Schädigungen wurde an fünf Messzeitpunkten die Konzentration der Neuronen-Spezifische Enolase (NSE) gemessen.

Die Bearbeitungszeit für den ZVT war 48 h nach der Operation in der PTX-Gruppe signifikant niedriger (Kontrollgruppe: $41,9 \pm 20,1$ sec; PTX-Gruppe: $30,9 \pm 4,5$ sec; $p < 0,05$). In der Befindlichkeitsanalyse ergaben sich an diesem Messzeitpunkt bei besseren Werten in der PTX-Gruppe in den Subtestebenen „Deprimiertheit“ ($p = 0,019$) und „Ängstlichkeit“ ($p = 0,0001$) signifikante, und für die Subtestebenen „Desaktiviertheit“ ($p = 0,075$) und „körperliches Unwohlsein“ ($p = 0,066$) tendenziell signifikante ($p < 0,1$) Gruppenunterschiede. Die Gruppenunterschiede im ZVT blieben auch dann noch bestehen ($p = 0,029$), wenn man die Befindlichkeitsvariablen „Deprimiertheit“ und „Ängstlichkeit“ als Kovariablen berücksichtigte. Bezüglich der NSE-Konzentrationen zeigten sich keinerlei Unterschiede zwischen den beiden Gruppen.

Wir bestätigen hiermit die anfangs aufgestellten Hypothesen, dass sich das Ausmaß der regelmäßig nach Bypass-Operationen auftretenden frühen kognitiven Dysfunktion und emotionalen Befindlichkeitsstörung durch die Applikation von PTX verringern lässt, ohne jedoch einen neuroprotektiven Wirkmechanismus belegen zu können.

6. Literaturverzeichnis

- Allardyce, D. B., S. H. Yoshida and P. G. Ashmore (1966). "The importance of microembolism in the pathogenesis of organ dysfunction caused by prolonged use of the pump oxygenator." *J Thorac Cardiovasc Surg* 52(5): 706-15.
- Andrew, M. J., R. A. Baker, A. C. Kneebone and J. L. Knight (2000). "Mood state as a predictor of neuropsychological deficits following cardiac surgery." *J Psychosom Res* 48(6): 537-46.
- Angelides, N. S. and C. Minas (1999). "Can aortocoronary and peripheral venous bypass graft patency be improved by the administration of pentoxifylline on a long-term basis?" *Cardiologia* 44(12): 1059-64.
- Anstadt, M. P., M. Tedder, S. S. Hegde, R. A. Perez-Tamayo, B. J. Crain, V. L. Khian Ha, S. Abdel-Aleem, W. D. White and J. E. Lowe (1993). "Pulsatile versus nonpulsatile reperfusion improves cerebral blood flow after cardiac arrest." *Ann Thorac Surg* 56(3): 453-61.
- Asimakopoulos, G. (2001). "Systemic inflammation and cardiac surgery: an update." *Perfusion* 16(5): 353-60.
- Asimakopoulos, G. and T. Gourlay (2003). "A review of anti-inflammatory strategies in cardiac surgery." *Perfusion* 18 Suppl 1: 7-12.
- Baker, D. E. and R. K. Campbell (1985). "Pentoxifylline: a new agent for intermittent claudication." *Drug Intell Clin Pharm* 19(5): 345-8.
- Beermann, B., R. Ings, J. Mansby, J. Chamberlain and A. McDonald (1985). "Kinetics of intravenous and oral pentoxifylline in healthy subjects." *Clin Pharmacol Ther* 37(1): 25-8.
- Bendszus, M., W. Reents, D. Franke, W. Mullges, J. Babin-Ebell, M. Koltzenburg, M. Warmuth-Metz and L. Solymosi (2002). "Brain damage after coronary artery bypass grafting." *Arch Neurol* 59(7): 1090-5.
- Boldt, J., C. Brosch, A. Lehmann, G. Haisch, J. Lang and F. Isgro (2001). "Prophylactic use of pentoxifylline on inflammation in elderly cardiac surgery patients." *Ann Thorac Surg* 71(5): 1524-9.
- Boldt, J., C. Brosch, S. N. Piper, S. Suttner, A. Lehmann and C. Werling (2001). "Influence of prophylactic use of pentoxifylline on postoperative organ function in elderly cardiac surgery patients." *Crit Care Med* 29(5): 952-8.
- Borger, M. A. and C. M. Feindel (2002). "Cerebral emboli during cardiopulmonary bypass: effect of perfusionist interventions and aortic cannulas." *J Extra Corpor Technol* 34(1): 29-33.
- Butler, J., R. J. Baigrie, D. Parker, J. L. Chong, D. J. Shale, R. Pillai, S. Westaby and G. M. Rocker (1993). "Systemic inflammatory responses to cardiopulmonary bypass: a pilot study of the effects of pentoxifylline." *Respir Med* 87(4): 285-8.

- Cagli, K., M. M. Ulas, K. Ozisik, A. Kale, V. Bakuy, M. Emir, M. Balci, M. Topbas, E. Sener and O. Tasdemir (2005). "The intraoperative effect of pentoxifylline on the inflammatory process and leukocytes in cardiac surgery patients undergoing cardiopulmonary bypass." *Perfusion* 20(1): 45-51.
- Cattell, R. B. (1963). "The nature and measurement of anxiety." *Sci Am* 208: 96-104.
- Christ, O., K. Gleixner, H. M. Kellner, R. Muller and W. Rupp (1972). "[Pharmacokinetic studies following oral administration of 3,7-dimethyl-1-(5-oxo-hexyl)xanthine- 14 C (BL 191- 14 C) in rats, dogs and man]." *Arzneimittelforschung* 22(11): 1933-7.
- Cohen, M. M., W. Harrison, R. Gray and R. Becker (1979). "The effect of pentoxifylline on cerebral ischemia and amino acid incorporation into gerbil brain." *Trans Am Neurol Assoc* 104: 217-9.
- Cunningham, R. T., M. Watt, J. Winder, S. McKinstry, J. T. Lawson, C. F. Johnston, S. A. Hawkins and K. D. Buchanan (1996). "Serum neurone-specific enolase as an indicator of stroke volume." *Eur J Clin Invest* 26(4): 298-303.
- Daniel, S. (1996). "Review on the multifactorial aspects of bioincompatibility in CPB." *Perfusion* 11(3): 246-55.
- Dapper, F., H. Nepl, G. Wozniak, I. Strube, B. Zickmann, F. W. Hehrlein and H. Neuhofer (1992). "Effects of pulsatile and nonpulsatile perfusion mode during extracorporeal circulation--a comparative clinical study." *Thorac Cardiovasc Surg* 40(6): 345-51.
- Degirmenci, B., H. Durak, E. Hazan, O. Karabay, E. Derebek, M. Yilmaz, E. Ozbilek and O. Oto (1998). "The effect of coronary artery bypass surgery on brain perfusion." *J Nucl Med* 39(4): 587-91.
- Dennis, C., D. S. Spreng, Jr., G. E. Nelson, K. E. Karlson, R. M. Nelson, J. V. Thomas, W. P. Eder and R. L. Varco (1951). "Development of a pump-oxygenator to replace the heart and lungs; an apparatus applicable to human patients, and application to one case." *Ann Surg* 134(4): 709-21.
- Djaiani, G. N., B. Phillips-Bute, J. A. Blumenthal and M. F. Newman (2003). "Chronic exposure to nicotine does not prevent neurocognitive decline after cardiac surgery." *J Cardiothorac Vasc Anesth* 17(3): 341-5.
- Ege, T., C. Arar, S. Canbaz, M. Cikirikcioglu, H. Sunar, V. Yuksel and E. Duran (2004). "The importance of aprotinin and pentoxifylline in preventing leukocyte sequestration and lung injury caused by protamine at the end of cardiopulmonary bypass surgery." *Thorac Cardiovasc Surg* 52(1): 10-5.
- Fearn, S. J., R. Pole, M. Burgess, S. G. Ray, T. L. Hooper and C. N. McCollum (2001). "Cerebral embolisation during modern cardiopulmonary bypass." *Eur J Cardiothorac Surg* 20(6): 1163-7.

- Frank, K. A., S. S. Heller, D. S. Kornfeld and J. R. Malm (1972). "Long-term effects of open-heart surgery on intellectual functioning." *J Thorac Cardiovasc Surg* 64(5): 811-5.
- Fransen, E., J. Maessen, M. Dentener, N. Senden, G. Geskes and W. Buurman (1998). "Systemic inflammation present in patients undergoing CABG without extracorporeal circulation." *Chest* 113(5): 1290-5.
- Gerlach, K., T. Uhlig, J. Plathof, A. Klassen, K. D. Stoll, P. Schmucker and M. Hueppe (2002). "Effects of opipramol as an evening anaesthesiologic premedication." *Neuropsychobiology* 46(3): 161-6.
- Gey, D. C., E. P. Lesko and J. Manngold (2004). "Management of peripheral arterial disease." *Am Fam Physician* 69(3): 525-32.
- Hallas, C. N., E. W. Thornton, B. M. Fabri, M. A. Fox and M. Jackson (2003). "Predicting blood pressure reactivity and heart rate variability from mood state following coronary artery bypass surgery." *Int J Psychophysiol* 47(1): 43-55.
- Hammerschmidt, D. E., D. Kotasek, T. McCarthy, P. W. Huh, G. Freyburger and G. M. Vercellotti (1988). "Pentoxifylline inhibits granulocyte and platelet function, including granulocyte priming by platelet activating factor." *J Lab Clin Med* 112(2): 254-63.
- Herrmann, M., A. D. Ebert, I. Galazky, M. T. Wunderlich, W. S. Kunz and C. Huth (2000). "Neurobehavioral outcome prediction after cardiac surgery: role of neurobiochemical markers of damage to neuronal and glial brain tissue." *Stroke* 31(3): 645-50.
- Heyer, E. J., E. Delphin, D. C. Adams, E. A. Rose, C. R. Smith, C. J. Todd, M. Ginsburg, R. Haggerty and D. J. McMahon (1995). "Cerebral dysfunction after cardiac operations in elderly patients." *Ann Thorac Surg* 60(6): 1716-22.
- Heyer, E. J., K. S. Lee, H. E. Manspeizer, L. Mongero, T. B. Spanier, X. Caliste, B. Esrig and C. Smith (2002). "Heparin-bonded cardiopulmonary bypass circuits reduce cognitive dysfunction." *J Cardiothorac Vasc Anesth* 16(1): 37-42.
- Ho, P. M., D. B. Arciniegas, J. Grigsby, M. McCarthy, Jr., G. O. McDonald, T. E. Moritz, A. L. Shroyer, G. K. Sethi, W. G. Henderson, M. J. London, C. B. VillaNueva, F. L. Grover and K. E. Hammermeister (2004). "Predictors of cognitive decline following coronary artery bypass graft surgery." *Ann Thorac Surg* 77(2): 597-603; discussion 603.
- Hoffmann, H., A. Markewitz, E. Kreuzer, K. Reichert, M. Jochum and E. Faist (1998). "Pentoxifylline decreases the incidence of multiple organ failure in patients after major cardio-thoracic surgery." *Shock* 9(4): 235-40.
- Hornick, P. and A. George (1996). "Blood contact activation: pathophysiological effects and therapeutic approaches." *Perfusion* 11(1): 3-19.

- Hueppe, M., T. Uhlig, H. Vogelsang and P. Schmucker (2000). "Personality traits, coping styles, and mood in patients awaiting lumbar-disc surgery." *J Clin Psychol* 56(1): 119-30.
- Huppe, M., T. Uhlig, J. Heinze, H. Vogelsang and P. Schmucker (2000). "[Management and methodological approaches for the assessment of emotional states in anesthesiology]." *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 35(1): 3-11.
- Hynninen, M. S., D. C. Cheng, I. Hossain, J. Carroll, S. S. Aumbhagavan, R. Yue and J. M. Karski (2000). "Non-steroidal anti-inflammatory drugs in treatment of postoperative pain after cardiac surgery." *Can J Anaesth* 47(12): 1182-7.
- Janke, W. (1986). *Angst: Definition und somatische Grundlagen. Angst und Psychopharmaka*, Netter P. (Hrsg.) Kohlhammer Stuttgart 1986: 19-42.
- Janke, W. and G. Debus (1978). *Die Eigenschaftswörterliste (EWL-60-S)*. Göttingen, Hogrefe Verlag.
- Janke, W. and M. Hüppe (1994). *Befindlichkeitsskalierung durch Kategorien und Eigenschaftswörter BSKE(EWL) nach Janke, Debus, Erdmann, Hüppe. Test und Handanweisung. Unveröffentlicher Institutsbericht. Lehrstuhl für Biologische und Klinische Psychologie, Universität Würzburg*.
- Johnsson, P., C. Lundqvist, A. Lindgren, I. Ferencz, C. Alling and E. Stahl (1995). "Cerebral complications after cardiac surgery assessed by S-100 and NSE levels in blood." *J Cardiothorac Vasc Anesth* 9(6): 694-9.
- Kirklin, J. K., E. H. Blackstone and J. W. Kirklin (1987). "Cardiopulmonary bypass: studies on its damaging effects." *Blood Purif* 5(2-3): 168-78.
- Kleinschmidt, S., G. A. Wanner, D. Bussmann, J. P. Kremer, T. Ziegenfuss, M. D. Menger and M. Bauer (1998). "Proinflammatory cytokine gene expression in whole blood from patients undergoing coronary artery bypass surgery and its modulation by pentoxifylline." *Shock* 9(1): 12-20.
- Knipp, S. C., N. Matatko, H. Wilhelm, M. Schlamann, P. Massoudy, M. Forsting, H. C. Diener and H. Jakob (2004). "Evaluation of brain injury after coronary artery bypass grafting. A prospective study using neuropsychological assessment and diffusion-weighted magnetic resonance imaging." *Eur J Cardiothorac Surg* 25(5): 791-800.
- Koivula, M., M. T. Tarkka, M. Tarkka, P. Laippala and M. Paunonen-Ilmonen (2002). "Fear and anxiety in patients at different time-points in the coronary artery bypass process." *Int J Nurs Stud* 39(8): 811-22.
- Koul, B. L., O. Nordhas, T. Sonnenfeld and S. Ekestrom (1984). "The effect of pentoxifylline on impaired red cell deformability following open-heart surgery." *Scand J Thorac Cardiovasc Surg* 18(2): 129-31.
- Louagie, Y. A., M. Gonzalez, E. Collard, A. Mayne, A. Gruslin, J. Jamart, M. Buche and J. C. Schoevaerds (1992). "Does flow character of

- cardiopulmonary bypass make a difference?" J Thorac Cardiovasc Surg 104(6): 1628-38.
- Marangos, P. J., D. Schmechel, A. M. Parma, R. L. Clark and F. K. Goodwin (1979). "Measurement of neuron-specific (NSE) and non-neuronal (NNE) isoenzymes of enolase in rat, monkey and human nervous tissue." J Neurochem 33(1): 319-29.
- Marangos, P. J. and D. E. Schmechel (1987). "Neuron specific enolase, a clinically useful marker for neurons and neuroendocrine cells." Annu Rev Neurosci 10: 269-95.
- Marcel, G. A. and C. George (1983). "Pentoxifylline and cerebrovascular diseases." Eur Neurol 22 Suppl 1: 89-97.
- Martens, P. (1996). "Serum neuron-specific enolase as a prognostic marker for irreversible brain damage in comatose cardiac arrest survivors." Acad Emerg Med 3(2): 126-31.
- Mathew, J. P., H. P. Grocott, B. Phillips-Bute, M. Stafford-Smith, D. T. Laskowitz, D. Rossignol, J. A. Blumenthal and M. F. Newman (2003). "Lower endotoxin immunity predicts increased cognitive dysfunction in elderly patients after cardiac surgery." Stroke 34(2): 508-13.
- McCormick, K. M., S. McClement and B. J. Naimark (2005). "A qualitative analysis of the experience of uncertainty while awaiting coronary artery bypass surgery." Can J Cardiovasc Nurs 15(1): 10-22.
- McKhann, G. M., M. A. Goldsborough, L. M. Borowicz, Jr., O. A. Selnes, E. D. Mellits, C. Enger, S. A. Quaskey, W. A. Baumgartner, D. E. Cameron, R. S. Stuart and T. J. Gardner (1997). "Cognitive outcome after coronary artery bypass: a one-year prospective study." Ann Thorac Surg 63(2): 510-5.
- Mohnle, P. and A. E. Goetz (2001). "[Physiological effects, pharmacology and indications for administration of magnesium]." Anaesthesist 50(5): 377-89; quiz 390-1.
- Moody, D. M., M. A. Bell, V. R. Challa, W. E. Johnston and D. S. Prough (1990). "Brain microemboli during cardiac surgery or aortography." Ann Neurol 28(4): 477-86.
- Murkin, J. M., S. P. Newman, D. A. Stump and J. A. Blumenthal (1995). "Statement of consensus on assessment of neurobehavioral outcomes after cardiac surgery." Ann Thorac Surg 59(5): 1289-95.
- Neuner, P., G. Klosner, E. Schauer, M. Pourmojib, W. Macheiner, C. Grunwald, R. Knobler, A. Schwarz, T. A. Luger and T. Schwarz (1994). "Pentoxifylline in vivo down-regulates the release of IL-1 beta, IL-6, IL-8 and tumour necrosis factor-alpha by human peripheral blood mononuclear cells." Immunology 83(2): 262-7.
- Newman, M. F., J. L. Kirchner, B. Phillips-Bute, V. Gaver, H. Grocott, R. H. Jones, D. B. Mark, J. G. Reves and J. A. Blumenthal (2001). "Longitudinal

- assessment of neurocognitive function after coronary-artery bypass surgery." *N Engl J Med* 344(6): 395-402.
- Oswald, W. D. (1979). "[Psychometric procedures and questionnaires in gerontopsychological research]." *Z Gerontol* 12(4): 341-50.
- Oswald, W. D. and U. M. Fleischmann (1999). *Nürnberger-Alters-Inventar*. Erlangen, Hogrefe Verlag für Psychologie, Göttingen, Toronto und Seattle 1999: 4. Auflage, 40-52.
- Oswald, W. D., M. Matejcek, K. Lukasczek, H. J. Dennler and B. Oswald (1982). "[On the meaning of psychometrically operationalized therapeutic effects in the treatment of brain insufficiency phenomena caused by old age demonstrated by the "Nurnberger-Alters-Inventar" (author's transl)]." *Arzneimittelforschung* 32(5): 584-90.
- Parker, S. J., D. Brown, C. E. Kenward and P. E. Watkins (2000). "Pentoxifylline fails to improve organ dysfunction and survival when used in the resuscitation of a porcine model of haemorrhage and abdominal sepsis." *Resuscitation* 44(1): 61-9.
- Parnetti, L., G. Ciuffetti, M. Mercuri, G. Lupattelli and U. Senin (1986). "The role of haemorheological factors in the ageing brain: long-term therapy with pentoxifylline ('Trental' 400) in elderly patients with initial mental deterioration." *Pharmatherapeutica* 4(10): 617-27.
- Passero, S., M. Nardini and N. Battistini (1981). "Effect of pentoxifylline on cerebral blood flow in patients with chronic cerebrovascular disease." *J Int Med Res* 9(3): 211-4.
- Patel, N. C., A. P. Deodhar, A. D. Grayson, D. M. Pullan, D. J. Keenan, R. Hasan and B. M. Fabri (2002). "Neurological outcomes in coronary surgery: independent effect of avoiding cardiopulmonary bypass." *Ann Thorac Surg* 74(2): 400-5; discussion 405-6.
- Perego, M. A., G. Sergio, F. Artale, P. Giunti and C. Danese (1986). "Haemorheological improvement by pentoxifylline in patients with peripheral arterial occlusive disease." *Curr Med Res Opin* 10(2): 135-8.
- Pugsley, W., L. Klinger, C. Paschalis, T. Treasure, M. Harrison and S. Newman (1994). "The impact of microemboli during cardiopulmonary bypass on neuropsychological functioning." *Stroke* 25(7): 1393-9.
- Rasmussen, L. S., M. Christiansen, K. Eliassen, K. Sander-Jensen and J. T. Moller (2002). "Biochemical markers for brain damage after cardiac surgery -- time profile and correlation with cognitive dysfunction." *Acta Anaesthesiol Scand* 46(5): 547-51.
- Rasmussen, L. S., M. Christiansen, P. B. Hansen and J. T. Moller (1999). "Do blood levels of neuron-specific enolase and S-100 protein reflect cognitive dysfunction after coronary artery bypass?" *Acta Anaesthesiol Scand* 43(5): 495-500.

- Reitan, R. M. (1956). Trail-Making-Test : Manual for administration, scoring and interpretation. Indianapolis.
- Ross, S. A., R. T. Cunningham, C. F. Johnston and B. J. Rowlands (1996). "Neuron-specific enolase as an aid to outcome prediction in head injury." *Br J Neurosurg* 10(5): 471-6.
- Rothenburger, M., R. Soeparwata, M. C. Deng, C. Schmid, E. Berendes, T. D. Tjan, M. J. Wilhelm, M. Erren, D. Bocker and H. H. Scheld (2001). "Prediction of clinical outcome after cardiac surgery: the role of cytokines, endotoxin, and anti-endotoxin core antibodies." *Shock* 16 Suppl 1: 44-50.
- Rothenhausler, H. B., B. Grieser, G. Nollert, B. Reichart, G. Schelling and H. P. Kapfhammer (2005). "Psychiatric and psychosocial outcome of cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: a prospective 12-month follow-up study." *Gen Hosp Psychiatry* 27(1): 18-28.
- Rymaszewska, J., A. Kiejna and T. Hadrys (2003). "Depression and anxiety in coronary artery bypass grafting patients." *Eur Psychiatry* 18(4): 155-60.
- Savageau, J. A., B. A. Stanton, C. D. Jenkins and M. D. Klein (1982). "Neuropsychological dysfunction following elective cardiac operation. I. Early assessment." *J Thorac Cardiovasc Surg* 84(4): 585-94.
- Schaefer, K., D. von Herrath, A. Hensel and H. G. Grigoleit (1977). "[Investigations on the pharmacokinetics of pentoxifylline in chronic renal failure (authors transl)]." *Med Klin* 72(6): 204-6.
- Schneider, R., H. Schmid-Schonbein and H. Kiesewetter (1983). "The rheological efficiency of parenteral pentoxifylline (Trental) in patients with ischemic brain lesions. Preliminary results." *Eur Neurol* 22 Suppl 1: 98-104.
- Schoerhuber, W., H. Kittler, F. Sterz, W. Behringer, M. Holzer, M. Frossard, S. Spitzauer and A. N. Laggner (1999). "Time course of serum neuron-specific enolase. A predictor of neurological outcome in patients resuscitated from cardiac arrest." *Stroke* 30(8): 1598-603.
- Schonharting, M., P. Musikic and R. Muller (1988). "The haemorheological and antithrombotic potential of pentoxifylline ('Trental'): a review." *Pharmatherapeutica* 5(3): 159-69.
- Smith, P. L. (1995). "Cerebral dysfunction after cardiac surgery: closing address." *Ann Thorac Surg* 59(5): 1359-62.
- Smith, P. L. (1996). "The systemic inflammatory response to cardiopulmonary bypass and the brain." *Perfusion* 11(3): 196-9.
- Smith, R. V., E. S. Waller, J. T. Doluisio, M. T. Bauza, S. K. Puri, I. Ho and H. B. Lassman (1986). "Pharmacokinetics of orally administered pentoxifylline in humans." *J Pharm Sci* 75(1): 47-52.

- Suksompong, S., U. Prakanratana, S. Chumpathong, S. Sriyoschati and S. Pornvilawan (2002). "Neuropsychological alterations after coronary artery bypass graft surgery." *J Med Assoc Thai* 85 Suppl 3: S910-6.
- Sullivan, G. W., H. T. Carper, W. J. Novick, Jr. and G. L. Mandell (1988). "Inhibition of the inflammatory action of interleukin-1 and tumor necrosis factor (alpha) on neutrophil function by pentoxifylline." *Infect Immun* 56(7): 1722-9.
- Taggart, D. P., S. M. Browne, P. W. Halligan and D. T. Wade (1999). "Is cardiopulmonary bypass still the cause of cognitive dysfunction after cardiac operations?" *J Thorac Cardiovasc Surg* 118(3): 414-20; discussion 420-1.
- Taggart, D. P. and S. Westaby (2001). "Neurological and cognitive disorders after coronary artery bypass grafting." *Curr Opin Cardiol* 16(5): 271-6.
- Taylor, K. M. (1998). "Brain damage during cardiopulmonary bypass." *Ann Thorac Surg* 65(4 Suppl): S20-6; discussion S27-8.
- Teicher, B. A., S. A. Holden, T. S. Herman, R. Epelbaum, A. B. Pardee and B. Dezube (1991). "Efficacy of pentoxifylline as a modulator of alkylating agent activity in vitro and in vivo." *Anticancer Res* 11(4): 1555-60.
- Thiel, M. and H. J. Bardenheuer (1994). "[Drug therapy of sepsis. An indication for pentoxifylline?]." *Anaesthesist* 43(4): 249-56.
- Tripp, H. F., J. A. Obney, D. L. Febinger, P. G. Lisagor and D. J. Cohen (2002). "Differences in length of stay between coronary bypass and valve procedures." *Mil Med* 167(2): 109-12.
- Tsang, G. M., S. Allen, D. Pagano, C. Wong, T. R. Graham and R. S. Bonser (1996). "Pentoxifylline preloading reduces endothelial injury and permeability in cardiopulmonary bypass." *Asaio J* 42(5): M429-34.
- Ueda, N., T. Muteki, M. Tajiri, F. Tayama, Y. Tsutsumi, H. Watanabe, K. Sakanashi and K. Yoshitake (1979). "Clinical evaluation of the effect of pentoxifylline on circulatory behavior of the brain." *Kurume Med J* 26(4): 331-4.
- Ustunsoy, H., M. C. Sivrikoz, K. Bakir, Senkaya, B. Erbagci, R. Ucak and F. Nurozler (2002). "The inhibition of pro-inflammatory cytokines with pentoxifylline in the cardiopulmonary bypass lung." *Respir Med* 96(4): 275-9.
- Utriyaprasit, K. and S. Moore (2005). "Recovery Symptoms and Mood States in Thai CABG patients." *J Transcult Nurs* 16(2): 97-106.
- van Dijk, D., A. M. Keizer, J. C. Diephuis, C. Durand, L. J. Vos and R. Hijman (2000). "Neurocognitive dysfunction after coronary artery bypass surgery: a systematic review." *J Thorac Cardiovasc Surg* 120(4): 632-9.

- Van Riezen, P. H. and M. Segall (1988). Comparative evaluation of rating scales for clinical psychopharmacology. Amsterdam, Elsevier.
- Walzer, T., M. Herrmann and C. W. Wallesch (1997). "Neuropsychological disorders after coronary bypass surgery." J Neurol Neurosurg Psychiatry 62(6): 644-8.
- Wan, S., J. L. LeClerc and J. L. Vincent (1997). "Inflammatory response to cardiopulmonary bypass: mechanisms involved and possible therapeutic strategies." Chest 112(3): 676-92.
- Ward, A. and S. P. Clissold (1987). "Pentoxifylline. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and its therapeutic efficacy." Drugs 34(1): 50-97.
- Westaby, S. (1987). "Organ dysfunction after cardiopulmonary bypass. A systemic inflammatory reaction initiated by the extracorporeal circuit." Intensive Care Med 13(2): 89-95.
- Westaby, S., K. Saatvedt, S. White, T. Katsumata, W. van Oeveren and P. W. Halligan (2001). "Is there a relationship between cognitive dysfunction and systemic inflammatory response after cardiopulmonary bypass?" Ann Thorac Surg 71(2): 667-72.
- Wimmer-Greinecker, G., G. Matheis, M. Brieden, M. Dietrich, G. Oremek, K. Westphal, B. R. Winkelmann and A. Moritz (1998). "Neuropsychological changes after cardiopulmonary bypass for coronary artery bypass grafting." Thorac Cardiovasc Surg 46(4): 207-12.
- Wunderlich, M. T., A. D. Ebert, T. Kratz, M. Goertler, S. Jost and M. Herrmann (1999). "Early neurobehavioral outcome after stroke is related to release of neurobiochemical markers of brain damage." Stroke 30(6): 1190-5.

7. Anhang

HZV

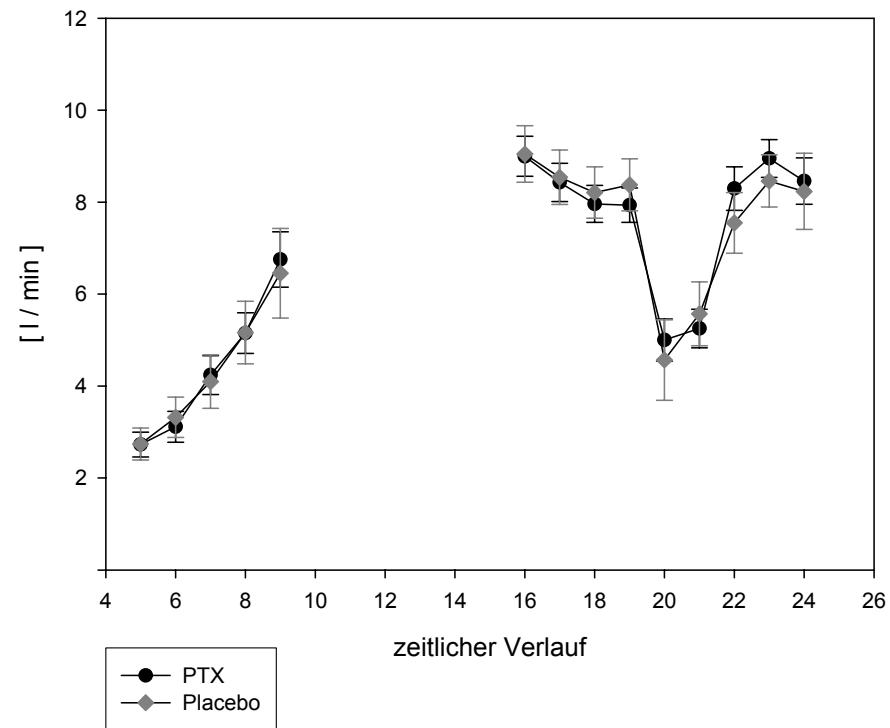


Abbildung (12) Herz-Zeit-Volumen

EDVI

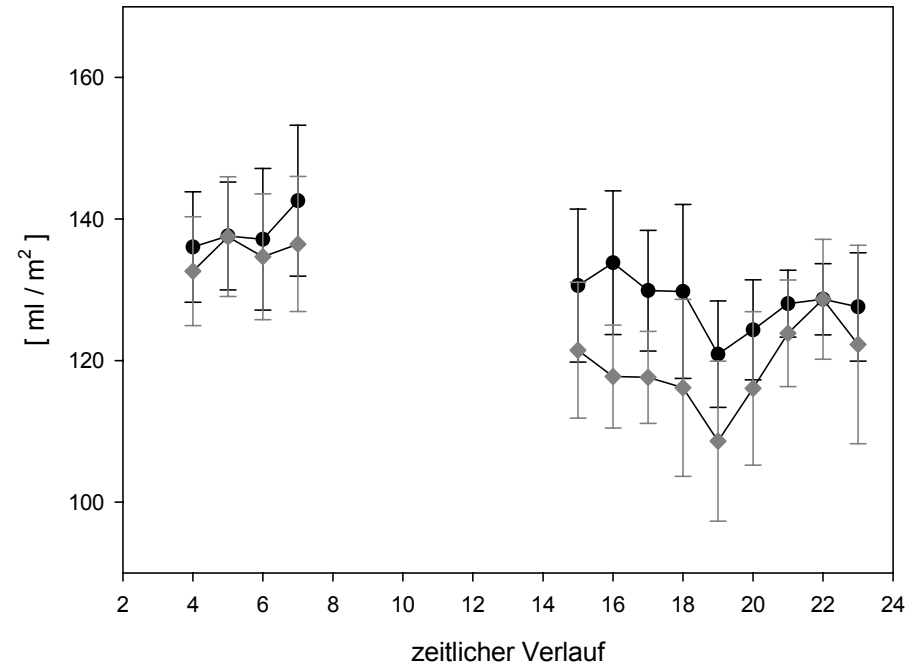


Abbildung (13) Enddiastolischer Volumenindex

Hkt

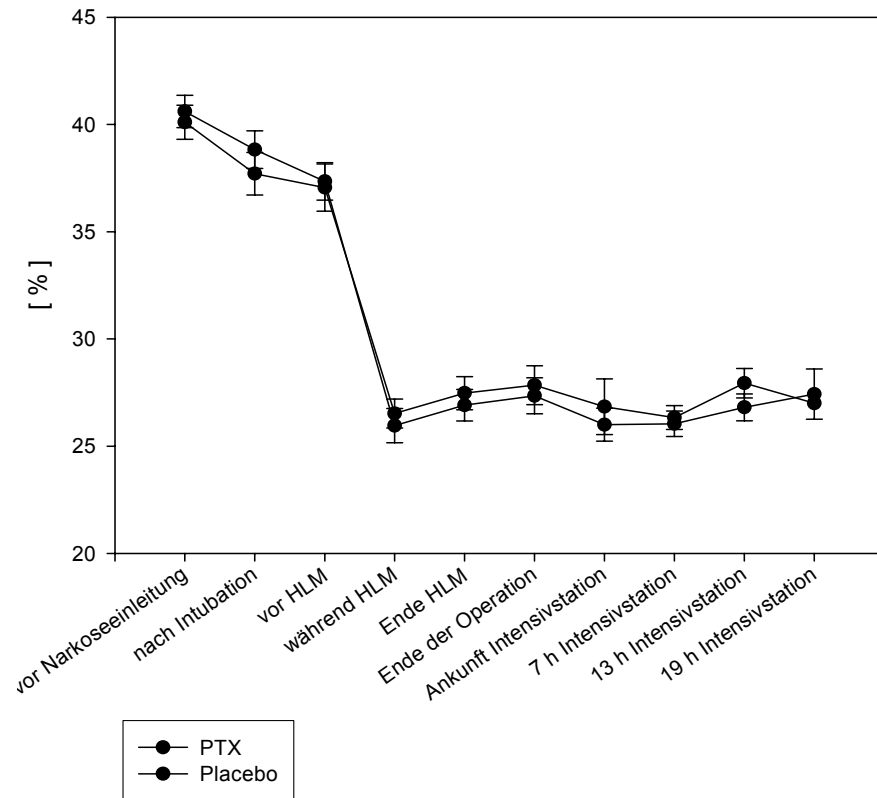


Abbildung (14) Hämatokrit

Tabelle (8) Volumengabe intra- und postoperativ

Infusion	GRUPPE	N	Mittelwert	Standard-abweichung	p-Wert
Ringerlösung intraoperativ	Placebo	23	1369,5652	405,00817	0,311
	PTX	18	1527,7778	580,87718	
Gelafundin / Haes 10 % intraoperativ	Placebo	24	1354,1667	580,08932	0,257
	PTX	19	1144,7368	608,48052	
Ringerlösung postoperativ	Placebo	23	913,0435	56,84387	0,685
	PTX	19	905,2632	66,44701	
Gelafundin / Haes 10 % postoperativ	Placebo	24	1906,2500	1039,47233	0,451
	PTX	19	2118,4211	703,99860	

INITIALEN (NAME)	NUMMER	DATUM	NAI ZAHLEN-VERBINDUNGS-TEST G
------------------	--------	-------	---

19	20	17	16	12	10
21	18	15	13	9	11
22	23	1	14	7	8
27	25	24	2	3	6
26	28	29	30	4	5

ANFANG

© 1997 by Hogrefe-Verlag GmbH & Co. KG, Göttingen
 Nachdruck und jegliche Art der Vervielfältigung verboten

Nürnberger-Alters-Inventar NAI
 Zahlen-Verbindungs-Test G

ZVT T1-A

INITIALEN (NAME)	NUMMER	DATUM	NAI ZAHLEN-VERBINDUNGS-TEST G
------------------	--------	-------	---

5	4	30	29	28	26
6	3	2	24	25	27
8	7	14	1	23	22
11	9	13	15	18	21
10	12	16	17	20	19

ANFANG

© 1997 by Hogrefe-Verlag GmbH & Co. KG, Göttingen
 Nachdruck und jegliche Art der Vervielfältigung verboten

Nürnberger-Alters-Inventar NAI
 Zahlen-Verbindungs-Test G

ZVT T2-A

Abb (15) ZVT – Bearbeitungsbögen

Name: _____ Vorname: _____ Geschlecht: _____

Alter: _____ Datum: _____ Uhrzeit: _____

BSKE 21 KI (ak-7s-21i-11k)

Beschreiben Sie anhand der folgenden Begriffe, wie Sie sich **augenblicklich** fühlen. Entscheiden Sie bei jedem Begriff, in welchem Ausmaß er Ihrem **augenblicklichen** Befinden entspricht.

Kreuzen Sie diejenige Zahl an, die für Sie zutrifft.

1. Gefühl der inneren Erregtheit (z.B. erregt, aufgeregt)

0	1	2	3	4	5	6
gar nicht	sehr schwach	schwach	etwas	ziemlich	stark	sehr stark

2. Gefühl der Energielosigkeit (z.B. energielos, lahm)

0	1	2	3	4	5	6
gar nicht	sehr schwach	schwach	etwas	ziemlich	stark	sehr stark

3. Gefühl der Ängstlichkeit (z.B. ängstlich, angsterfüllt)

0	1	2	3	4	5	6
gar nicht	sehr schwach	schwach	etwas	ziemlich	stark	sehr stark

4. Gefühl der Aggressivität (z.B. aggressiv, angriffslustig)

0	1	2	3	4	5	6
gar nicht	sehr schwach	schwach	etwas	ziemlich	stark	sehr stark

5. Gefühl der Aktivität (z.B. aktiv, tatkräftig)

0	1	2	3	4	5	6
gar nicht	sehr schwach	schwach	etwas	ziemlich	stark	sehr stark

6. Gefühl der Freude (z.B. freudig, fröhlich)

0	1	2	3	4	5	6
gar nicht	sehr schwach	schwach	etwas	ziemlich	stark	sehr stark

7. Gefühl des inneren Ruhigseins (z.B. innerlich ruhig, innerlich ausgeglichen)

0	1	2	3	4	5	6
gar nicht	sehr schwach	schwach	etwas	ziemlich	stark	sehr stark

8. Gefühl der Mißstimmung (z.B. mißgestimmt, mißgelaunt)

0	1	2	3	4	5	6
gar nicht	sehr schwach	schwach	etwas	ziemlich	stark	sehr stark

9. Gefühl der Wachheit (z.B. wachsam, aufmerksam)

0	1	2	3	4	5	6
gar nicht	sehr schwach	schwach	etwas	ziemlich	stark	sehr stark

10. Gefühl der Mutlosigkeit (z.B. mutlos, pessimistisch)

0	1	2	3	4	5	6
gar nicht	sehr schwach	schwach	etwas	ziemlich	stark	sehr stark

11. Gefühl der Selbstsicherheit (z.B. selbstsicher, selbstzufrieden)

0	1	2	3	4	5	6
gar nicht	sehr schwach	schwach	etwas	ziemlich	stark	sehr stark

12. Gefühl der inneren Spannung (z.B. innerlich gespannt, innerlich angespannt)

0	1	2	3	4	5	6
gar nicht	sehr schwach	schwach	etwas	ziemlich	stark	sehr stark

13. Gefühl der Zuversicht (z.B. zuversichtlich, optimistisch)

0	1	2	3	4	5	6
gar nicht	sehr schwach	schwach	etwas	ziemlich	stark	sehr stark

14. Gefühl des Ärgers (z.B. ärgerlich, gereizt)

0	1	2	3	4	5	6
gar nicht	sehr schwach	schwach	etwas	ziemlich	stark	sehr stark

15. Gefühl der Müdigkeit (z.B. müde, schläfrig)

0	1	2	3	4	5	6
gar nicht	sehr schwach	schwach	etwas	ziemlich	stark	sehr stark

16. Gefühl der gehobenen Stimmung (z.B. gutgelaunt, heiter)

0	1	2	3	4	5	6
gar nicht	sehr schwach	schwach	etwas	ziemlich	stark	sehr stark

17. Gefühl der Besorgtheit (z.B. besorgt, beunruhigt)

0	1	2	3	4	5	6
gar nicht	sehr schwach	schwach	etwas	ziemlich	stark	sehr stark

18. Gefühl der Übellaunigkeit (z.B. übellaunig, schlecht gelaunt)

0	1	2	3	4	5	6
gar nicht	sehr schwach	schwach	etwas	ziemlich	stark	sehr stark

19. Gefühl der inneren Entspannung (z.B. entspannt, gelöst)

0	1	2	3	4	5	6
gar nicht	sehr schwach	schwach	etwas	ziemlich	stark	sehr stark

20. Gefühl der Traurigkeit (z.B. traurig, betrübt)

0	1	2	3	4	5	6
gar nicht	sehr schwach	schwach	etwas	ziemlich	stark	sehr stark

21. Gefühl des körperlichen Unwohlseins (z.B. körperlich unwohl, übel)

0	1	2	3	4	5	6
gar nicht	sehr schwach	schwach	etwas	ziemlich	stark	sehr stark

Abb (16) BSKE(EWL) - Bearbeitungsbögen

Patientenaufklärung

über die Teilnahme an der Studie zu Untersuchung des Einflusses der intravenösen Verabreichung von PTX in der Kardioanästhesie

Sehr geehrter Patient,
wir bitten Sie um die Mitarbeit bei einer Untersuchung, die sich mit dem Einfluß des Medikamentes PTX auf verschiedene Organfunktionen während und nach der Operation am Herzen befaßt.
PTX ist ein Medikament, welches seit vielen Jahren im Handel ist und in der Hauptsache zur Durchblutungsförderung bei peripherer arterieller Verschußkrankheit eingesetzt wird. Auch im intensivstationären Bereich wurde dieses Medikament in zahlreichen Studien zum Teil in einer sehr hohen Dosierung eingesetzt. Hier wurden keinerlei für den Patienten nachteilige Nebenwirkungen beschrieben.
Wir möchten dieses Medikament bei herzchirurgischen Operationen vor dem Einsatz der Herz-Lungen-Maschine applizieren und erwarten dadurch eine verbesserte Abwehrreaktion des menschlichen Organismus.
Durch verbesserte Fließeigenschaften des Blutes wird eine bessere Versorgung des menschlichen Organismus mit Sauerstoff erwartet.
Um den Effekt dieses Medikamentes genau untersuchen zu können, sind Blutentnahmen (insgesamt 20ml Blut) erforderlich. Außerdem ist die Untersuchung des Bronchialsekretes in zeitlich definierten Intervallen notwendig. Da während der Operation zur Freihaltung der Atemwege routinemäßig Schleim aus der Lunge abgesaugt und verworfen wird, würden wir diesen für die Untersuchung der Lungenfunktion asservieren.
Damit diese Untersuchung zu aussagekräftigen Ergebnissen führt, hoffen wir auf die Teilnahme von möglichst vielen Patienten und Patientinnen. Dadurch entsteht eine größere Anzahl von Daten, die gespeichert und ausgewertet werden müssen. Wir versichern Ihnen in diesem Zusammenhang, daß die Speicherung Ihrer Angaben nur zu wissenschaftlichen Zwecken erfolgt.
Nach der schriftlichen Einverständniserklärung können Sie die Teilnahme an der Studie jederzeit ohne Angabe von Gründen abbrechen, ohne daß irgendwelche persönlichen Nachteile für Sie entstehen.
Für Ihre Mühe und Mitarbeit bedanken wir uns schon jetzt.
Hiermit bestätige ich, dass mir der Aufklärungsbogen ausgehändigt worden ist und ich den Inhalt gelesen und verstanden habe. Ich konnte alle mich interessierenden Fragen stellen.

Unterschrift Arzt/Ärztin.....Unterschrift Patient /Patientin:.....

Einverständniserklärung

über die Teilnahme an der Studie zu Untersuchung des Einflusses der intravenösen Verabreichung von PTX in der Kardioanästhesie

Mir wurde heute der Inhalt der Studie der Klinik für Anaesthesiologie über die Anwendung des Medikamentes "PTX" während der Herzoperation erklärt. Ich erkläre mich heimit einverstanden, an dieser Untersuchung teilzunehmen.

Ich bin damit einverstanden, daß Pentoxifyllin während der Narkose appliziert wird und daß Blutentnahmen sowie die Asservierung von Bronchialsekret zu Analyse Zwecken durchgeführt werden. Ich wurde darüber informiert, daß ich jederzeit vor Beginn der Narkose die Teilnahme an der Studie ohne Angaben beenden kann. Es bestehen keine weiteren Fragen. Meine persönlichen Daten werden vertraulich behandelt und nur zu wissenschaftlichen Zwecken genutzt.

Im Falle einer Schädigung haftet das Klinikum der MUL nach den allgemeinen Haftungsgrundsätzen des Universitätsklinikums.

Unterschrift Arzt/Ärztin.....Unterschrift Patient /Patientin:.....

Abbildung (17) Patientenaufklärung und Einverständniserklärung

8. Publikation

Der Einfluss von Pentoxifyllin auf kognitive Dysfunktion und Befindlichkeit nach offener Koronarrevaskularisation unter Einsatz der Herz-Lungen-Maschine

Ludger Bahlmann¹, Christian Weber¹, Gerhard Heinrichs¹, Matthias Heringlake¹, Michael Hüppe¹, Dirk Hartwig², Stephan Klaus¹

1. Klinik für Anästhesiologie
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck
(Direktor: Univ.-Prof. Dr. Peter Schmucker)
Ratzeburger Allee 160, 23538 Lübeck

2. Institut für Immunologie und Transfusionsmedizin
(Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Kirchner)
Ratzeburger Allee 160, 23538 Lübeck

Korrespondenzadresse:

PD Dr. med. Ludger Bahlmann
Klinik für Anästhesiologie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck
Ratzeburger Allee 160, 23538 Lübeck

L.Bahlmann@t-online.de

Abstract

In a prospective, randomized Placebo-controlled double blind study with 43 masculine patients ($n_{\text{Placebo}} = 24$; $n_{\text{PTX}} = 19$) we examined the influence of Pentoxifylline (PTX) on the cognitive dysfunction and mood state after open coronary revascularisation under use of a heart-lung-machine (HLM).

Intra-operatively, before cardiopulmonary bypass, we applicated the test substance (5 mg/kg of PTX vs. NaCl 0.9%). At three moments of measurement (preoperatively, 48 h and 96 h after surgery), we determined the cognitive performance based on a standard German test of attention ("Zahlen-Verbindungs-Test", ZVT), and the actual mood state based on multidimensional self-report inventory [BSKE (EWL)]. The concentration of the neuron-specific enolase (NSE), a marker protein for brain damage, was measured at five different instances.

48 h after surgery, the PTX group needed significantly less time for taking the ZVT than the control group (control group: 41.9 ± 20.1 s; PTX-group: 30.9 ± 4.5 s; $p < 0,05$). At this moment of measurement, we also measured the analysis of the mood state for the sub test levels "depression" ($p = 0,019$) and „anxiety" ($p = 0,0001$) significant, and for the sub test level „apathy" ($p = 0,075$) and „physical discomfort" ($p = 0,066$) tendencionaly significant ($p < 0,1$) group differences with better values for the PTX-group.

Even after considering the mood state variables „depressed mood" and „anxiety" as covariables, the group differences in the ZVT remained significant ($p = 0,029$). Regarding the NSE-concentrations, no differences at all appeared between the groups.

We conclude, that the extent of the regularly appearing cognitive dysfunctions and mood disorders after coronary bypass-operations can be reduced by the application of PTX.

Schlüsselwörter:

Beindlichkeit, kognitive Dysfunktion, Pentoxifyllin, kardiopulmonaler Bypass

Einleitung

Eine häufig zu beobachtende Komplikation nach aortocoronarvenösen Bypass-Operationen ist die kurz- bis mittelfristige Verringerung der kognitiven Leistungsfähigkeit. Die in der Literatur beschriebene Inzidenz schwankt, abhängig von untersuchter kognitiver Domäne zwischen 20 und 80 % (Savageau, Stanton et al. 1982; Suksompong, Prakanratana et al. 2002). Das größte Ausmaß der kognitiven Dysfunktion kann im Zeitraum zwischen dem zweiten und vierten postoperativen Tag beobachtet werden. Eine deutliche Besserung der Symptomatik stellt sich oft erst nach Ablauf der ersten Woche ein (Walzer, Herrmann et al. 1997), wobei das präoperative kognitive Leistungsniveau meistens nicht erreicht wird (McKhann, Goldsborough et al. 1997). Neben der kognitiven Dysfunktion treten bei einem Großteil der Patienten zusätzlich emotionale Schwankungen auf (Andrew, Baker et al. 2000). Insbesondere die Gefühle Ängstlichkeit und Deprimiertheit haben klinisch eine außerordentlich große Relevanz. Es konnte festgestellt werden, daß ein Zusammenhang zwischen deren Ausmaß und der postoperativen Entwicklung neurokognitiver Defizite besteht (Andrew, Baker et al. 2000). Klinisch kann es begleitend zu Funktionseinschränkungen diverser Organe, wie etwa Lunge, Herz, Zentrales Nervensystem (ZNS), Niere sowie des Gastrointestinaltraktes kommen (Asimakopoulos 2001).

Die Ätiologie postoperativer kognitiver Dysfunktionen ist bis heute nicht endgültig geklärt. In der Literatur werden zwei Faktoren als ursächlich beschrieben: Zum einen das während und nach Bypass-Operationen regelmäßig auftretende systemische Inflammationssyndrom (SIRS), und zum anderen die Entstehung zerebraler Mikroembolisationen (Smith 1996; Taggart and Westaby 2001). Das SIRS ist das Ergebnis einer Inflammationskaskade, die einerseits durch das Operationstrauma selbst (Taggart, Browne et al. 1999), und andererseits durch die Verwendung der HLM ausgelöst wird (Patel, Deodhar et al. 2002). Zerebrale Mikroembolisationen werden im Rahmen des kardiopulmonalen Bypasses hauptsächlich durch die Kanülierung zentraler Arterien verursacht (Borger and Feindel 2002). Fearn et al. konnten mittels transkranieller Doppleruntersuchung bei fast 60 % der Patienten, die sich einer Bypass-Operation unter Verwendung der HLM unterzogen, mehr als 200 Emboli in einer mittleren Hirnarterie darstellen (Fearn, Pole et al. 2001).

Erfolgversprechende Versuche, die das Ausmaß des SIRS, und damit unter anderem die kognitive Dysfunktion zu verringern, wurden mit dem Proteinaseninhibitor Aprotinin durchgeführt (Asimakopoulos 2001). Ein dem Aprotinin ähnliches Wirkspektrum besitzt der in dieser Studie verwendete Wirkstoff Pentoxifyllin (PTX), der wegen seiner

durchblutungsfördernden Eigenschaften seit Jahren zur Therapie peripherer Mikrozirkulationsstörungen sowie zerebraler Minderperfusion Verwendung findet (Passero, Nardini et al. 1981; Gey, Lesho et al. 2004). Zusätzlich besitzt PTX ein breites antiinflammatorisches Potential: Es führt neben Verminderung der Konzentration von IL1, IL6, IL8, TNF-alpha zu einer Degranulationshemmung neutrophiler Granulocyten (Neuner, Klosner et al. 1994). Die antiinflammatorische Wirkkomponente konnte auch bei herzchirurgischen Patienten bestätigt werden: hier führte die Applikation von PTX zur Verminderung des HLM-assoziierten Anstiegs proinflammatorischer Mediatoren wie IL6 und TNF-alpha (Cagli, Ulas et al. 2005). Ebenfalls konnten nach Applikation von PTX bei herzchirurgischen Patienten hämorheologische Verbesserungen beobachtet werden (Koul, Nordhas et al. 1984; Angelides and Minas 1999). Studien über den Einfluss von PTX auf zerebrale Mikroembolisationen liegen derzeit nicht vor.

Anhand der oben beschriebenen antiinflammatorischen und hämorheologischen Eigenschaften von PTX ist zu vermuten, daß es sich hierbei um ein Präparat handelt, welches erfolgreich zur Reduktion des Ausmaßes der kognitiven Dysfunktion nach Bypass-Operationen eingesetzt werden kann. Gegenstand dieser Untersuchung war es, zu untersuchen, ob Pentoxifyllin einen positiven Einfluss auf kognitive Dysfunktionen sowie auf die postoperative Befindlichkeit hat.

Für die vorliegende Arbeit wurden daher folgende Hypothesen aufgestellt:

- PTX hat einen positiven Einfluss auf die subjektive Befindlichkeit der Patienten
- PTX führt zu einer Verminderung des neuronalen Schadens
- PTX hat einen positiven Einfluss auf die kognitive Leistungsgeschwindigkeit nach aortocoronarer Revasuklarisation unter Einsatz der HLM

Methodik

Patientengut

Nach positivem Votum der örtlichen Ethikkommission gingen die Daten von 43 Patienten in diese Studie ein, die sich randomisiert auf zwei Gruppen (Verum- vs Placebogruppe) aufteilten. Ausschlusskriterien für die Teilnahme an der Untersuchung waren weibliches Geschlecht, akuter oder zurückliegender Herzinfarkt, vorangegangene Herzoperationen, chronische Lungenerkrankungen, Leber- oder Niereninsuffizienz,

Blutgerinnungsstörungen, Diabetes mellitus, die Einnahme von antiinflammatorisch oder durchblutungsfördernden Medikamenten, ein Krampfleiden sowie akute und chronische zerebrale Durchblutungsstörungen. Weiterhin führten ungenügende Kenntnisse der deutschen Sprache zum Ausschluss an der Studie, so daß eine ordnungsgemäße Bearbeitung der psychometrischen Tests sichergestellt werden konnte.

Prämedikation, Anästhesie, und Kardiopulmonaler Bypass

Die Patienten erhielten am Abend vor der Operation 20 mg Dikaliumclorazepat und ca. 30 Minuten (min) vor Beginn der Narkose 1 mg Flunitrazepam. Die Operation wurde bei allen Patienten in Allgemeinanästhesie durchgeführt. Die Narkoseeinleitung erfolgte intravenös mit dem Anästhetikum Etomidate und dem Opioid Sufentanyl (1 µg/kgKG) als Bolus gefolgt von einer kontinuierlichen intravenösen Applikation von Propofol (5-8mg/kg/h) und Sufentanyl (0,5-1µg/kg/h). Zur Muskelrelaxation wurde Pancuroniumbromid (0,1 mg/KgKG) verwendet. Neben dem allgemein üblichen hämodynamischen Monitoring (invasive arterielle Druckmessung, zentralvenöser Druck etc.) erhielten alle Patienten zur Erfassung kardialer Füllungsdrücke bzw. Auswurfleistungen einen Pulmonalkatheter (Vigilance; Edwards Lifescience, Baxter, Unterschleißheim). Die extrakorporale Zirkulation fand nach Blutkardioplegie nach dem Buckberg-Schema (Buckberg/Beyersdorf, Köhler Chemie, Alsbach, Deutschland) in moderater Perfusionshypothermie statt. Der Perfusionsfluss der HLM wurde mit $2,5 \text{ l} / \text{min} / \text{m}^2$ Körperoberfläche berechnet und ein nicht-pulsatiler Fluss ohne low-flow-Phasen mit einem mittleren Patienten-Radialis-Druck von 60 – 70 mmHg erzeugt. Die Liniendrucke, die in unserer Klinik ausschließlich zur aktuellen Überwachung der extrakorporalen Zirkulation herangezogen werden, wurden auf dem Protokoll der HLM nicht dokumentiert.

Studiendesign

Nach dem ersten Hautschnitt wurde die Testsubstanz als Bolusgabe infundiert. An 5 Messzeitpunkten (vor Narkoseeinleitung, 5 min nach TS-Gabe, 30 min nach HLM, 14 und 19 Stunden (h) nach intensivstationärer Aufnahme) wurden folgende hämodynamische Parameter erfasst: Herzfrequenz (HF), mittlerer arterieller Blutdruck (MAD), mittlerer Pulmonalarteriendruck (PAP) und Herzzeitvolumen (HZV).

Unter Berücksichtigung aktueller Literatur [24] hinsichtlich der größten zu erwartenden Konzentrationsänderungen entnahmen wir an 5 Messzeitpunkten arterielle Blutproben, welche zur Konzentrationsbestimmung der Neuronen-Spezifischen-Enolase (NSE) herangezogen wurden (vor Narkose-Einleitung, vor Testsubstanz-Gabe, 15 min nach HLM, 7 und 14 h nach intensivstationärer Aufnahme).

Befindlichkeitsskalierung (BSKE) und Zahlen-Verbindungs-Test (ZVT) wurden am Abend vor, sowie 48 und 96 h nach der Operation durchgeführt.

BSKE: Die BSKE(EWL) ist eine Kurzform der bekannten Eigenschaftswörterliste (EWL) nach Janke und Debus (Janke and Debus 1978) und ist als Messverfahren in der Anästhesiologie validiert (Huppe, Uhlig et al. 2000; Gerlach, Uhlig et al. 2002). Bei der BSKE(EWL) handelt es sich um ein mehrdimensionales psychometrisches Messinstrument. Die Patienten beschreiben auf 21 siebenstufigen Skalen (0 = gar nicht bis 6 = sehr stark) ihre aktuelle psychische Befindlichkeit, wobei die Skalen aus jeweils einem Substantiv und zwei zugeordneten Adjektiven bestehen. Das Verfahren berücksichtigt die Bereichsebene des positiven Befindens wie Entspannung, Gutgestimmtheit und leistungsbezogene Aktiviertheit, sowie Aspekte der negativen Bereichsebene wie etwa Erregtheit, Schlechtgestimmtheit, Ärger, Aggression und Ängstlichkeit, zusätzlich werden körperliche Aspekte der Befindlichkeit abgefragt.

ZVT: Der Test beinhaltet die Aufgabe pro Testbogen 30 Zahlen möglichst rasch und in korrekter Reihenfolge mit einem Stift zu verbinden – ausgewertet wird die Bearbeitungszeit. Der aus dem Trail-Making-Test nach Reitan (Reitan 1956) hervorgegangene ZVT „ZVT-G“ misst die Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit und eignet sich zur Quantifizierung kognitiver Tempoleistungen, die eine Grunddimension kognitiver Leistungen darstellen. Der verwendete Zahlen-Verbindungs-Test ZVT-G ist im besonderen Maße zur Erfassung therapeutisch induzierter Veränderungen geeignet (Oswald, Matejcek et al. 1982).

NSE: Als sensitives Markerprotein für neuronalen Schaden nach Bypass-Operationen (Rasmussen, Christiansen et al. 2002) bestimmten wir die Konzentration der Neuronen-Spezifischen-Enolase (NSE).

Die im Ergebnis-Teil dargestellten NSE-Konzentrationen wurden im Anschluss an die Messung mit folgender Formel an den zum Zeitpunkt der Blutentnahme ermittelten Hämatokrit angepasst: $(\text{Hormon}_{\text{Tx}} * (100 - \text{Hkt}_{\text{Tx}})) / (100 - \text{Hkt}_{\text{T1}})$.

Statistische Analyse:

Biometrische Daten, Operationsdauer, extrakorporale Zirkulation, intensiv-medizinische Behandlungszeit, Nachbeatmungszeit, Kreislaufparameter und NSE: Die Auswertung für diese Parameter erfolgte jeweils durch Gruppenvergleiche via t-Test für unabhängige Stichproben.

Normalstationäre Behandlungszeit:

Für die statistische Bearbeitung der Dauer des stationären Aufenthaltes im Anschluss an die Intensivstation bis zur Verlegung in eine Rehabilitationsklinik wurden die Patienten in die zwei Gruppen „kurzer Aufenthalt“ (≤ 3 Tage) vs. „langer Aufenthalt“ (> 3 Tage) eingeteilt. Kriterium hierfür war der Median. Für die Analyse wurde der Chi-Quadrat-Test angewendet.

BSKE und ZVT:

Für die Skalen der BSKE und für den ZVT wurden Kovarianzanalysen mit Messwiederholung für die Messzeitpunkt 2 und 3 und der Ausgangslage als Kovariable berechnet. Ergänzend wurden univariate Varianzanalysen für jeden einzelnen Messzeitpunkt durchgeführt; hierfür werden angepasste Mittelwerte und Vertrauensintervalle mitgeteilt.

Die Ergebnisse wurden ab einer Überzufälligkeit von $p \leq 0,05$ als signifikant gewertet. Die Datenanalyse erfolgte mit dem Statistikprogramm SPSS 11.5 für Windows.

Ergebnisse

Hinsichtlich sowohl biometrischer Daten (Alter, Größe Gewicht der Patienten), als auch Verlaufsparemeter (OP-Dauer, HLM-Dauer, ICU-Dauer, Nachbeatmungszeit, substituierte Erythrocytenkonzentrate) und Zahl der peripheren Anastomosen (Tablle 3) konnten wir keine signifikanten Gruppenunterschiede messen (Tabelle 2).

Hämodynamik: Es konnten zu keinem Messzeitpunkt signifikante hämodynamische Gruppenunterschiede gemessen werden (Tabelle 1).

BSKE: Anhand der auf Selbstbeurteilung basierenden Befindlichkeitsanalyse konnte festgestellt werden, daß sich die Patienten der PTX-Gruppe 48 h nach der Operation signifikant weniger als depressiv ($p=0,019$) und ängstlich ($p=0,0001$) beschrieben. 96 h nach der Operation waren keine Gruppenunterschiede mehr erkennbar (Tabelle 4).

ZVT: Gegenüber der gemeinsamen Ausgangslage ($25,7 \pm 8,3$ sec) kam es postoperativ in beiden Gruppen zu einer Verschlechterung. Die Werte der Placebo-Gruppe lagen dabei deutlich auf einem höheren Niveau; 48 h nach der Operation war die Bearbeitungsdauer in der Placebo-Gruppe signifikant länger als in der PTX-Gruppe. Zusätzlich fiel auf, daß die Standardabweichung in der PTX-Gruppe an beiden postoperativen Messzeitpunkten deutlich geringer war (Abb. 1, Tabelle 4). Wurden ergänzend in die Analyse für den Messzeitpunkt 2 die Befindlichkeitsangabe zu Angst und Deprimiertheit als Kovariablen berücksichtigt, blieb der Gruppenunterschied signifikant ($p=0,029$).

NSE: In Abb. 2 ist zu ersehen, daß die NSE kurz nach Beginn der extraoralen Zirkulation ihre höchste Konzentration erreichte. An einem Konzentrationsabfall innerhalb der ersten 7 h auf der ICU schloss sich ein weiterer Anstieg der Werte an. Insgesamt ist, ohne an einem Messzeitpunkt Gruppenunterschiede messen zu können, eine steigende Tendenz ersichtlich.

Dauer der stationären Behandlung: Gruppe 1 (≤ 3 Tage) setzte sich aus 9 Patienten der Kontrollgruppe und 12 Patienten der PTX-Gruppe zusammen; Gruppe 2 (> 3 Tage) setzte sich aus 15 Patienten der Kontrollgruppe und 7 Patienten der PTX-Gruppe zusammen. Es wurden verhältnismäßig mehr Patienten der Pentoxifyllin-Gruppe in Gruppe 1 behandelt, ohne daß wir hierbei einen signifikanten Unterschied messen konnten ($p=0,086$).

Diskussion

In der vorliegenden Studie konnte gezeigt werden, daß die Substitution von 5 mg / kg KG Pentoxifyllin vor Beginn der extrakorporalen Zirkulation einen positiven Effekt sowohl auf die postoperative kognitive Leistungsfähigkeit, als auch auf die emotionale Befindlichkeit (niedrigere Ausprägungsrate der postoperativen Ängstlichkeit ($p=0,0001$) und Depression ($p=0,019$)) hat. Diese Dosierung wurde gewählt, weil die antiinflammatorische Wirkung PTXs bei kardiochirurgischen Patienten nach Bolusgabe (500 mg) (Ustunsoy, Sivriköz et al. 2002) und nicht nach dem zur Therapie von Gefäßerkrankungen üblichem Dosierungsschema

von 1 ml / kg / h (Butler, Baigrie et al. 1993; Kleinschmidt, Wanner et al. 1998) belegt werden konnte.

Im Zahlen-Verbindungs-Test kam es im Anschluss an die Operation in beiden Gruppen erwartungsgemäß zu einer Zunahme der benötigten Bearbeitungszeit der Testbögen (Tabelle 4, Abb. 1), auffallend waren zum einen die in der PTX-Gruppe 48 Stunden nach der Operation (T2) im Vergleich zur Kontroll-Gruppe signifikant niedrigere Bearbeitungszeit der Testbögen ($p=0,018$) und zum anderen die im Vergleich zur Kontrollgruppe an beiden postoperativen Messzeitpunkten deutlich geringere Standardabweichung in der PTX-Gruppe. Der positive Effekt PTXs macht sich nicht ausschliesslich in der kürzeren Durchschnittsbearbeitungszeit des ZVT, sondern auch in einer augenscheinlichen Homogenisierung der PTX-Gruppe bemerkbar. Es ist bekannt, daß Verbesserung der emotionalen Befindlichkeit einhergeht mit einer besseren kognitiven Leistungsfähigkeit (Murkin, Newman et al. 1995). In der vorliegenden Studie läßt sich der positive Effekt PTXs allerdings nicht ausschliesslich durch die gemessene Verbesserung der Befindlichkeit begründen, da er bei Berücksichtigung dieser Variablen als Kovariable erhalten bleibt ($p=0,029$).

Wir sehen den positiven Effekt der Substitution von PTX in der verbesserten zerebralen Mikrozirkulation begründet. Als hauptursächlich für die Entwicklung kognitiver Dysfunktionen gelten neben des SIRS (Wan, LeClerc et al. 1997) zerebrale Mikroembolisationen und daraus resultierend zerebrale Hypoxie (Borger and Feindel 2002). Studien konnten zeigen, daß unter Substitution von PTX die Konzentration proinflammatorischer Substanzen wie etwa IL6 oder TNF-alpha signifikant reduziert werden konnte (Cagli, Ulas et al. 2005) – ob hierdurch die SIRS-bedingte cerebrale Schädigung (Taylor 1998) vermindert werden kann, ist nicht eindeutig belegt. Es ist allerdings unstrittig, daß eine Verminderung des SIRS zu einer verbesserten kognitiven Leistungsfähigkeit führt (Asimakopoulos 2001). Studien konnten ausserdem zeigen, daß die Applikation des Wirkstoffs PTXs, der seit Jahren zur Therapie vaskulärer Erkrankungen eingesetzt wird (Gey, Lesho et al. 2004), zu einer verbesserten Leistung in einer Reihe von psychometrischen Testverfahren führt (Parnetti, Ciuffetti et al. 1986). Der Autor beschreibt die durch PTX reduzierte Blutviskosität als ursächlich für den Effekt PTXs.

Ob die in der vorliegenden Studie gemessene signifikant bessere Leistung in der kognitiven Leistungsprüfung auf eine Verbesserung der Hämorheologie oder Verminderung der HLM-assoziierten Inflammationsreaktion zurückzuführen ist, kann nicht abschließend geklärt werden, da keine Inflammationsparameter gemessen wurden.

Die in dieser Studie erzielten Ergebnisse über die Ausprägung postoperativer negativer Emotionen entsprechen denen voran gegangener Studien wie etwa der von Hallas et al., der zeigen konnte, daß sich postoperativ signifikant weniger Patienten als depressiv oder ängstlich beschrieben (Hallas, Thornton et al. 2003). Die im Rahmen der Befindlichkeitsanalyse dieser Studie in der PTX-Gruppe im Vergleich zur Kontroll-Gruppe gemessenen signifikant niedrigeren Werte für postoperative Ängstlichkeit und Depression sprechen für einen positiven Effekt PTXs, der sich zusätzlich im zeitlichen Verlauf der gemessenen Subtestebenen „leistungsbezogene Aktiviertheit“, Zuversicht / Selbstsicherheit“ und „Desaktiviertheit“ widerspiegelt.

Die Genese postoperativer emotionaler Schwankungen bei ACVB-Patienten wird als multifaktoriell beschrieben (Utriyaprasit and Moore 2005) und somatische Beschwerden als eine der Hauptursachen benannt. Es ist denkbar, daß PTX durch Einflussnahme auf das SIRS bei kardiochirurgischen Patienten (Boldt, Brosch et al. 2001) das körperliche Unwohlsein vermindert und es hierdurch neben einer Reduktion des Ausprägungsgrades negativer Emotionen wie Angst und Depression auch zu einer Verbesserung des somatischen Befindens kommt. Es ist bekannt, daß die Emotion „Angst“ unter anderem eine somatische Komponente aufweist (Janke 1986), insofern ist die Annahme einer Angstreduktion auch nach Verminderung des körperlichen Unwohlseins gerechtfertigt. Es werden in der Literatur keine Studien über den Einfluss PTXs auf emotionale Zustände beschrieben.

In einer Reihe von Studien ist aufgezeigt worden, daß die Konzentration des Markerproteins für neuronalen Schaden „NSE“ im zeitlichen Verlauf nach dem Start der HLM ansteigt - exemplarisch sei hier auf die Studie von Herrmann et al. hingewiesen (Herrmann, Ebert et al. 2000). Die an jedem Messzeitpunkt im zeitlichen Verlauf, mit vorübergehendem Maximum an T3 (15 min nach HLM), signifikant gegenüber der Ausgangslage höhere Konzentration der NSE spricht zwar für die Entwicklung einer neuronalen Schädigung - ein neuroprotektiver Wirk-mechanismus PTXs kann wegen fehlender Gruppenunterschiede allerdings weder belegt noch bestätigt werden. Wir sehen die fehlenden Gruppenunterschiede hauptsächlich in der Wahl unserer Messzeitpunkte begründet. In einer Studie wird berichtet, daß eine Korrelation zwischen „früher kognitiver Dysfunktion“ und der NSE-Konzentration zu dem Messzeitpunkt „36 Stunden nach der Operation“ bestehe (Rasmussen, Christiansen et al. 2002); unser „spätester“ Messzeitpunkt lag mit „14 h ICU“ nahezu einen Tag vor dem Messzeitpunkt dieser Vergleichsstudie. Es ist also möglich, daß etwaige Gruppenunterschiede bezüglich der NSE-Konzentration erst zu einem späteren Zeitpunkt messbar geworden wären. Aus organisatorischen Gründen war es uns nicht möglich, die Bestimmung der NSE an

denselben Messzeitpunkten durchzuführen, an denen auch die Messung der kognitiven Leistungsgeschwindigkeit und der subjektiven Befindlichkeit erfolgte.

In der Analyse der Dauer des sich an die Intensivstation anschließenden stationären Aufenthaltes in unserer Klinik konnten wir aufzeigen, daß sich die Gruppe 1 (Dauer des Aufenthaltes ≤ 3 Tage) aus verhältnismäßig mehr Patienten der PTX-Gruppe als der Kontroll-Gruppe zusammensetzte ($p=0,086$). Nach rechnerischem Ausschluss eines Patienten der PTX-Gruppe, der postoperativ einen Pleuraerguss entwickelte und deswegen länger stationär behandelt werden musste, wurde der Unterschied in der stationären Behandlungszeit mit $p=0,023$ signifikant messbar, und spiegelt einen weiteren positiven Effekt der Applikation PTXs wider.

Unsere Studie wurde an Patienten mit geringem Risikoprofil für die bevorstehende Operation durchgeführt. Wir erzielten damit innerhalb des Gesamtkollektives vergleichbare Daten und konnten außerdem die Ein- und Ausschlusskriterien einhalten, die zur Durchführung der psychometrischen Testverfahren vorgegeben waren.

Wir konnten zeigen, daß sich die Applikation PTXs 48 Stunden post OP positiv auf die kognitive Leistungsfähigkeit und die emotionale Befindlichkeit auswirkt; vor einer generalisierten Anwendung der Substanz zur Reduktion postoperativer kognitiver Dysfunktion und Befindlichkeitsstörung empfehlen wir die Durchführung weiterer Studien mit größeren, höhere Risikoprofile einschliessenden Patientenkollektiven.

Sollte in weiteren Untersuchungen der in unserer Studie gemessene Trend zur kürzeren normalstationären Behandlung im Anschluss an die Intensivstation bestätigt werden, ist die Applikation dieses preisgünstigen (300 mg Pentoxifyllin i.v. Lösung: 2,94 Euro) und nebenwirkungsarmen Medikamentes auch aus ökonomischer Sicht sinnvoll.

Zusammenfassung und Schlussfolgerung

PTX wird aufgrund seiner hämorheologischen und hämodynamischen Eigenschaften seit mehreren Jahrzehnten zur Akut – und Dauertherapie vaskulärer Insuffizienz eingesetzt, wobei die durchblutungsfördernde Wirkung sowohl in peripheren als auch in zentralnervösen Blutgefäßen nachgewiesen werden konnte. Ein wesentlicher Effekt von PTX ist die Verbesserung von Fließeigenschaften des Blutes und eine damit verbundene gesteigerte Gewebeperfusion. Des Weiteren verfügt der Wirkstoff über ein breites antiinflammatorisches Spektrum, was sich unter anderem durch eine Reduktion proinflammatorischer Mediatoren wie IL6 und TNF-alpha bemerkbar macht.

Wir untersuchten in der vorliegenden Studie, inwieweit PTX in der Lage ist, das Ausmaß der regelmäßig nach Bypass-Operationen zu beobachtenden „frühen kognitiven Dysfunktion“ zu verringern, für die neben der systemischen Inflammationsreaktion auch zerebrale Mikroembolisationen verantwortlich gemacht werden.

An prä – und postoperativen Messzeitpunkten erfassten wir zum einen anhand eines Zahlen-Verbindungs-Tests die kognitive Leistungsgeschwindigkeit und zum anderen anhand eines Selbstbeurteilungsverfahrens die aktuelle Befindlichkeit. Wir bestimmten zusätzlich die Konzentration der Neuronen-Spezifischen-Enolase, die als sensitives Markerprotein für neuronalen Schaden gilt.

In der PTX-Gruppe konnten wir 48 h nach der Operation gegenüber der Kontrollgruppe sowohl im Zahlen-Verbindungs-Test als auch in mehreren Subtestebenen der Befindlichkeitsskalierung signifikant bessere Werte messen. Die Effekte im ZVT sind unabhängig von den Befindensangaben. Im zeitlichen Verlauf der NSE-Konzentration konnten wir signifikante Veränderungen gegenüber der Ausgangslage, jedoch keine Gruppenunterschiede messen.

Wir bestätigen hiermit die anfangs aufgestellten Hypothesen, daß PTX einen positiven Einfluss auf die kognitive Leistungsgeschwindigkeit und subjektive Befindlichkeit hat, ohne jedoch einen neuroprotektiven Wirkmechanismus belegen zu können.

Anhang

Tabelle 1: Häodynamik im zeitlichen Verlauf (HF=Herzfrequenz, MAD= mittlerer arterieller Druck,MPAD= mittlerer pulmonalarterieller Druck, HZV=Herzzeitvolumen, HLM= Herz-Lungen-Maschine, TS=Testsubstanz, PTX=Pentoxifyllin, ICU=Intensivstation)

Gruppe		Präoperativ			5 min nach TS			30 min nach HLM			14 h ICU			19 h ICU		
		MW	SD	p	MW	SD	p	MW	SD	p	MW	SD	p	MW	SD	p
HF	Placebo	69,3	15,96	0,77	69,39	19,77	0,84	95,75	6,79	0,52	93,47	7,82	0,85	94,85	7,96	0,13
	PTX	67,9	13,70		68,21	16,67		94,15	9,14		94,10	4,68		95,31	7,60	
MAD	Placebo	96,9	12,41	0,61	90,04	15,66	0,81	75,50	11,10	0,62	74,05	10,45	0,055	74,92	7,36	0,059
	PTX	98,9	13,07		91,00	8,69		77,11	9,16		79,58	6,38		81,63	10,25	
MPAD	Placebo	Nicht erhoben			21,00	6,54	0,59	20,38	5,91	0,29	24,53	8,68	0,52	21,65	6,47	0,85
	PTX				22,05	6,06		22,68	8,23		21,61	6,14		20,21	7,44	
HZV	Placebo	Nicht erhoben			4,65	1,02	0,47	7,27	1,45	0,76	5,78	1,54	0,23	7,23	1,26	0,69
	PTX				4,40	1,01		7,14	1,28		5,45	1,01		7,73	1,29	

Anmerkung:

- * : p < 0,05; ** : p < 0,01; *** : p < 0,001 (Placebo- vs. Verumgruppe)

Tabelle 2: Gegenüberstellung der biometrischen Daten und Verlaufsdaten

	Placebo	SD	Pentoxifyllin	SD	p	Gesamt	SD
Alter	63,16	7,78	62,94	5,16	0,91	63,06	6,68
Größe	174,54	7,84	175,00	4,08	0,81	174,74	6,39
Gewicht	84,16	15,78	84,84	11,80	11,80	84,44	14,01
OP – Dauer [min]	234,86	36,99	242,66	44,12	0,542	238,29	39,94
HLM – Dauer [min]	86,70	15,67	101,31	35,90	0,112	93,16	27,21
ICU- Aufenthalt [d]	23,59	11,65	21,08	2,28	0,362	22,48	8,84
Nachbeatmungszeit [h]	11,72	4,290	10,04	3,62	0,202	10,99	4,05
Erythrozytenkonzentrate	4	1,414	3,7	1,78	0,760	3,9	1,55

Tabelle 3: Gegenüberstellung der zugrunde liegenden Erkrankung und Anzahl der peripheren Anastomosen

	Gesamt (n = 43)	Placebo- Gruppe (n = 24)	PTX-Gruppe (n = 19)
2-Gefäßerkrankung	4	3	1
3-Gefäßerkrankung	39	21	18
Verwendung der IMA	42	23	19
1fach ACVB	7	5	2
2fach ACVB	9	6	3
3fach ACVB	23	10	13
4fach ACVB	4	3	1

Tabelle 4: Ergebnisse der Befindlichkeitsskalierung BSKE(EWL) und des Zahlen-Verbindungs-Tests (ZVT)

BSKE / ZVT	Kovarianzanalyse mit Messwiederholung		Gruppe	Messzeitpunkt 2			Messzeitpunkt 3		
	Quelle d. Variation	p-Wert		Mittelwert	KI (95%)	p-Wert	Mittelwert	KI (95%)	p-Wert
Entspanntheit	G	0,872	Placebo	3,03	2,54 – 3,52		3,125	2,64 – 3,60	
	Z	0,384	PTX	3,01	2,53 – 3,60	0,914	3,146	2,60 – 3,69	0,955
	G*Z	0,913							
Gutgestimmtheit	G	0,278	Placebo	2,92	2,63 – 3,20		3,15	2,64 – 3,69	
	Z	0,000	PTX	3,03	2,71 – 3,35	0,602	3,5	2,92 – 4,09	0,374
	G*Z	0,688							
Leistungsbezogene Aktiviertheit	G	0,058	Placebo	2,66	2,23 – 3,09		2,94	2,52 – 3,35	
	Z	0,081	PTX	3,15	2,68 – 3,63	0,123	3,33	2,86 – 3,81	0,210
	G*Z	0,570							
Zuversicht/ Selbstsicherheit	G	0,065	Placebo	3,55	3,17 – 3,93		3,54	3,14 – 3,94	
	Z	0,006	PTX	3,99	3,57 – 4,41	0,126	3,92	3,47 – 4,37	0,212
	G*Z	0,630							
Erregtheit	G	0,937	Placebo	2,34	1,92 – 2,76		1,87	1,56 – 2,17	
	Z	0,961	PTX	2,38	1,92 – 2,84	0,902	1,87	1,52 – 2,20	0,999
	G*Z	0,924							
Schlechtgestimmtheit	G	0,643	Placebo	1,46	1,00 – 1,92		0,93	0,53 – 1,34	
	Z	0,903	PTX	1,20	0,69 – 1,71	0,454	1,06	0,60 – 1,52	0,678
	G*Z	0,191							
Ärger / Aggression	G	0,337	Placebo	1,12	0,78 – 1,45		0,658	0,36 – 0,95	
	Z	0,757	PTX	0,94	0,57 – 1,31	0,479	0,576	0,24 – 0,91	0,714
	G*Z	0,542							
Ängstlichkeit	G	0,001	Placebo	2,14	1,82 – 2,46		1,632	1,28 – 1,99	
	Z	0,464	PTX	1,15	0,80 – 1,50	0,0001 ***	1,248	0,85 – 1,65	0,158
	G*Z	0,061							
Deprimiertheit	G	0,015	Placebo	1,84	1,39 – 2,27		0,975	0,61 – 1,39	
	Z	0,790	PTX	1,04	0,56 – 1,52	0,019 *	0,671	0,26 – 1,08	0,274
	G*Z	0,065							
Desaktiviertheit	G	0,044	Placebo	2,96	2,42 – 3,49		2,20	1,82 – 2,57	
	Z	0,016	PTX	2,24	1,65 – 2,83	0,075	1,89	1,46 – 2,32	0,282
	G*Z	0,177							
Körperliches Unwohlsein	G	0,027	Placebo	2,98	2,29 – 3,67		2,14	1,69 – 2,58	
	Z	0,043	PTX	2,02	1,27 – 2,78	0,066	1,65	1,15 – 2,16	0,157
	G*Z	0,117							
ZVT	G	0,048	Placebo	41,95	36,21 – 49,78		33,01	29,11 – 38,05	
	Z	0,09	PTX	30,97	23,77 – 38,71	0,018 *	28,76	24,20 – 34,32	0,162
	G*Z	0,048							

Anmerkung:

- Die Antwortskala in der BSKE reichte von 0 (gar nicht) bis 6 (sehr stark)
- Gruppenunterschiede: * : $p < 0,05$; ** : $p < 0,01$; *** : $p < 0,001$ (Placebo- vs. Verumgruppe)
- Die Mittelwerte in den Spalten Messzeitpunkt 2 und 3 sind mit präoperativer Ausgangslage als Kovariable angepaßt
- G entspricht dem Effekt „Gruppe“, Z dem Effekt „Zeit“ und G*Z dem Effekt „Gruppe * Zeit“; KI : Konfidenzintervall
- p-Werte beziehen sich auf kovarianzanalytische Messergebnisse

Zahlen-Verbindungs-Test

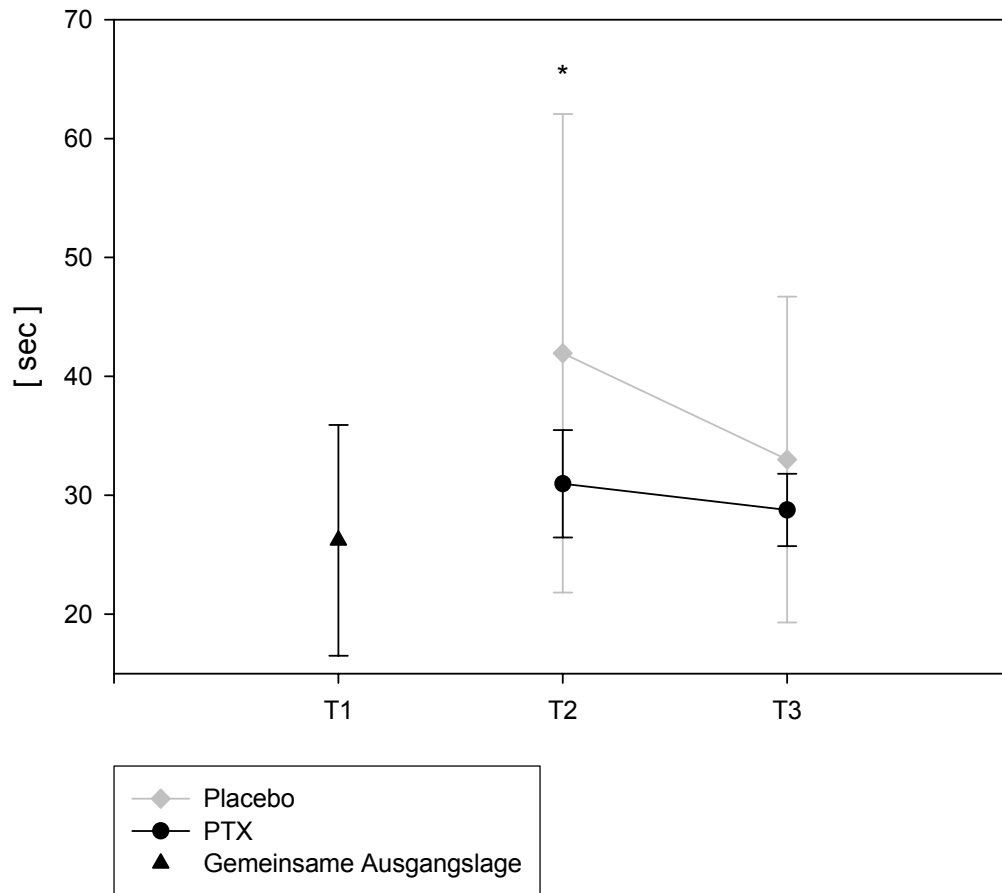


Abbildung 1 : Zahlen-Verbindungs-Test

Anmerkung:

- * : $p < 0,05$; ** : $p < 0,01$; *** : $p < 0,001$
- Die zu Messzeitpunkt T2 und T3 dargestellten Werte sind mit präoperativer Ausgangslage als Kovariable angepasst
- An Messzeitpunkt T1 ist das Gesamtkollektiv +/- Standardabweichung dargestellt
- In der Graphik sind angepasste Mittelwerte +/- Standardabweichung dargestellt
- T1 = Vorabend, T2 = 48 Std. post OP, T3 = 96 Std. post OP

Neuronen-Spezifische Enolase (NSE)

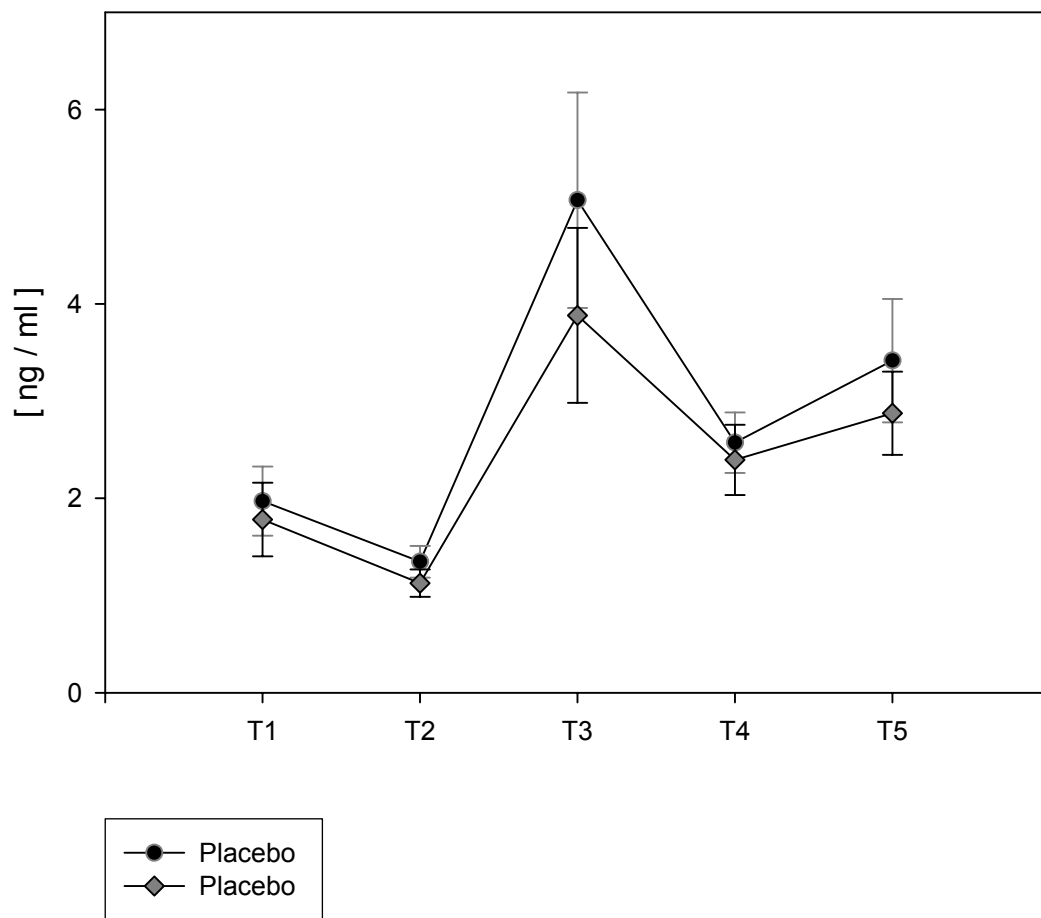


Abbildung 2 : Konzentrationsverlauf der NSE

Anmerkung:

- In der Graphik sind Mittelwerte +/- Standardfehler angegeben
- Die Messwerte sind Hämatokrit-korrigiert

Literaturverzeichnis

1. Suksompong, S., et al., Neuropsychological alterations after coronary artery bypass graft surgery. *J Med Assoc Thai*, 2002. 85 Suppl 3: p. S910-6.
2. Savageau, J.A., et al., Neuropsychological dysfunction following elective cardiac operation. I. Early assessment. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1982. 84(4): p. 585-94.
3. Walzer, T., M. Herrmann, and C.W. Wallesch, Neuropsychological disorders after coronary bypass surgery. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1997. 62(6): p. 644-8.
4. McKhann, G.M., et al., Cognitive outcome after coronary artery bypass: a one-year prospective study. *Ann Thorac Surg*, 1997. 63(2): p. 510-5.
5. Andrew, M.J., et al., Mood state as a predictor of neuropsychological deficits following cardiac surgery. *J Psychosom Res*, 2000. 48(6): p. 537-46.
6. Asimakopoulos, G., Systemic inflammation and cardiac surgery: an update. *Perfusion*, 2001. 16(5): p. 353-60.
7. Smith, P.L., The systemic inflammatory response to cardiopulmonary bypass and the brain. *Perfusion*, 1996. 11(3): p. 196-9.
8. Taggart, D.P. and S. Westaby, Neurological and cognitive disorders after coronary artery bypass grafting. *Curr Opin Cardiol*, 2001. 16(5): p. 271-6.
9. Taggart, D.P., et al., Is cardiopulmonary bypass still the cause of cognitive dysfunction after cardiac operations? *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1999. 118(3): p. 414-20; discussion 420-1.
10. Patel, N.C., et al., Neurological outcomes in coronary surgery: independent effect of avoiding cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg*, 2002. 74(2): p. 400-5; discussion 405-6.
11. Borger, M.A. and C.M. Feindel, Cerebral emboli during cardiopulmonary bypass: effect of perfusionist interventions and aortic cannulas. *J Extra Corpor Technol*, 2002. 34(1): p. 29-33.
12. Fearn, S.J., et al., Cerebral embolisation during modern cardiopulmonary bypass. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2001. 20(6): p. 1163-7.
13. Passero, S., M. Nardini, and N. Battistini, Effect of pentoxifylline on cerebral blood flow in patients with chronic cerebrovascular disease. *J Int Med Res*, 1981. 9(3): p. 211-4.
14. Gey, D.C., E.P. Lesho, and J. Manngold, Management of peripheral arterial disease. *Am Fam Physician*, 2004. 69(3): p. 525-32.
15. Neuner, P., et al., Pentoxifylline in vivo down-regulates the release of IL-1 beta, IL-6, IL-8 and tumour necrosis factor-alpha by human peripheral blood mononuclear cells. *Immunology*, 1994. 83(2): p. 262-7.
16. Cagli, K., et al., The intraoperative effect of pentoxifylline on the inflammatory process and leukocytes in cardiac surgery patients undergoing cardiopulmonary bypass. *Perfusion*, 2005. 20(1): p. 45-51.
17. Koul, B.L., et al., The effect of pentoxifylline on impaired red cell deformability following open-heart surgery. *Scand J Thorac Cardiovasc Surg*, 1984. 18(2): p. 129-31.
18. Angelides, N.S. and C. Minas, Can aortocoronary and peripheral venous bypass graft patency be improved by the administration of pentoxifylline on a long-term basis? *Cardiologia*, 1999. 44(12): p. 1059-64.
19. Janke, W. and G. Debus, *Die Eigenschaftswörterliste (EWL-60-S)*. 1978: Göttingen, Hogrefe Verlag.
20. Gerlach, K., et al., Effects of opipramol as an evening anaesthesiologic premedication. *Neuropsychobiology*, 2002. 46(3): p. 161-6.

21. Huppe, M., et al., [Management and methodological approaches for the assessment of emotional states in anesthesiology]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*, 2000. 35(1): p. 3-11.
22. Reitan, R.M., *Trail-Making-Test : Manual for administration, scoring and interpretation*. 1956: Indianapolis.
23. Oswald, W.D., et al., [On the meaning of psychometrically operationalized therapeutic effects in the treatment of brain insufficiency phenomena caused by old age demonstrated by the "Nurnberger-Alters-Inventar" (author's transl)]. *Arzneimittelforschung*, 1982. 32(5): p. 584-90.
24. Rasmussen, L.S., et al., Biochemical markers for brain damage after cardiac surgery -- time profile and correlation with cognitive dysfunction. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2002. 46(5): p. 547-51.
25. Ustunsoy, H., et al., The inhibition of pro-inflammatory cytokines with pentoxifylline in the cardiopulmonary bypass lung. *Respir Med*, 2002. 96(4): p. 275-9.
26. Kleinschmidt, S., et al., Proinflammatory cytokine gene expression in whole blood from patients undergoing coronary artery bypass surgery and its modulation by pentoxifylline. *Shock*, 1998. 9(1): p. 12-20.
27. Butler, J., et al., Systemic inflammatory responses to cardiopulmonary bypass: a pilot study of the effects of pentoxifylline. *Respir Med*, 1993. 87(4): p. 285-8.
28. Murkin, J.M., et al., Statement of consensus on assessment of neurobehavioral outcomes after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg*, 1995. 59(5): p. 1289-95.
29. Wan, S., J.L. LeClerc, and J.L. Vincent, Inflammatory response to cardiopulmonary bypass: mechanisms involved and possible therapeutic strategies. *Chest*, 1997. 112(3): p. 676-92.
30. Taylor, K.M., Brain damage during cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg*, 1998. 65(4 Suppl): p. S20-6; discussion S27-8.
31. Parnetti, L., et al., The role of haemorheological factors in the ageing brain: long-term therapy with pentoxifylline ('Trental' 400) in elderly patients with initial mental deterioration. *Pharmatherapeutica*, 1986. 4(10): p. 617-27.
32. Hallas, C.N., et al., Predicting blood pressure reactivity and heart rate variability from mood state following coronary artery bypass surgery. *Int J Psychophysiol*, 2003. 47(1): p. 43-55.
33. Utriyaprasit, K. and S. Moore, Recovery Symptoms and Mood States in Thai CABG patients. *J Transcult Nurs*, 2005. 16(2): p. 97-106.
34. Boldt, J., et al., Prophylactic use of pentoxifylline on inflammation in elderly cardiac surgery patients. *Ann Thorac Surg*, 2001. 71(5): p. 1524-9.
35. Janke, W., Angst: Definition und somatische Grundlagen, in *Angst und Psychopharmaka*. 1986, Netter P. (Hrsg.) Kohlhammer Stuttgart 1986. p. 19-42.
36. Herrmann, M., et al., Neurobehavioral outcome prediction after cardiac surgery: role of neurobiochemical markers of damage to neuronal and glial brain tissue. *Stroke*, 2000. 31(3): p. 645-50.

9. Erklärung

Ich erkläre hiermit, daß ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter Angabe der Quelle gekennzeichnet.

Ich versichere, daß ich für die inhaltliche Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht die entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- und Beratungsdiensten (Promotionsberater oder anderer Personen) in Anspruch genommen habe. Niemand hat von mir unmittelbar oder mittelbar geldwerte Leistungen für die Arbeit erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen.

Die Arbeit wurde bisher weder im Inland, noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Die von uns durchgeführten Untersuchungen wurden im Vorfeld von der örtlichen Ethikkommission genehmigt („Der Einsatz von Pentoxifyllin in der Kardioanästhesie“; Lübeck am 20.03.2001; Aktenzeichen 00-173).

Lübeck, den 18. Oktober 2005

10. Danksagung

Diese Arbeit widme ich meinen Eltern Frau Biela und Herrn Dr. theol. Friedrich Weber sowie meiner Schwester Frau Dr. jur. Hedda Anne Weber und danke ihnen für den familiären Rückhalt und die Unterstützung, die ich durch sie erfahren durfte.

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Herrn PD Dr. med. L. Bahlmann. Seinem Organisationstalent, seinen wissenschaftlichen, pädagogischen und sozialen Qualitäten verdanke ich die Fertigstellung dieser Arbeit!

Herrn Prof. Dr. phil. M. Hüppe gilt mein Dank für die Ausrichtung der Doktorandenseminare und für seine Bereitschaft, mir bei der Auswahl psychometrischer Messverfahren, sowie bei der statistischen Analyse und graphischen Darstellung der Ergebnisse dieser Arbeit jederzeit beratend zur Seite zu stehen.

Danken möchte ich außerdem Frau Gabriele Wollschläger (stellvertretend für das Pflegepersonal der kardioanästhesiologischen Intensivstation), Frau Marianne Schauseil, Herrn Michael Kemmerer, Frau Dr. med. dent. Eva Gärtner, Frau Dr. med. Karin Drebber, Herrn Dr. rer. nat. Marco Becker (Institut für Anorganische und Analytische Chemie, Universität Mainz) und Herrn Christian Dörnbrack (Abteilung für Kardiotechnik) für die Begleitung während des Studiums und vielfältige Unterstützung bei der Fertigstellung dieser Arbeit.

Herrn Professor Dr. med. P. Schmucker danke ich für den Arbeitsplatz und die Bereitstellung des Materials.

Lübeck, im Juni 2005

Christian F. Weber

11. Lebenslauf



Christian F. Weber

Eltern

Dr. Friedrich Weber, Landesbischof
Bielda A. Weber, Grundschullehrerin

Schulbildung

Grundschule am Gautor, Oppenheim
St. Katharinen Gymnasium, Oppenheim
Elly-Heuss-Gymnasium, Wiesbaden

Ersatzdienst

Zivildienst im Rettungsdienst des DRK Wiesbaden

Studium

Fachrichtung Humanmedizin

Ärztliche Vorprüfung in Jena, Friedrich-Schiller-Universität
Erstes Staatsexamen in Lübeck, UK-SH, Campus Lübeck
Zweites Staatsexamen in Lübeck, UK-SH, Campus Lübeck
Drittes Staatsexamen in Lübeck, UK-SH, Campus Lübeck

Famulaturen

Praxis für Allgemeinmedizin, Wiesbaden
Klinik für Anästhesiologie, UK-SH, Lübeck
Klinik für Herzchirurgie, UK-SH, Lübeck
Klinik für Innere Medizin, Kreiskrankenhaus Norden

Praktisches Jahr

Allgemeinchirurgie, UK-SH, Lübeck
Allgemeinchirurgie, Université Pierre Zobda, Fort de France
Anästhesie, Université Pierre Zobda, Fort de France
Anästhesie, Ostholstein-Klinik, Eutin
Innere Medizin (Hämatologie, Onkologie), UK-SH, Lübeck

Tätigkeiten neben dem Studium

studentische Aushilfe als Rettungssanitäter beim
DRK Wiesbaden
studentische Aushilfe als Rettungssanitäter beim ASB Lübeck
studentische Aushilfe auf der kardioanästhesiologischen
Intensivstation, sowie auf der gynäkologischen und
kieferchirurgischen Zwischenintensivstation des UK-SH,
Campus Lübeck
Praktika auf dem Rettungshubschrauber Christoph 12, Eutin

Weitere Kenntnisse

Englisch (fließend), Französisch (fließend), Latein
Microsoft Word, Microsoft Excel, PowerPoint, SPSS,
SigmaPlot, Adobe Photoshop, Internet

Interessen

Ausdauer- und Tauchsport, Sprachen, Musik, Film, Literatur,
Politik, Reisen

1985 - 1988
1988 - 1991
1991 - 1997

1997 - 1998

2001
2002
2004
2005

08/2001 – 10/2001
03/2002
02/2003 – 03/2003
09/2003 – 10/2003

08/2004 - 10/2004
10/2004 - 11/2004
11/2004 - 01/2005
02/2005 - 04/2005
04/2005 - 07/2005

1998 - 2001

2001 - 2002
2001 - 2005

2004 - 2005

Sprachen
EDV