

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

The effect of pentoxifylline on cognitive dysfunction and mood state after open coronary revascularisation while using the heart-lung machine

L. Bahlmann<sup>1</sup>, Ch. Weber<sup>1</sup>, G. Heinrichs<sup>1</sup>, M. Heringlake<sup>1</sup>, J. Pöling<sup>3</sup>, D. Hartwig<sup>2</sup>, D. Hermes<sup>4</sup>, M. Hüppe<sup>1</sup> und St. Klaus<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Klinik für Anästhesiologie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck (Direktor: Prof. Dr. P. Schmucker)

<sup>2</sup> Institut für Immunologie und Transfusionsmedizin Lübeck (Direktor: Prof. Dr. H. Kirchner)

<sup>3</sup> Klinik für Kardiochirurgie, Schüchtermann-Klinik, Bad Rothenfelde (Direktor: Prof. Dr. H. Warnecke)

<sup>4</sup> Klinik für Gesichts- und Kieferchirurgie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck (Direktor: Prof. Dr. Dr. P. Sieg)

<sup>5</sup> Abteilung für Anästhesie, Herz-Jesu-Krankenhaus Münster-Hiltrup (Chefarzt: PD Dr. St. Klaus)

► **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 (HLM) untersucht. Intraoperativ erfolgte vor kardiopulmonalem Bypass die einmalige Bolusapplikation der Testsubstanz (5 mg/kg PTX vs. NaCl 0.9%). An drei Messzeitpunkten (präoperativ, 48 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 Schädigung wurde an fünf Messzeitpunkten die Konzentration der Neuronen-Spezifischen 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;  $p=0,018$ ). In der Befindlichkeitsanalyse ergaben sich an diesem Messzeitpunkt bei besseren Werten für die PTX-Gruppe in den Subtestebenen „Deprimiertheit“ ( $p=0,019$ ) und „Ängstlichkeit“ ( $p=0,0001$ ) signifikante Gruppenunterschiede. Die Gruppenunterschiede im ZVT blieben auch dann noch bestehen ( $p=0,029$ ), wenn man die Befindlichkeitsvariablen „Deprimiertheit“ und „Ängstlichkeit“ als Kovariablen berücksichtigte. Bezuglich der NSE-Konzentrationen zeigten sich keinerlei Unterschiede zwischen den Gruppen.

Wir folgerten, dass sich das Ausmaß der regelmäßig nach Bypass-Operationen auftretenden frühen kognitiven Dysfunktion und emotionalen Befindlichkeitsstörung durch die Applikation von PTX verringern lässt.

► **Schlüsselwörter:** Befindlichkeit – Kognitive Dysfunktion – Pentoxifyllin – Kardiopulmonaler Bypass.

► **Summary:** In a prospective randomized placebo-controlled double-blind study involving 43 male patients ( $n_{\text{Placebo}}= 24$ ;  $n_{\text{PTX}}=19$ ) we examined the effect of pentoxifylline (PTX) on cognitive dysfunction and mood state after open coronary revascularisation. PTX (5mg/kg) or NaCl 0.9% was given as a single bolus intra-operatively before cardiopulmonary bypass. Cognitive performance was determined using a standard German test of attention ("Zahlen-Verbindungs-Test", ZVT), and current mood state using a multidimensional self-assessment inventory (BSKE (EWL)), at three different time points (prior to and 48 and 96 hours after surgery). The concentration of the neuron-specific enolase (NSE), a marker protein for brain damage, was measured at five time points. 48 hours after surgery, the PTX group needed significantly less time to complete the ZVT than the control group ( $30.9 \pm 4.5$  sec vs.  $41.9 \pm 20.1$  sec;  $p=0.018$ ). Analysis of the mood state expressed by the subtest levels "depression" and "anxiety" revealed significant differences, with better values scored by the PTX-group. For the subtest level "apathy" and "physical discomfort" group differences closely approached significance. With regard to the NSE-concentrations no differences were found between the groups. We conclude that the cognitive dysfunction and mood disorders that regularly occur after coronary bypass-operations can be reduced by the application of PTX.

► **Keywords:** Mood State – Cognitive Performance – Pentoxifylline – Cardiopulmonary Bypass.

\* Rechte vorbehalten

## ► Einleitung

Eine häufig zu beobachtende Komplikation nach aortokoronalen 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 % [1, 2]. 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 [3], wobei das präoperative kognitive Leistungsniveau meistens nicht erreicht wird [4]. Neben der kognitiven Dysfunktion treten bei einem Großteil der Patienten zusätzlich emotionale Schwankungen auf [5]. 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 [5]. Klinisch kann es begleitend zu Funktionseinschränkungen diverser Organe, wie etwa Lunge, Herz, Zentrales Nervensystem (ZNS), Niere sowie des Gastrointestinaltraktes kommen [6].

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 [7, 8]. Das SIRS ist das Ergebnis einer Inflammationskaskade, die einerseits durch das Operationstrauma selbst [9], und andererseits durch die Verwendung der HLM ausgelöst wird [10]. Zerebrale Mikroembolisationen werden im Rahmen des kardiopulmonalen Bypasses hauptsächlich durch die Kanülierung bzw. das Manipulieren zentraler sklerotischer Arterien verursacht [11]. Fearn et al. konnten mittels transkranialer 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 [12].

Erfolgversprechende Versuche, die das Ausmaß des SIRS und damit unter anderem die kognitive Dysfunktion verringern, wurden mit dem Proteinaseinhibitor Aprotinin durchgeführt [6]. Ein dem Aprotinin ähnliches Wirkpektrum 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 [13, 14]. Zusätzlich besitzt PTX ein brei-

tes antiinflammatorisches Potential: Es führt neben Verminderung der Konzentration von IL1, IL6, IL8, TNF-alpha zu einer Degranulationshemmung neutrophiler Granulocyten [15]. 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 [16]. Ebenfalls konnten nach Applikation von PTX bei herzchirurgischen Patienten hämorheologische Verbesserungen beobachtet werden [17, 18]. 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 antiinflammatorischen 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. ▶

### ► Anästhesie und kardiopulmonaler Bypass

Die Patienten erhielten am Abend vor der Operation 20 mg Dikaliumchlorazepat 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. Auswurflleistungen einen Pulmonalkatheter (Vigilance; Edwards Lifescience, Baxter, Unterschleißheim). Die extrakorporale Zirkulation fand unter Substitution einer Blutkardioplegielösung nach Buckberg (Buckberg/Beyersdorf, Köhler Chemie, Alsbach, Deutschland) in moderater Perfusionshypothermie statt. Der Perfusionsfluss der HLM wurde mit 2,5 l / min / m<sup>2</sup> Körperoberfläche berechnet und ein nicht-pulsatiler Fluss ohne Low-flow-Phasen mit einem mittleren Patienten-Radialis-Druck von 60 - 70 mmHg erzeugt.

### 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 [19] und ist als Messverfahren in der Anästhesiologie validiert [20, 21]. Bei der BSKE(EWL) handelt es sich um ein mehrdimensionales psychometrisches Messinstrument. Die Patienten beschrei-

ben 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 Entspanntheit, 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 [22] 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 [23].

**NSE:** Als sensitives Markerprotein für neuronalen Schaden nach Bypass-Operationen [24] bestimmten wir die Konzentration der Neuronen-Spezifischen-Enolase (NSE).

Die im Ergebnisteil dargestellten NSE-Konzentrationen wurden im Anschluss an die Messung mit folgender Formel an den zum Zeitpunkt der Blutentnahme ermittelten Hämatokrit angepasst: (Hormon<sub>Tx</sub>\* (100 - Hkt<sub>Tx</sub>) / (100- Hkt<sub>T1</sub>).

### 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“ ( $\leq$  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 Messzeitpunkte 2 und 3 und der Ausgangslage als Kovariable berechnet. Ergänzend wurden univariante 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 Verlaufsparameter (OP-Dauer, HLM-Dauer, ICU-Dauer, Nachbeatmungszeit, substituierte Erythrocytenkonzentrate) (Tab. 1) und Zahl der peripheren

Anastomosen (Tab. 2) wurden keine signifikanten Gruppenunterschiede gemessen.

Hämodynamik: Es konnten vor, während und nach HLM bzw. im intensivstationären Verlauf keine signifikanten hämodynamische Gruppenunterschiede gemessen werden (Tab. 3).

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 (Tab. 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 ►

Tab. 1: Gegenüberstellung der biometrischen Daten und Verlaufsdaten.

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

Tab. 2: 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

Tab. 3: Hämodynamik 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	
<b>HF</b>	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		
<b>MAD</b>	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		
<b>MPAD</b>	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		
<b>HzV</b>	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).

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

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

Anmerkung: • Die Antwortskala in der BSKE reichte von 0 (gar nicht) bis 6 (sehr stark).

• Gruppenunterschiede: \* : p &lt; 0,05; \*\* : p &lt; 0,01; \*\*\* : p &lt; 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“, Gruppe \* Zeit“ dem Effekt „Gruppe \* Zeit“, Kl : Konfidenzintervall.

• p-Werte beziehen sich auf kovarianzanalytische Messergebnisse.

► 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, Tab. 4). Wurden ergänzend in der Analyse für den Messzeitpunkt 2 die Befindlichkeitsangaben zu Angst und Deprimiertheit als Kovariablen berücksichtigt, blieb der Gruppenunterschied signifikant ( $p=0,029$ ).

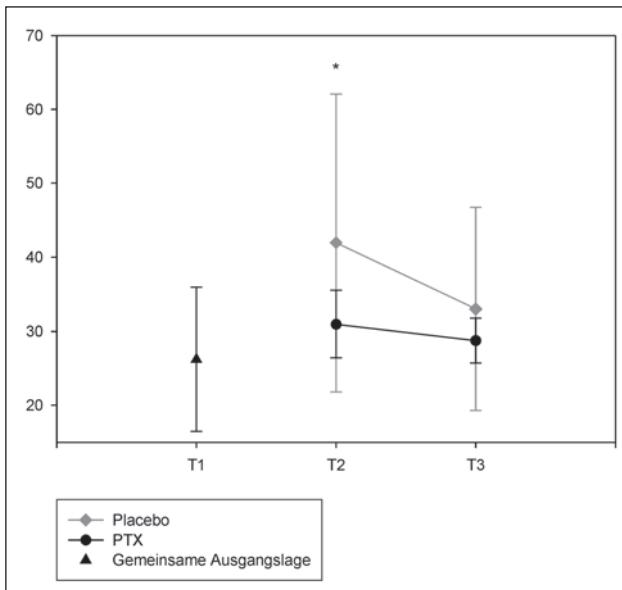


Abb. 1: Zahlen-Verbindungs-Test.

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.

NSE: In Abb. 2 ist zu ersehen, dass die NSE kurz nach Beginn der extrakorporalen Zirkulation ihre höchste Konzentration erreichte. An einen 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 ( $\leq 3$  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 Pentoxyfyllin-Gruppe in Gruppe 1 behandelt,

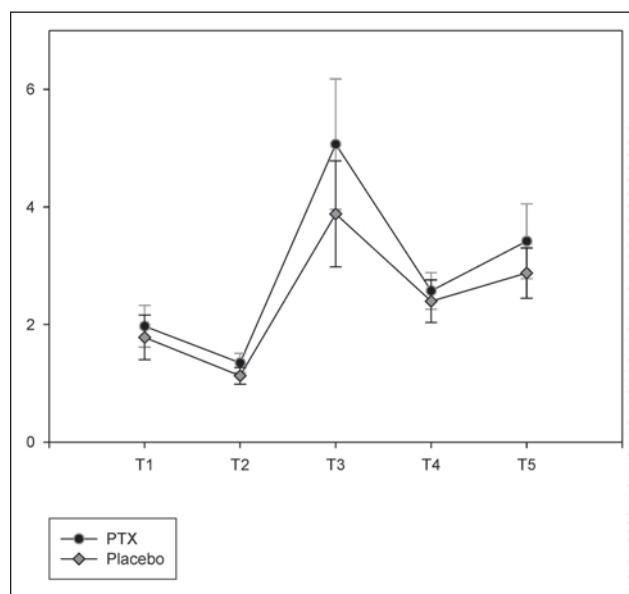


Abb. 2: Konzentrationsverlauf der NSE.

Anmerkung:

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

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 Pentoxyfyllin 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. In dieser genannten Dosierung konnten gerade bei kardiochirurgischen Patienten, insbesondere nach Bolusgabe [25], ausgeprägte antiinflammatorische Effekte nachgewiesen werden. Im Zahlen-Verbindungs-Test kam es im Anschluss an die Operation in beiden Gruppen erwartungsgemäß zu einer Zunahme der benötigen Bearbeitungszeit der Testbögen (Tab. 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 [28]. 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 dem SIRS [29] zerebrale Mikroembolisationen und daraus resultierend eine zerebrale Hypoxie [11]. Studien konnten zeigen, dass unter Substitution von PTX die Konzentration proinflammatorischer Substanzen wie etwa IL6 oder TNF-alpha signifikant reduziert werden konnte [16] – ob hierdurch die SIRS-bedingte cerebrale Schädigung [30] vermindert werden kann, ist nicht eindeutig belegt. Es ist allerdings unstrittig, dass eine Verminderung des SIRS zu einer verbesserten kognitiven Leistungsfähigkeit führt [6]. Studien konnten außerdem zeigen, dass die Applikation des Wirkstoffs PTX, der seit Jahren zur Therapie vaskulärer Erkrankungen eingesetzt wird [14], zu einer verbesserten Leistung in einer Reihe von psychometrischen Testverfahren führt [31]. 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 Hämorrheologie oder Verminderung der HLM-assoziierten Inflammationsreaktion zurückzuführen ist, kann nicht abschließend geklärt werden, da keine Inflammationsparameter gemessen wurden.

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 Substestebenen „leistungsbezogene Aktiviertheit“, Zuversicht / Selbstsicherheit“ und „Desaktiviertheit“ widerspiegelt.

Die Genese postoperativer emotionaler Schwankungen bei ACVB-Patienten wird als multifaktoriell beschrieben [33], und somatische Beschwerden werden als eine der Hauptursachen benannt. Es ist denkbar, dass PTX durch Einflussnahme auf das SIRS bei kardiochirurgischen Patienten [34] 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 [35], insofern ist die Annahme einer Angstreduktion auch nach Verminderung des körperlichen Unwohlseins gerechtfertigt.

In einer Reihe von Studien ist aufgezeigt worden, dass die Konzentration des Markerproteins „NSE“ im zeitlichen Verlauf nach dem Start der HLM ansteigt - exemplarisch sei hier auf die Studie von Herrmann et al. hingewiesen [36]. 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 Wirkmechanismus PTX 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 [24]; 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  $\leq 3$  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 und nebenwirkungsarmen Medikamentes auch aus ökonomischer Sicht sinnvoll.

## Zusammenfassung und Schlussfolgerung

Wir untersuchten in der vorliegenden Studie, inwiefern 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 erfassen 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.

### Literatur

1. **Suksompong, S., et al.**, Neuropsychological alterations after coronary artery bypass graft surgery. *J Med Assoc Thai*, 2002. 85 Suppl 3: S910-6.
2. **Savageau, J.A., et al.**, Neuropsychological dysfunction following elective cardiac operation. I. Early assessment. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1982. 84(4): 585-94.
3. **Walzer, T., M. Herrmann, and C.W. Wallesch**, Neuropsychological disorders after coronary bypass surgery. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1997. 62(6): 644-8.
4. **McKhan, G.M., et al.**, Cognitive outcome after coronary artery bypass: a one-year prospective study. *Ann Thorac Surg*, 1997. 63(2): 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): 537-46.
6. **Asimakopoulos, G.**, Systemic inflammation and cardiac surgery: an update. *Perfusion*, 2001. 16(5): 353-60.
7. **Smith, P.L.**, The systemic inflammatory response to cardiopulmonary bypass and the brain. *Perfusion*, 1996. 11(3): 196-9.
8. **Taggart, D.P. and S. Westaby**, Neurological and cognitive disorders after coronary artery bypass grafting. *Curr Opin Cardiol*, 2001. 16(5): 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): 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): 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): 29-33.
12. **Fearn, S.J., et al.**, Cerebral embolisation during modern cardiopulmonary bypass. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2001. 20(6): 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): 211-4.
14. **Gey, D.C., E.P. Lesho, and J. Manngold**, Management of peripheral arterial disease. *Am Fam Physician*, 2004. 69(3): 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): 262-7.
16. **Cagli, K., et al.**, The intra-operative effect of pentoxifylline on the inflammatory process and leukocytes in cardiac surgery patients undergoing cardiopulmonary bypass. *Perfusion*, 2005. 20(1): 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): 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): 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): 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): 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): 584-90.
24. **Rasmussen, L.S., et al.**, Biochemical markers for brain damage after cardiac surgery - time profile and correlation with cognitive dysfunction. *Acta Anaestheiol Scand*, 2002. 46(5): 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): 275-9.
26. **Kleinschmidt, S., et al.**, Pro-inflammatory cytokine gene expression in whole blood from patients undergoing coronary

- ▶ artery bypass surgery and its modulation by pentoxifylline. Shock, 1998. 9(1): 12-20.
- 27. Butler, J., et al.**, Systemic inflammatory responses to cardio-pulmonary bypass: a pilot study of the effects of pentoxifylline. Respir Med, 1993. 87(4): 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): 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): 676-92.
- 30. Taylor, K.M.**, Brain damage during cardiopulmonary bypass. Ann Thorac Surg, 1998. 65(4 Suppl): 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. Pharamatherapeutica, 1986. 4(10): 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): 43-55.
- 33. Utriayaprasit, K. and S. Moore**, Recovery Symptoms and Mood States in Thai CABG patients. J Transcult Nurs, 2005. 16(2): 97-106.
- 34. Boldt, J., et al.**, Prophylactic use of pentoxifylline on inflammation in elderly cardiac surgery patients. Ann Thorac Surg, 2001. 71(5): 1524-9.
- 35. Janke, W.**, Angst: Definition und somatische Grundlagen, in Angst und Psychopharmaka. 1986, Netter P. (Hrsg.) Kohlhammer Stuttgart 1986. 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): 645-50.

### Korrespondenzadresse:

PD Dr. med. Ludger Bahlmann  
 Klinik für Anästhesiologie  
 Universitätsklinikum Schleswig-Holstein  
 Campus Lübeck  
 Ratzeburger Allee 160  
 D-23538 Lübeck  
 E-Mail: L.Bahlmann@t-online.de