

**Aus der Klinik für Anästhesiologie
der Medizinischen Universität zu Lübeck
Direktor: Prof. Dr. med. Peter Schmucker**

**Die prophylaktische Bolusgabe von Pentoxifyllin
vor der extrakorporalen Zirkulation reduziert die
Gesamtüberwachungszeit auf der Intensivstation
und der Intermediate Care Einheit**

Eine prospektive, randomisierte, placebokontrollierte Doppelblind-Studie

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

vorgelegt von
Carmen Roseman
aus Nordhorn

Lübeck 2007

1. Berichtstatter:

PD Dr. med. Wolfgang Eichler

2. Berichtstatter/ Berichtstatterin:

Dr. med. Ernst-Günter Kraatz

Tag der mündlichen Prüfung:

05.05.2008

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den

05.05.2008

Inhaltsverzeichnis

	Seite
TABELLENVERZEICHNIS	5
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	5
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	6
1. EINLEITUNG	8
<hr/>	
1.1 Einführung	8
1.2 Herzchirurgische Operationen mit EKZ und Inzidenz pulmonaler Komplikationen	9
1.3 Risikofaktoren für pulmonale Komplikationen	10
1.4 Herzchirurgische Eingriffe und ARDS	11
1.5 Allgemeine Ursachen der pulmonalen Dysfunktion	13
1.6 Postischämische kontraktile Dysfunktion als Ursache der pulmonalen Dysfunktion	14
1.7 Inflammatorische Reaktion nach herzchirurgischen Eingriffen unter EKZ und deren Bedeutung für die pulmonale Dysfunktion	15
1.8 Pneumonierisiko nach herzchirurgischen Eingriffen	16
1.9 Pharmakologische Ansätze	17
1.10 Pentoxifyllin	17
1.10.1 Immunmodulatorische Eigenschaften	18
1.10.2 Pharmakokinetik	19
1.11 Fragestellung	21
2. METHODIK	22
<hr/>	
2.1 Patienten und Studienmedikation	22
2.2 Anästhesie und Patientenmonitoring	23
2.3 Extrakorporale Zirkulation	25
2.4 Materialien	27
2.4.1 ELISA	27
2.4.2 Geräte und zusätzliche Materialien	27
2.5 Untersuchungsablauf und Probengewinnung	27
2.5.1 Messzeitpunkte	27
2.5.2 Inflammatorische Parameter	28
2.5.3 Globale hämodynamische Parameter und Katecholaminverbrauch	29
2.5.4 Lungenfunktionsparameter	29
2.5.4.1 Beatmungsparameter und pulmonaler Gasaustausch	29
2.5.4.2 Pulmonale Hämodynamik	30
2.5.5 Klinische Daten	31
2.6 Auswertung und Statistik	32

3. ERGEBNISSE	34
3.1 Gruppenvergleich	34
3.2 Inflammatorische Parameter	36
3.3 Globale hämodynamische Parameter und Katecholaminverbrauch	37
3.4 Lungenfunktionsparameter	39
3.4.1 Beatmungsparameter und pulmonaler Gasaustausch	39
3.4.2 Pulmonale Hämodynamik	40
3.5 Klinische Parameter	45
4. DISKUSSION	48
4.1 Allgemeiner Teil	48
4.1.1 Einsatzgebiete von Pentoxifyllin	50
4.1.2 Dosisabhängige Effekte mit PTX bei herzchirurgischen Eingriffen unter EKZ	51
4.2 Spezieller Teil: Eigene Ergebnisse	54
4.2.1 Gruppenvergleich	54
4.2.2 Inflammatorische Parameter	55
4.2.3 Globale hämodynamische Parameter und Katecholaminverbrauch	56
4.2.4 Lungenfunktionsparameter	57
4.2.4.1 Beatmungsparameter und pulmonaler Gasaustausch	57
4.2.4.2 Pulmonale Hämodynamik	59
4.2.5 Klinische Parameter	60
4.2.6 Renale Funktionsparameter	62
4.3 Beantwortungen der Fragestellungen	63
4.4 Schlussfolgerung, Limitationen und Ausblick	64
5. ZUSAMMENFASSUNG	66
6. LITERATURVERZEICHNIS	68
7. ANHANG	84
8. ERKLÄRUNG UND GENEHMIGUNG DER ETHIKKOMMISSION	85
9. DANKSAGUNG	86
10. LEBENS LAUF	87
11. VERÖFFENTLICHUNGEN	89

TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1: Inzidenz der postoperativen Nachbeatmung von mehr als 24 Stunden nach verschiedenen operativen Eingriffen	10
Tabelle 2: Risikofaktoren für postoperative pulmonale Komplikationen	11
Tabelle 3: Kriterien des ARDS	12
Tabelle 4: Publikationen zur Inzidenz und Mortalität des ARDS bei Patienten, die unter Verwendung der extrakorporalen Zirkulation (EKZ) operiert wurden	13
Tabelle 5: Messzeitpunkte	28
Tabelle 6: Zu Grunde liegende Gefäßerkrankung und durchgeführtes Operationsverfahren	34
Tabelle 7: Biometrische und klinische Daten	35
Tabelle 8: Daten der operativen Zeiträume	35
Tabelle 9: Inflammatorische Parameter und renale Funktionsparameter	37
Tabelle 10: Globale hämodynamische Parameter	38
Tabelle 11: Katecholaminverbrauch	39
Tabelle 12: Lungenfunktionsparameter	40
Tabelle 13: Pulmonale Hämodynamik	41
Tabelle 14: Nachbeatmung und Liegedauer	45

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1: Darstellung der TNF- α -Konzentration im Serum	36
Abbildung 2: Darstellung des mittleren pulmonalarteriellen Blutdruckes (mPAP)	42
Abbildung 5: Darstellung des systolischen pulmonalarteriellen Blutdruckes (sPAP)	43
Abbildung 6: Darstellung des pulmonalen Gefäßwiderstandsindex (PVRI)	44
Abbildung 3: Darstellung der Nachbeatmungsdauer	46
Abbildung 4: Darstellung der Liegezeiten auf der ICU und der IMC (zusammengefasst)	47
Abbildung 7: Patientenaufklärung	84

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

AA	Aortenaneurysma
AaDO ₂	Alveolär-arterielle Sauerstoffdifferenz
ACVB	Aortokoronarer Venenbypass
ACT	Activated clotting time
Af	Atemfrequenz
ALI	Acute lung injury
ANOVA	Varianzanalyse
APACHE II	Acute physiology and chronic health evaluation score II
ARDS	Acute respiratory distress syndrome
BE	Basenabweichung
BGA	Blutgasanalyse
BIPAP	Biphasic airway pressure ventilation
CO ₂	Kohlenstoffdioxid
Cpl	Compliance
CRP	C-reaktives Protein
CTR	Kontrolle
dAP	Diastolischer arterieller Druck
dPAP	Diastolischer pulmonalarterieller Druck
EF	Ejektionsfraktion
EKZ	Extrakorporale Zirkulation
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay
FiO ₂	Inspiratorische Sauerstofffraktion der Atemluft
HDU	High dependency unit
HI	Herzindex
HZV	Herzzeitvolumen
ICU	Intensivstation
I.E.	Internationale Einheit
IL	Interleukin
IMA	A. mammaria interna
IMC	Intermediate care
KG	Körpergewicht

KHK	Koronare Herzkrankheit
KI	Konfidenzintervall
LVF	Linksventrikuläre Funktion
mAP	Mittlerer arterieller Druck
MOV	Multiorganversagen
mPAP	Mittlerer pulmonalarterieller Druck
NSAR	Nicht-steroidale Antirheumatika
O ₂	Sauerstoff
paCO ₂	Arterieller Kohlenstoffdioxidpartialdruck
PAF	Plättchenaktivierender Faktor
paO ₂	Arterieller Sauerstoffpartialdruck
PCWP	Pulmonaler kapillärer Verschlussdruck (Wedgedruck)
PEEP	Positiv end-expiratorischer Druck
Pmean	Beatmungsmitteldruck
PMN	Polymorphkerniger (= neutrophiler) Granulozyt
Ppeak	Beatmungsspitzenruck
Pplat	Beatmungsplateaudruck
PTX	Pentoxifyllin
PVRI	Pulmonaler Gefäßwiderstandsindex
Qs/Qt	Pulmonaler Shuntabfluss (Shuntfraktion)
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie
sAP	Systolischer arterieller Druck
SD	Standardabweichung
SEM	Standardfehler
SIR	Systemische inflammatorische Reaktion
SIRS	Systemisches inflammatorisches Reaktionssyndrom
SO ₂	Sauerstoffsättigung
sPAP	Systolischer pulmonalarterieller Druck
SvO ₂	Gemischtvenöse Sauerstoffsättigung
TNF- α	Tumornekrosefaktor α
TV	Tidalvolumen
ZVD	Zentralvenöser Druck

1. EINLEITUNG

1.1 Einführung

“One of the most serious difficulties encountered in total body perfusion is the profound effect upon the lungs that may occur in certain patients. It is indeed discouraging to perform open cardiac surgery, to have the patient in excellent condition throughout the procedure and for a day or two thereafter, finally succumbing to pulmonary insufficiency while the heart itself remains strong to the very end.”

F. D. Dodrill, M.D.

Chicago, September 1957

Mit diesen Worten wurde die Sitzung “Postperfusionsbedingte pulmonale Dysfunktion” des ersten großen internationalen Kongresses zum Thema Herzchirurgie und kardiopulmonaler Bypass 1957 in Chicago eröffnet. In der Geschichte des extrakorporalen Kreislaufes wurde seitdem viele Verbesserungen in der Operationstechnik und auf dem anästhesiologischen Gebiet erreicht, dennoch erleiden auch heute noch bis zu 20 % der elektiven Patienten nach einer aortokoronaren Bypassoperation pulmonale Komplikationen [1]. Die pulmonale Dysfunktion ist neben dem Nierenversagen [2] und der neurologischen Dysfunktion mit verlängerter Aufwachphase [3] eine der meist frequenten Komplikationen nach herzchirurgischen Eingriffen [4, 5]. Das Ausmaß der pulmonalen Dysfunktion nimmt hierbei sehr unterschiedliche Schweregrade an. Insgesamt ist bei 5-8 % dieser Patienten eine Nachbeatmung von mehr als 24 Stunden notwendig [6].

1998 wurden auf dem Kongress der “Association for Cardio-Thoracic Surgery“ die Daten der EuroSCORE (European System for Cardiac Operation Risk Evaluation) - Datenbank vorgestellt [7]. Der EuroSCORE ist eine Skala zur Auswertung der perioperativen Mortalität für herzchirurgische Eingriffe unter Verwendung der Extrakorporalen Zirkulation beim Erwachsenen. Sie wurde anhand von 19.030 Operationen in 8 verschiedenen Ländern erstellt. Die perioperative Gesamtmortalität wurde mit

durchschnittlich 4,8 % innerhalb der Krankenhausverweildauer angegeben [7]. Allein in etwa 1 % der herzchirurgischen Patienten entwickelt sich ein ARDS, verbunden mit einer extrem hohen Mortalität [4]. Die respiratorische Dysfunktion nach herzchirurgischen Eingriffen erhöht die postoperative Mortalität und verlängert den stationären Aufenthalt der Patienten. Sie verzögert ihre Rekonvaleszenz und erzeugt schließlich erhöhte Kosten für das Gesundheitssystem [8, 9].

1.2 Herzchirurgische Operationen mit EKZ und die Inzidenz pulmonaler Komplikationen

Die Koronarchirurgie zählt weltweit zum häufigsten herzchirurgischen Eingriff überhaupt [10]. Die zweithäufigste Operationsart am offenen Herzen stellt nach der Koronarchirurgie die chirurgische Therapie der Herzklappenfehler dar [11]. Im internationalen Vergleich hält Deutschland bei der herzchirurgischen Versorgung eine Spitzenstellung: Im Jahr 2005 wurden in 78 Herzchirurgie-Zentren insgesamt 91.967 Herzoperationen mit EKZ durchgeführt. Je eine Million Einwohner ergibt dies 1.116 Herzoperationen. 62.023 dieser Herzoperationen, das entspricht 63,44 %, entfielen auf Koronarpatienten, 19.203 (20,88 %) auf Patienten mit Herzklappenfehler, 4.054 (4,11 %) auf angeborene Herzfehler und 6.687 (7,27 %) auf sonstige Operationen [12].

Vergleicht man die Inzidenz pulmonaler Komplikationen (gemessen an der Nachbeatmungsdauer) in der Gesamtheit operativer Eingriffe, so liegt die aortokoronare Bypass-Chirurgie mit 5-8 % an vierter Stelle. Eingriffe, die im Bereich des Thorax oder des oberen Abdominalraumes durchgeführt werden, beinhalten das weitaus größte Risiko für postoperative pulmonale Komplikationen einschließlich des Lungenversagens (Tabelle 1). Das Risiko ist bei einem thorakoabdominalen Aortenaneurysma am größten, gefolgt von einem abdominellen Aortenaneurysma und einer Lungenresektionen. Wird jedoch die Anzahl der durchgeführten Eingriffe in der aortokoronaren Bypass-Chirurgie betrachtet, so liegt sie zahlenmäßig weit vor den anderen Hochrisikoeingriffen. Eine ähnliche Inzidenz pulmonaler Störungen ist bei den klappenchirurgischen Eingriffen zu erwarten, die die Anzahl der von einer pulmonalen Dysfunktion betroffenen Patienten noch erhöht.

Tab. 1: Inzidenz der postoperativen Nachbeatmung von mehr als 24 Stunden nach verschiedenen operativen Eingriffen [13]

Operativer Eingriff	Referenz	Postoperative Nachbeatmung > 24 Stunden
Thorakoabdominelles AA	[14-16]	8-33 %
Abdominelles AA	[15, 17]	5-24 %
Lungenresektion	[18, 19]	4-15 %
ACVB	[6]	5-8 %
Andere Eingriffe ^(*)	[20]	0,8 %

AA = Aortenaneurysma, ACVB = Aortokoronarer Venenypass, ^(*) bezieht sich auf gastrointestinale, urologische, gynäkologische und orthopädische Eingriffe

Bei einer Inzidenz von 5-8 % sind somit zwischen 5.000 bis 8.000 herzchirurgische Patienten pro Jahr von der postoperativen pulmonalen Dysfunktion betroffen.

1.3 Risikofaktoren für pulmonale Komplikationen

Aus dem Risikoprofil der Patienten läßt sich auf eine erhöhte Inzidenz postoperativer pulmonaler Komplikationen schliessen [16, 21]. Pedersen et al. untersuchten an mehr als 7.000 Patienten, die sich verschiedenen großen operativen Eingriffen im Bereich der Gastrointestinalchirurgie, der Gynäkologie und der Orthopädie unterzogen, erstens die Inzidenz und die Art postoperativer kardiopulmonaler Komplikationen, zweitens deren Risikofaktoren und drittens die Abschätzung des totalen Risikos bei Koinzidenz mehrerer Risikofaktoren. Die kardiovaskulären Komplikation wurden mit 6,8 % und die pulmonalen Komplikationen mit 4,8 % angegeben [20]. Von den pulmonalen Komplikationen waren die meisten eher als geringfügig zu betrachten. Bei nur 0,8 % der untersuchten Patienten war eine Nachbeatmung für mehr als 24 Stunden notwendig.

Um die Patienten zu identifizieren, die ein erhöhtes Risiko haben, pulmonale Komplikationen (einschließlich der Pneumonie) zu erleiden, wurden die Studien mehrerer Forschungsgruppen untersucht. Trotz methodischer Probleme bezüglich der unterschiedlichen Patienten, meist retrospektiver Datenanalyse und zum Teil

widersprüchlicher Ergebnisse, ließen sich die in Tabelle 2 aufgeführten präoperativen und intraoperativen Faktoren identifizieren.

Tab. 2: Risikofaktoren für postoperative pulmonale Komplikationen [16, 20, 21]

Patientenbezogene Faktoren

- fortgeschrittenes Alter (≥ 70 Jahre)
- Übergewicht
- Nikotinabusus
- Chronisch obstruktive Lungenerkrankungen
- ASA (American Society of Anesthesiologists) Kategorie ≥ 2
- Gleichzeitiges Vorhandensein kardiologischer und pulmonaler Komplikationen

Operationsbedingte Faktoren

- Eingriffe am Thorax oder den Oberbauchorganen
 - Notfalleingriffe
 - OP-Dauer > 3 Stunden
 - Erfordernis größerer Mengen allogener Bluttransfusionen
-

Patienten, die sich einer aortokoronaren Bypassoperation unterziehen, weisen somit per se operationsbedingt durch den Eingriff am Thorax einen Risikofaktor für pulmonale Komplikationen auf. Desweiteren sind bedingt durch die KHK als Grunderkrankung bei vielen Patienten mehrere Risikofaktoren gleichzeitig vorhanden [22, 23]. Häufig bestehen Erkrankungen wie eine arterielle Verschlusskrankheit, Einschränkungen der Versorgung im Splanchnikusgebiet und der Hirnarterien, Nierenfunktionsstörungen und ein Diabetes mellitus. Die Lunge ist oft durch einen langjährigen Nikotinabusus vorgeschädigt. Die gleichzeitige Inzidenz von Lungenerkrankungen im Vergleich zur Durchschnittsbevölkerung ist erhöht [24].

1.4 Herzchirurgische Eingriffe und ARDS

Die postoperative pulmonale Dysfunktion im Rahmen herzchirurgischer Eingriffe stellt ein signifikantes klinisches Problem dar [4, 5]. Das Ausmaß der Störung reicht dabei von subklinischen Veränderungen in der Mehrzahl der Patienten bis zur kompletten

Ausprägung eines Lungenversagens, des adult respiratory distress syndrome (ARDS) (Tabelle 3) oder seiner „Vorstufe“, dem akuten Lungenversagen (Acute lung injury = ALI). Die akzeptierte Definition identifiziert frühzeitig Patienten, die ein ALI oder ein ARDS entwickeln. Zur Diagnosestellung ist bei beiden ein akuter Beginn gefordert, weiterhin vom PEEP-Niveau unabhängige $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ -Werte und der Ausschluss einer Volumenüberladung und /oder einer Herzinsuffizienz.

Tab. 3: Kriterien des ARDS

Beginn	Oxygenierung ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ in mmHg)	PEEP (cm H_2O)	Compliance (ml/cm H_2O)	PCWP (mmHg)	Röntgen-Thorax (Ausmaß der Infiltrate)
A akut	Punkte	Punkte	Punkte		Punkte
	≥ 300 0	≤ 5 0	≥ 80 0		kein Infiltrat 0
	225-299 1	6-8 1	60-79 1	nicht	1 Quadrant 1
	175-224 2	9-11 2	40-59 2	Erfasst	2 Quadranten 2
	100-174 3	12-14 3	20-39 3		3 Quadranten 3
	< 100 4	≥ 15 4	≤ 15 4		4 Quadranten 4
B akut	≤ 300 (≤ 200 = “acute lung injury”)	nicht erfasst	nicht erfasst	< 18	bilateral

(A) Lungenschädigung kategorisiert nach Murray et al. [25]. Der Endpunktwert ergibt sich aus der Summe der individuellen Punkte geteilt durch die Zahl der beurteilten Kriterien. Ein Wert $> 2,5$ weist auf ein ARDS hin. (B) ARDS nach der Definition der Amerikanisch-Europäischen Konsensus Konferenz [26]. Ein ARDS besteht, wenn alle Kriterien erfüllt sind.

Das klinische Vollbild eines ARDS wird nicht häufig angetroffen; die Prävalenz scheint mit 0,5–1,7 % gering. Jedoch ist die Mortalität des Syndroms sehr hoch. Sie wird je nach Studie sehr unterschiedlich angegeben, im Durchschnitt zwischen 50–91,6 % [27-30]. Lediglich Milot et al. konnten eine geringere Inzidenz (0,4 %) und Mortalität (15 %) aufzeigen [31] (Tabelle 4).

Tab. 4: Publikationen zur Inzidenz und Mortalität des ARDS bei Patienten, die unter Verwendung der extrakorporalen Zirkulation (EKZ) operiert wurden

Autor	Erscheinungs- jahr	Studien- zeitraum	Studiendesign	Inzidenz ARDS	Mortalität ARDS
Fowler [29]	1983	1980-1981	prospektiv	4/237 (1,7 %)	2/4 (50 %)
Messent [30]	1992	1987-1988	retrospektiv	11/840 (1,3 %)	6/11 (55 %)
Christenson [28]	1996	1984-1993	retrospektiv	38/3848 (1 %)	24/38 (68,4 %)
Asimakopoulos [4]	1998	1993-1997	retrospektiv	12/2464 (0,5 %)	11/12 (91,6 %)
Milot [31]	2001	1995-1998	retrospektiv	13/3278 (0,4 %)	2/13 (15 %)

1.5 Allgemeine Ursachen der pulmonalen Dysfunktion

Belüftungsstörungen stellen eine Ursache für die pulmonale Dysfunktion dar [32]. Sie sind ein generelles Problem bei operativen Eingriffen. Schon am Anfang des letzten Jahrhunderts untersuchte Pasteur postoperative pulmonale Störungen und bemerkte: „Wenn man die wahre Geschichte der postoperativen Lungenkomplikationen niederschreibt, wird der aktive Kollaps der Lunge durch die nachlassende Inspirationskraft eine wichtige Position unter den auslösenden Ursachen einnehmen“ [33]. Nunn konnte aufzeigen, dass sich im Zustand der Narkose bei Spontanatmung der pulmonale Shunt vergrößert, sich das Ventilations- und Perfusionsverhältnis ungünstig verändert und sich dadurch der Gasaustausch verschlechtert. Er schlussfolgerte, dass zur Erhaltung eines normalen Sauerstoffpartialdruckes eine inspiratorische Sauerstoffkonzentration von 35% erforderlich ist [34], die seitdem allgemein anerkannt ist. Hedenstierna et al. wiesen Lungengewebsverdichtungen nach der Induktion einer Allgemeinanästhesie mit Intubation nach. Bei diesen handelt es sich um Atelektasen, die maßgeblich an der Verschlechterung des pulmonalen Gasaustausches beteiligt sind [35]. Es besteht eine enge Korrelation zwischen der Größe der Atelektasen und dem Shuntvolumen [36]. Die Störungen der arteriellen Oxygenierung sind sowohl unter Spontanatmung als auch unter den Bedingungen der kontrollierten Beatmung vorhanden [32, 34, 37]. Die durch den Lungenkollaps entstandenen Belüftungsstörungen treten

regelmäßig mit der Einleitung der Allgemeinanästhesie auf [32], persistieren postoperativ [38] und können signifikant zur postoperativen Mortalität [39] und zur Erhöhung der Kosten im Gesundheitssystem beitragen [40].

1.6 Postischämische kontraktile Dysfunktion als Ursache der pulmonalen Dysfunktion

Die Extrakorporale Zirkulation geht mit einer myokardialen Dysfunktion einher [41]. In diesem Zusammenhang sind zwei Begriffe von Bedeutung: „Hibernating“ und „stunned myocardium“.

„Hibernating“ beschreibt eine Anpassung des Energieverbrauchs des Herzens, die durch eine Aktivitätsverminderung (eine Verminderung der myokardialen kontraktile Funktion) bedingt durch ein eingeschränktes Energieangebot verursacht wird [42]. Sie ist zum Erhalt der Vitalität wichtig und wird als Anpassung an die reduzierte Koronardurchblutung verstanden. Bleibt nach einer Intervention trotz wiederhergestellter Perfusion die kontraktile Dysfunktion bestehen, wird diese prolongierte postischämische Dysfunktion als „stunning“ bezeichnet [41]. Sie kann nach Ischämien unterschiedlicher Genese für Stunden bis wenige Tage auftreten und postischämische ventrikuläre Arrhythmien in dieser Phase begünstigen [41]. Die Pump-Funktion des Herzens ist in dieser Phase weiterhin eingeschränkt und kann sich klinisch in einer Linksherzinsuffizienz manifestieren [41]. Desweiteren kann sie über eine erhöhte rechtsventrikuläre Nachlast und einer pulmonalen Hypertonie zu einer Rechtsherzinsuffizienz führen [43, 44]. Diese beiden Bedingungen können mit einer Flüssigkeitsansammlung in den Lungen im Sinne einer pulmonalen Stauung verbunden sein und so eine pulmonale Dysfunktion begünstigen.

1.7 Inflammatorische Reaktion nach herzchirurgischen Eingriffen mit EKZ und deren Bedeutung für die pulmonale Dysfunktion

Patienten, die sich einem herzchirurgischen Eingriff unter Verwendung der EKZ unterziehen, sind gleichzeitig mehreren inflammatorischen Reizen ausgesetzt. Zu diesen werden

1. die ablaufende chirurgische Prozedur, die ein Weichteilgewebstrauma setzt,
2. die Ischämiezeit mit der sich anschließenden Reperfusionphase,
3. die Exposition des Blutes mit der künstlichen Oberfläche der extrakorporalen Zirkulation (EKZ) und
4. die Endotoxämie, von der angenommen wird, dass sie durch Freisetzung von Bakterienendotoxin aus geschädigter Darmschleimhaut verursacht wird,

gezählt [45, 46]. Anstelle der Abwehr eines Fremdeinflusses scheint es z.T. zu einer überschießenden Immunantwort zu kommen, die sich gegen den Körper selbst wendet [47-49].

Eine komplexe Kaskade aus humoralen und zellulären Systemen wird ausgelöst. Sie ist charakterisiert durch die Stimulierung des Komplementsystems [50, 51], des intrinsischen Gerinnungssystem, fibrinolytischer Mechanismen, der Expression von Adhäsionsmolekülen, der Freisetzung von Kallikrein und Bradykinin [48]. Leukozyten werden aktiviert und setzen proteolytische Proteine, Sauerstoffradikale, Arachnidonsäuremetabolite und Zytokine [52, 53], darunter IL-6, IL-8 und TNF- α frei [54-58]. Es kommt zu einer Zell- und Gewebsschädigung [59-61].

In einer Vielzahl von experimentellen und klinischen Studien wurde die inflammatorische Reaktion (Systemic inflammatory response (SIR)) bei Patienten nach EKZ beschrieben [46, 55, 62, 63]. Der größte Anteil der Patienten zeigt eine leichte Ausprägung der Entzündungsreaktion, die meist klinisch unbemerkt bleibt [64]. In etwa 2 % der Fälle treten schwerere Reaktionen auf [65].

Ungeklärt bleibt bis jetzt die Frage, welcher der inflammatorischen Reize als hauptverantwortlich für die Auslösung der inflammatorischen Reaktion ist [66, 67]. Es ist anzunehmen, dass nicht nur ein Faktor, sondern das Zusammenspiel mehrerer Faktoren die inflammatorische Reaktion hervorruft. Die inflammatorische Reaktion nach EKZ kann u.a. eine Störung in der Mikrozirkulation und eine gesteigerte kapilläre Permeabilität

verursachen [46, 64]. Dieser Zustand wird auch als „kapilläres Leck“ bzw. in ihrer Vollmanifestation als „Capillary leak syndrome“ bezeichnet [68].

Bislang wird angenommen, dass folgende Pathomechanismen bei der Mikrozirkulationsstörung und beim „Capillary leak“ beteiligt sind: eine Hypoxie des Endothels, eine durch Anaphylatoxine (z.B. C3a, C5a), Lipopolysaccharide und Zytokine (v.a. IL-8) verursachte Aktivierung von neutrophilen Granulozyten, Thrombozyten und des Kapillarendothels [47, 69-72]. Es kommt zur Adhäsion von Granulozyten an das Endothel, deren Migration ins Gewebe und zur Freisetzung von Proteasen, Radikalen und andere zytotoxische Substanzen, die das Gewebe und das Endothel schädigen [73-75]. Die Permeabilität wird erhöht und das Endothel ist für größere Moleküle, z.B. Proteine, durchlässiger.

Die Lunge scheint auf die inflammatorische Reaktion nach der EKZ sehr empfindlich zu reagieren. Im klinischen Alltag ist einer der Organschäden, der am häufigsten mit der inflammatorischen Reaktion assoziiert ist, die pulmonale Dysfunktion [4, 5]. Sie ist mit dem Schweregrad des „Capillary leaks“ assoziiert [68] und macht sich in einer herabgesetzten Lungencompliance, einer vergrößerten Shuntfraktion, einer erhöhten Atemarbeit und einer erhöhten Wahrscheinlichkeit einer Pneumonie und Atelektasenbildung bemerkbar [46].

1.8 Pneumonierisiko nach herzchirurgischen Eingriffen

Die pulmonale Dysfunktion geht häufig mit einer verlängerten Nachbeatmungsdauer einher. Eine der gefürchtetsten Komplikation bei verzögerter Extubation ist die Pneumonie. Beatmungsassoziierte Pneumonien gelten als häufigste auf der Intensivstation erworbene Infektionen [76], wobei die Inzidenz bei intubierten und maschinell beatmeten Patienten um das 6- bis 21-fache erhöht ist und im Mittel auf ca. 17,5 % geschätzt wird [77]. Die Inzidenz ist abhängig von der Beatmungsdauer; so steigt das kumulative Pneumonierisiko mit der Beatmungsdauer und ist innerhalb der ersten Woche mit ca. 3 % täglich am höchsten [77]. Die Inzidenz ist ebenfalls abhängig vom Patientengut. Bei kardiochirurgischen Eingriffen ergibt sich für Patienten, die älter als 60 Jahre sind, eine Wahrscheinlichkeit von 17,4 % an einer Pneumonie zu erkranken.

Diese Wahrscheinlichkeit wird durch komplexe Eingriffe, die länger als 8 Stunden dauern, noch deutlich erhöht; die Inzidenz wird hier mit 32,9 % angegeben [78].

Die Gesamtletalität kardiochirurgischer Patienten liegt abhängig vom präoperativen Gesamtzustand des Patienten und der Dringlichkeit des Eingriffes zwischen 2-10 % [79-81]. Beatmungsassoziierte Pneumonien erhöhen die Letalität dieser Patienten. Nach herzchirurgischen Eingriffen wird sie sehr unterschiedlich angegeben (16-57 %, [82, 83]).

1.9 Pharmakologische Ansätze

Verschiedene pharmakologische Interventionen sind in den letzten Jahren unternommen worden, um die inflammatorische Antwort nach Eingriffen mit EKZ zu reduzieren und die Lungenfunktion zu verbessern. Am häufigsten untersucht wurden antiinflammatorische Medikamente wie Steroide und Protease Inhibitoren [58, 62, 84].

Das Glukokortikoid Methylprednisolon zeigte kontroverse Ergebnisse. Logde konnte im Tierversuch eine verbesserte Lungenfunktion nachweisen [85]. Bei der gleichen Dosierung konnte dies jedoch nicht in randomisierten kontrollierten Studien (RCT) bestätigt werden [86, 87]. Die hochdosierte Kortisontherapie erwies sich durch eine erhöhte Infektionsrate als nachteilig [84, 88]. 2006 erzielten Whitlock et al. einen günstigen Effekt durch die zweimalige Gabe von 250 mg Methylprednisolon [84]. Die Gabe des Serinproteinaseinhibitors Aprotinin in das Priming der EKZ führte zu einer verringerten postoperativen Morbidität und einer verkürzten Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation [58], ebenso wie zu einer Verminderung der pulmonalen Dysfunktion. Aprotinin hemmt neben der Aktivierung des Komplementsystems und der Fibrinolyse die Proteinase Trypsin, Plasmin und Kallikrein und besitzt damit antiinflammatorische und hämostatische Eigenschaften [89]. Alarmierend sind jedoch aktuelle Ergebnisse einer Studie, die insbesondere eine erhöhte Inzidenz von postoperativen Nierenversagen und mykardialen Ischämien zeigt, so dass zur Zeit von der routinemäßigen Anwendung eher abgeraten werden muss [90]. Ein dem Aprotinin ähnliches Wirkspektrum besitzt der in dieser Studie verwendete Wirkstoff Pentoxifyllin (PTX). Mit PTX soll ein neuer Versuch unternommen werden, die inflammatorische Reaktion nach EKZ einzudämmen und die Lungenfunktion zu verbessern.

1.10 Pentoxifyllin

Pentoxifyllin (PTX = 1-(5-oxo-hexyl-3,7-dimethylxanthin)) ist ein Methylderivat mit hämorheologischen und immunmodulatorischen Eigenschaften. Seit über vier Jahrzehnten wird es zur Behandlung verschiedener Formen der vaskulären Insuffizienz bei peripherer arterieller und arteriovenöser Durchblutungsstörung (pAVK) [91-94] und zerebraler Durchblutungsstörung [95, 96] angewandt. Desweiteren erstrecken sich die Einsatzgebiete auf okuläre Durchblutungsstörungen (wie akuter und chronischer Mangeldurchblutung im Netz- und Aderhautbereich) [97] und durchblutungsbedingte Innenohr-Funktionsstörungen (bei z.B. Tinnitus oder Hörsturz) [98]. Ursprünglich wurde das Medikament in den Vereinigten Staaten zur Behandlung der Claudatio intermittens zugelassen. Nach damaligem Kenntnisstand glaubte man die Wirkung auf eine Vasodilatation zurückführen zu können, jedoch konnte gezeigt werden, dass ein bedeutender Effekt PTXs in einer Steigerung der Fluidität der Erythrozytenmembran liegt [99-101]. Desweiteren hat PTX einen hemmenden Effekt auf die Thrombozytenaggregation [102, 103]. Hierauf basierend verbessert PTX die Mikrozirkulation und damit die Gewebeoxygenierung. Es liegen Studien vor, in denen Pentoxifyllin neben Medikamenten wie Naftidrofuryl positive Einflüsse auf das Fontaine Stadium II haben sollte [91, 104]; jedoch war in anderen gut kontrollierten Studien kein Effekt nachweisbar, so dass die Arzneimittelkommission der dt. Ärzteschaft dies im September 1997 so formuliert hat: „Für alle anderen in Deutschland verfügbaren vasoaktiven Substanzen fehlen dagegen zur Zeit stringente therapeutische Wirksamkeitsnachweise“.

Seit neuerer Zeit wird PTX in mehreren Studien in Hinblick auf seine immunmodulatorischen Eigenschaften überprüft.

1.10.1 Immunmodulatorische Eigenschaften

Pentoxifyllin besitzt neben seinen rheologischen Eigenschaften auch antiinflammatorische Wirkungen. In Studien mehrerer Arbeitsgruppen konnte eine Verminderung der Konzentration von IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, TNF- α und eine Degranulationshemmung neutrophiler Granulozyten (PMN) nachgewiesen werden [105-108]. Der pharmakologische Wirkungsmechanismus von PTX ist bislang noch nicht

vollkommen geklärt. Es wird eine Interaktion mit extrazellulär lokalisierten Adenosinrezeptoren angenommen, wobei es hierzu unterschiedliche Forschungsergebnisse gibt [109-111]. Als sicher gilt die Wirkung PTXs als Phosphodiesterasehemmer. Die hydrolytische Spaltung von intrazellulärem cAMP durch Phosphodiesterasen wird gehemmt und in der Folge die Bildung toxischer Sauerstoffradikale durch aktivierte polymorphkernige Leukozyten [111, 112].

Seit in experimentellen Studien gezeigt werden konnte, dass Pentoxifyllin (PTX) in der Lage ist, eine durch aktivierte Granulozyten verursachte inflammatorische Reaktion zu vermindern, wird der Einsatz von Xanthinderivaten wie PTX als Therapiemöglichkeit bei septischen Prozessen, ARDS u.a. inflammatorischen Prozessen diskutiert [113]. Bei septischen Patienten konnte ein günstiger Effekt auf die Inflammationsreaktion nach Bakteriämie, Organfunktion und die Letalität des Endotoxinschocks nachgewiesen werden [114-116]. 1993 führten Butler et al. eine Pilotstudie an Bypasspatienten durch, die mit EKZ operiert worden waren [117]. Seitdem sind mehrere Studien mit Pentoxifyllin bei herzchirurgischen Patienten mit EKZ unter verschiedenen Gesichtspunkten durchgeführt worden [118-123].

1.10.2 Pharmakokinetik

Der Wirkstoff Pentoxifyllin liegt in Tablettenform und als Lösung vor. Bei den zugelassenen Indikationen soll die Dosierung laut Hersteller zwischen 400 bis 1200 mg pro Tag betragen. Aufgenommen im Körper gelangt PTX ohne Plasmaeiweißbindung auf dem Blutweg zur Leber. Es unterliegt einem hohen „first-past“-Effekt. PTX wird von der Leber und den Erythrozyten in sieben Metabolite umgewandelt [100]. In der Leber entsteht durch Reduktion mittels der Aldoketoreduktase ein „aktiver Metabolit 1“, durch Oxidation vornehmlich die „aktiven Metabolite 4 und 5“ [105]. Die Metabolite 1 und 5 zeigen eine ähnliche Wirkung wie PTX auf die Membranfluidität und eine größere Wirkung als PTX auf die Thrombozytenaggregationshemmung [100]. Die relativen Konzentrationen des Wirkstoffes und seiner Metabolite bleiben konstant. Dabei ist die Konzentration des Metaboliten 5 am höchsten, gefolgt von Metabolit 1, PTX und schließlich Metabolit 4 [124]. Die Wirkstoffkonzentrationen in den einzelnen Geweben sind nahezu gleich. Dies wurde in Leber, Herz, Niere, Lunge, Gehirn und Skelettmuskel nachgewiesen [125].

Die Elimination findet hauptsächlich renal über den Metaboliten 5 statt. PTX selbst und Metabolit 1 sind nicht im Urin nachweisbar. 8 Stunden nach intravenöser Applikation von PTX sind 43,8 % der gegebenen Dosis in Form von Metabolit 5 und 4 im Urin gemessen worden [126]. Die Halbwertszeit von 200 mg PTX beträgt nach intravenöser Gabe zwischen 1 und 1,6 Stunden [126].

Bei niereninsuffizienten Patienten ist eine Dosisreduktion nötig; 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 [127]. Bis auf die Wirkungsverstärkung blutdrucksenkender Medikamente sind keine Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten bekannt. Als Nebenwirkungen werden neben einer allergischen Reaktion v.a. Schwindel, Kopfschmerzen und Magen-Darm-Beschwerden angegeben. Bei kontinuierlicher Gabe von PTX sind Magen-Darm-Beschwerden in bis zu 40 % beobachtet worden [128].

1.11 Fragestellung

Eingriffe am offenen Herzen sind mit dem Risiko pulmonaler Funktionsstörungen behaftet, die von subklinischen pulmonalen Dysfunktionen bis in seltenen Fällen zur Ausbildung eines ARDS mit sehr hoher Letalität führen können. Noch weit häufiger ist die Entwicklung von beatmungsassoziierten Pneumonien, die ebenfalls mit einer hohen Sterblichkeit (25 – 50 %) einhergehen [129, 130]. Studien haben zum Ziel, eine Substanz und ihre Dosierung zu finden, die die Lungenschädigung nach herzchirurgischen Eingriffen reduzieren kann. Desweiteren soll sie die postoperative Sterblichkeit, die Verweildauer auf den Überwachungseinheiten sowie die Kosten für das Gesundheitssystem verringern können.

Aufgrund der Datenlage lässt sich anhand der antiinflammatorischen und hämorheologischen Eigenschaften PTXs vermuten, dass es sich hierbei um einen Wirkstoff handelt, den man erfolgreich zur Reduktion des Ausmaßes der pulmonalen Dysfunktion nach Bypass-Operationen einsetzen kann. Da in früheren Studien ein abweichendes Zeit- und Dosismanagement angewandt wurde, existieren derzeit keine definitiven Empfehlungen für eine optimale Applikation von PTX.

Ziel unserer Untersuchung war die Beantwortung folgender Fragestellungen:

1. Kann mit Hilfe einer Einmalgabe von 5 mg/kgKG PTX eine Suppression des TNF α als Indikator einer abgeschwächten Immunreaktion auf die EKZ erzielt werden?
2. Hat die prophylaktische Anwendung von PTX Einfluss auf die Lungenfunktion und die Hämodynamik der Patienten nach Anwendung der EKZ?
3. Hat die prophylaktische Anwendung von PTX einen klinisch relevanten Einfluss auf die Nachbeatmungsdauer und der Liegezeit auf den postoperativen Überwachungseinheiten?

2. METHODIK

2.1 Patienten und Studienmedikation

Bei der vorliegenden Untersuchung handelt es sich um eine prospektive randomisierte und kontrollierte Studie (RCT). Die Studie war doppelt verblindet. Präoperativ wurden 40 Patienten durch Randomisierung in zwei Gruppen eingeteilt: Die Verum-Gruppe (PTX: n = 20) erhielt einen Bolus 5 mg/kgKG Pentoxifyllin direkt nach dem ersten Hautschnitt. Die Kontrollgruppe (CTR: n = 20) bekam 0,9 %ige Kochsalzlösung als Placebo.

Ein Patient aus der Kontrollgruppe wurde nachträglich aufgrund von fehlenden Daten der pulmonalarteriellen Drücke von der Studie ausgeschlossen, so dass in diese Untersuchung die Daten von 39 Patienten eingingen. Sie wurden in der Zeit vom 09.01.2002 bis zum 21.07.2003 zur Durchführung einer elektiven aortokoronaren Bypassoperation bei koronarer 2- oder 3-Gefäßerkrankung in der Klinik für Herzchirurgie aufgenommen. Nach Genehmigung durch die örtliche Ethikkommission wurden die Patienten durch den Studienleiter aufgeklärt und willigten schriftlich in die Teilnahme an der Studie ein (Einwilligungsformular siehe Anhang). Sie wurden darauf hingewiesen, dass sie jederzeit und unbegründet die Teilnahme an der Studie widerrufen können.

Ausschlusskriterien für die Teilnahme an der Untersuchung waren weibliches Geschlecht, akuter oder drei Monate zurückliegender Herzinfarkt, eine schlechte linksventrikuläre Funktion (LVF) mit einer Ejektionsfraktion (EF) < 40 %, vorangegangene Herzoperationen, eine chronische Lungenerkrankung, eine Niereninsuffizienz (Serumkreatinin > 2,0 mg/dL), eine Lebererkrankung (Aspartat-Aminotransferase (ASA) > 40 U/L, Alanin-Aminotransferase (ALA) > 40 U/L), ein nicht behandelter, bzw. nicht optimal eingestellter Diabetes mellitus, schwere Blutgerinnungsstörungen, eine erhöhte Krampfbereitschaft, akute oder chronische zerebrale Durchblutungsstörungen und die Einnahme von antiinflammatorisch wirkenden (z.B. Glukokortikoide) oder durchblutungsfördernden Medikamenten.

2.2 Anästhesie und Patientenmonitoring

Die Prämedikation, die Einleitung und die Aufrechterhaltung der Narkose waren standardisiert: Am Abend vor der Operation erhielten die Patienten 5 mg Nitrazepam bzw. 20 mg Dikaliumclorazepat und ca. 30 Minuten vor Einleitung der Narkose 1 mg Flunitrazepam per os. Eine Dauermedikation mit herzkreislaufwirksamen Medikamenten wie Betablockern, Calciumantagonisten, Nitraten wurde bei den Patienten in gewohnter Dosierung bis zum Morgen des Operationstages weitergeführt.

Mit Beginn der Vorbereitungsmaßnahmen wurden die Patienten mit einem 5 - Kanal – EKG mit ST-Segmentanalyse und einer automatischen Blutdruckmessung überwacht. Die Sauerstoffsättigung wurde kontinuierlich mittels Pulsoxymetrie gemessen. Die ermittelten Kreislaufparameter wurden auf einem Zentralmonitor (SC 9000XL, Siemens, München, Deutschland) wiedergegeben. Die Patienten erhielten einen peripheren Venenkatheter und zur direkten Blutdruckmessung wurde die Arteria radialis punktiert.

Die Narkose wurde intravenös mit dem Hypnotikum Etomidate (0,2 - 0,3 mg/kgKG) und dem Opioid Sufentanil (0,5 – 0,7 µg/kgKG) eingeleitet. Zur Muskelrelaxation wurde Pancuroniumbromid (0,1 mg/kgKG) verwendet. Nach der endotrachealen Intubation (Trachealtubus, Fa. Rüsch, Kernen, Deutschland, Tubusgröße ID 8,5 mm) wurden die Patienten initial mit einem inspiratorischen Sauerstoffanteil von 100 % mit einem Gasgemisch aus Sauerstoff, Luft und 0,6 – 0,8 Vol % Isofluran beatmet. Die Narkose wurde im weiteren Verlauf durch Propofol 1 % (2 - 6 mg/kgKG/h), Sufentanil (0,5 – 1,25 µg/kgKG/h) und Einzelgaben von Pancuroniumbromid balanciert aufrecht erhalten.

Bei der druckkontrollierten Beatmung (Cato, Dräger Medical, Lübeck, Deutschland) waren der PEEP mit 5 mbar und das Tidalvolumen mit 8 - 9 ml/kg KG als Standardeinstellung vorgegeben. Das Verhältnis von Inspiration zu Expiration wurde mit 1:1,7 vorgegeben. Die Frequenz wurde unter dem Gesichtspunkt der Einhaltung einer arteriellen Normokapnie eingestellt.

Zur weiteren Vorbereitung wurde die Vena jugularis interna mit einem dreilumigen Zentralvenenkatheter (Multi-Lumen-Katheter, Arrow International Inc., Reading, USA) in Seldinger Technik punktiert. Auf gleichem Weg wurde eine Schleuse zur Einführung eines Pulmonaliseinschwemmkatheters angelegt (Edwards, Lifesciences, Irvine, USA). Dieser wurde mit einem Monitor (Baxter Modell Vigilance, Edwards, Lifesciences,

Irvine, USA) verbunden und ermöglichte die semikontinuierliche Messung und Darstellung des Herzzeitvolumens (HZV), des Herzindex (HI) und der gemischt-venösen Sauerstoffsättigung (SvO₂). Desweiteren wurden die pulmonalarteriellen Drücke gemessen.

Die Patienten erhielten eine Magensonde, einen Blasendauerkatheter und eine rektale Temperatursonde.

Arterielle und gemischt-venöse Blutgasanalysen wurden im Operationsverlauf und während des postoperativen Intensivstationaufenthaltes in zeitlich definierten Intervallen durchgeführt (BGA-Gerät: ABL 700, Radiometer GmbH, Hamburg, Deutschland).

Gegen Ende der Operation erhielten alle Patienten einen passageren epikardialen Herzschrittmacher (Modell Osypka Pace 203H, Osypka # Medical GmbH, Berlin, Deutschland).

Nach der Operation erfolgte der Transport auf die Intensivstation für die postoperative Überwachung. Die Patienten wurden im BIPAP-Modus (Biphasic airway pressure ventilation) druckkontrolliert nachbeatmet. Die Beatmungsdrücke wurden so angepasst, dass ein Tidalvolumen von 8 - 9 ml/kgKG erreicht wurde. Der PEEP wurde bei 5 mbar belassen. Die Sedierung wurde mit einer kontinuierlichen Infusion von Propofol 2 % (1,0 – 4,0 mg/kgKG/h) fortgeführt. Die Patienten bekamen Bolusinjektionen mit Pethidin (25 – 150 mg) und Piritramid (3,75 – 7,5 mg) zur Analgesie. Die Volumengabe erfolgte ZVD-gesteuert, wobei der ZVD zwischen 8 - 12 mmHg liegen sollte. Als Volumenersatz wurde Ringerlösung oder, falls erforderlich, Gelatine Polysuccinat gegeben. Der Hämatokrit wurde über 0,27 % gehalten, wenn nötig durch Transfusion von Erythrozytenkonzentraten. Bei einem Abfall des Herzindex unter 2,5 l/min/m² wurde Adrenalin gegeben. Noradrenalin wurde verabreicht, wenn der mittlere arterielle Druck (mAP) trotz eines Herzindex über 2,5 l/min/m² unter einem Wert von 65 mmHg lag. Die Patienten erhielten Vasodilatoren (Urapidil, Nitroprussid) bei mAP-Werten über 90 mmHg. Auf der Intensivstation wurden keine Steroide oder Nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAR) verabreicht. Die Einstellung des Herzschrittmachers erfolgte nach klinischen Gesichtspunkten durch die Stationsärzte. Die Extubation erfolgte, wenn die Patienten die Extubationskriterien erfüllten (Kriterien siehe unter Punkt 2.5.5). Bei der Verlegung von der Intensivstation auf die Intermediate Care (IMC) - Einheit, bzw.

von der IMC - Einheit auf die periphere Station mußten die unter 2.5.5 genannten Kriterien erfüllt sein.

Die Stationsärzte waren nicht in die Studie einbezogen und kannten die Entblindung der randomisierten Patienten nicht.

2.3 Extrakorporale Zirkulation

Alle Patienten wurden mit dem Standardverfahren der offenen Herzchirurgie mit einem nicht-pulsatilen kardiopulmonalen Bypass in moderater Hypothermie operiert. Bei allen an dieser Studie teilnehmenden Patienten wurde die EKZ S III mit Rollerpumpen (Fa. Stöckert®, München, Deutschland) verwendet. Das Gerät wurde mit einem Standardschlauchsystem (Dideco 702®, HMT-Medizintechnik GmbH, Fürstenfeldbruck, Deutschland) und einem Membranoxygenator (Medos Highlight Membran, Medos AG, Stolberg, Deutschland) mit einem zur Umgebungsluft offenen System zusammengeschlossen. Das Vorfüllvolumen für eine ausreichende Blutzirkulation betrug 1430 ml und enthielt 1100 ml Voll-Elektrolytlösung (Ringer® - Lösung bestehend aus Na⁺ 140 mmol, K⁺ 5 mmol, Ca²⁺ 2,5 mmol, Mg²⁺ 1,5 mmol und Cl⁻ 153 mmol), Mannitol 20 % (3 ml/kgKG) und 20 - 45 ml Natriumbikarbonat (NaHCO₃).

Nach der Sternotomie erfolgte eine Vollheparinisierung mit 300 I.E./kgKG unfraktioniertem Heparin. Die Heparinisierung durch die Bestimmung der Acute Clotting Time (ACT) wurde im halbstündigen Abstand mittels eines ACTTM Gerätes (Medtronic Hemotec®, vertrieben durch Cardiotron®, Halle, Deutschland) kontrolliert. Bei ACT-Werten < 500 Sekunden wurde erneut Heparin verabreicht (2500 I.E.). Im Anschluss erfolgte die aortale Kanülierung am Übergang der Aorta ascendens in den Arcus aortae (24 Fr. Terumer) und die venöse Kanülierung mit einem Einstufenkatheter (36/51 Fr., Fa. Jostra AG, Hirrlingen, Deutschland) im Atrium dexter.

Das venöse Blut wurde aus den beiden Hohlvenen nach Anreicherung mit Sauerstoff (O₂) und Elimination von Kohlenstoffdioxid (CO₂) in den arteriellen Kreislauf des Patienten über die Aorta zurück gepumpt (Zielwerte im Meßbereich: paO₂: 120 - 160 mmHg; paCO₂: 30 - 40 mmHg). Nach erfolgter Kanülierung begann die extrakorporale Zirkulation; standardgemäß erfolgte die Zirkulation mit laminarem Blutfluss.

Nach Anschluss an die EKZ erfolgte nach Volumenentlastung des Herzens das Abklemmen der Aorta descendens. Die antegrade 8 °C kalte Kardioplegie (Buckberg/Beyersdorf, Köhler Chemie, Alsbach, Deutschland) wurde als Mischung von Blut aus der EKZ mit einer kristalloiden, kardioplegischen Lösung im Verhältnis 4:1 (Blut:Lösung) hergestellt. Sie diente dem Myokard als Schutz während der Ischämiezeit. Die Kardioplegie wurde in 20 minütigen Intervallen wiederholt.

Das Perfusionsvolumen der EKZ wurde mit 2,2 – 2,5 l/min/m² Körperoberfläche berechnet und es wurde ein nicht-pulsatiler Fluss mit einem mittleren Druck von 60 – 70 mmHg erzeugt. Sank während der EKZ - Phase der mittlere Druck (mAP) unter 50 mmHg, wurde eine Bolusinjektion von 50 µg Noradrenalin über die EKZ verabreicht. Ein Noradrenalin-Perfusor wurde nach Wirkung mit einer Infusionsrate von 2 - 15 µg/min an den Patienten geschlossen, wenn der Blutdruck sich nach Bolusinjektion nicht in den gewünschten Bereich erholte.

Die extrakorporale Zirkulation wurde in moderater Perfusionshypothermie (32 °C) durchgeführt, um den Sauerstoffbedarf des Gewebes zu vermindern. Zu Beginn der EKZ betrug die Temperatur des arteriellen Perfusats 37 °C. Bei Aufnahme des vollen Perfusionsflusses wurden die Patienten auf 32 °C abgekühlt. Die Wiedererwärmung begann 5 Minuten vor der Öffnung der Aorta, so dass die Körpertemperatur zum Abgangzeitpunkt von der EKZ wieder 37 °C betrug.

Nach Öffnen der Aortenklemme (declamping) erhielt jeder Patient 6 mmol Magnesium.

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

2.4 Materialien

2.4.1 ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay)

Die Bestimmung von TNF- α wurde mit Human TNF- α UltraSensitive der Firma Biosource International (Human TNF- α UltraSensitive, Biosource International, Camarillo, California, USA) durchgeführt, die bei -73 °C gelagert wurden. Zur Messung der Werte wurde ein 340 ATTC Mikrotiterplattenleser mit zugeschaltetem Thermoelement (Firma SLT Lab Instruments, Crailsheim, Deutschland) und das dazugehörige Computerprogramm Easy-fit Version 2.01 benutzt.

2.4.2 Geräte und zusätzliche Materialien:

- Laborfuge M (Fa. Heraeus, Osterode, Deutschland)
- Röhrchen, 4ml (Fa. Sarstedt, Nürnberg-Rommelsdorf, Deutschland)
- Mikroliterpipetten, Handdispenser (Fa. Eppendorf, Hamburg, Deutschland)
- Mehrkanalpipette (Fa. Eppendorf)
- Macro Pipettierhilfe (Fa. BRAND, Wertheim, Deutschland)
- Pipettierhilfe elektrisch (Fa. Hirschmann, Eberstadt, Deutschland)
- Pipettierspitzen (Fa. Eppendorf)
- Meßpipetten (Fa. Greiner, Lemgo, Deutschland)
- Mikrolitergefäße (Fa. Eppendorf)

2.5 Untersuchungsablauf und Probengewinnung

2.5.1 Messzeitpunkte

Zu insgesamt 4 Messzeitpunkten wurden die folgenden Werte ermittelt: Beatmungsparameter, Blutgasanalysen und hämodynamische Parameter. Weiterhin wurden Plasmaproben entnommen.

Die definierten Messzeitpunkte sind in der Tabelle 5 dargestellt.

Tab.5: Messzeitpunkte

t1	Nach Einleitung der Narkose, vor Beginn der EKZ und vor Gabe der Testsubstanz (prae - EKZ)
t2	30 min nach Abgang von der EKZ (post EKZ)
t3	3 h nach Ankunft auf der Intensivstation (ICU)
t4	Am Morgen des 1. postoperativen Tages auf der Intensivstation (1. POD)

Die einzelnen Parameter werden im Folgenden aufgezählt.

2.5.2 Inflammatorische Parameter

Zeitgleich mit den Röhren für die Blutgasanalyse wurden weitere 10 ml arterielles Blut in EDTA-Röhren (Ethylendiamintetraessigsäure) abgenommen, das bei einer Umdrehungszahl von 3.600 p.m. für 15 Minuten zentrifugiert wurde (Modell Labofuge 200, Heraeus, Sepatech, Osterode, Deutschland). Das Blutserum wurde auf 4 Cryo-Röhren (Cryo, Greiner bio – one - GmbH, Frickenhausen, Deutschland) verteilt, welche anschließend in flüssigem Stickstoff schockgefroren und danach bei $-73\text{ }^{\circ}\text{C}$ (Modell 86c-Freezer, Forma-Scientific, Marietta, US) asserviert und später zum Ermitteln der TNF- α Konzentration herangezogen wurden.

Die Messung der Konzentrationen von TNF- α im Plasma wurden mittels ELISA (Enzyme-linked immunosorbent assay, Human TNF- α UltraSensitive, Biosource International, Camarillo California, USA) entsprechend den Herstellerangaben bestimmt. Die Proben wurden dazu jeweils doppelt gemessen. Die Ergebnisse fanden sich im linearen Anteil der Standardkurve.

Als Ergänzung der TNF- α -Werte zur Beurteilung der generellen Entzündungsreaktion wurden die CRP-Werte und die Leukozytenzahlen im Labor bestimmt.

Aus den prä- und postoperativen Laborwerten zogen wir als groben Anhalt für die Nierenfunktion die prä- und postoperativen Kreatinin-Clearance-Werte heran. Diese wurden mit der Cockcroft-Gault-Formel berechnet.

2.5.3 Globale hämodynamische Parameter und Katecholaminverbrauch

- Diastolischer und systolischer arterieller Blutdruck (dAP, sAP)
- Mittlerer arterieller Blutdruck (mAP)
- Zentraler Venendruck (ZVD)
- Herzzeitvolumen (HZV) und Herzindex (HI)
- Gemischt venöse Sättigung (SvO₂)

Zu allen vier Messzeitpunkten wurde der Verbrauch der Katecholamine Adrenalin und Noradrenalin vermerkt.

2.5.4 Lungenfunktionsparameter

2.5.4.1 Beatmungsparameter und pulmonaler Gasaustausch

Folgende Beatmungsparameter wurden erhoben (nur zu den Messzeitpunkten t1- t3):

- Atemfrequenz (Af)
- Tidalvolumen (TV)
- Inspiratorische Sauerstofffraktion der Atemluft (FiO₂)
- Beatmungsspitzenndruck (Ppeak)
- Beatmungsplateaudruck (Pplat)
- Beatmungsmitteldruck (Pmean)
- Positiver end-expiratorischer Druck (PEEP)
- Compliance (Cpl)

Die statische Compliance wurde wie folgt errechnet: $TV / (P_{plat} - PEEP)$.

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

- Sauerstoffpartialdruck (paO₂)
- Kohlenstoffdioxidpartialdruck (paCO₂)

- Sauerstoffsättigung (SO₂)
- pH-Wert
- Basenabweichung (BE)

Es wurde gleichzeitig Blut aus dem arteriellen Zugang und aus dem Pulmonalkatheter entnommen.

Zur Beurteilung der Lungenfunktion wurde weiterhin die alveoläre-arterielle pO₂-Differenz (AaDO₂) bestimmt. Dabei wurde ein respiratorischer Quotient (RQ) von 0,8 angenommen. Aus der Gasgleichung ergibt sich:

$$paO_2 = (FiO_2 \times (PB_{atm} - SVP_{H_2O}) - paCO_2 / RQ ,$$

wobei paO₂ der alveoläre pO₂, PB_{atm} der Barometerdruck, SVP_{H₂O} der gesättigte Vapordruck bei 37°C, und paCO₂ der alveoläre pCO₂, der als gleichwertig mit dem paCO₂ angenommen wird.

Die Shuntfraktion (Q_s/Q_t) wurde kalkuliert aus:

$$Q_s/Q_t = AaDO_2 \times 0,0031 / (AaDO_2 \times 0,0031 + SO_2 - SvO_2),$$

wobei SO₂ die arterielle und SvO₂ die gemischt-venöse Sauerstoffsättigung wiedergibt.

Alle Messungen wurden bei dem Patienten in Rückenlage vorgenommen.

Anmerkung: Am Morgen des 1. postoperativen Tages (t4) atmeten die Patienten spontan und waren nicht mehr mit einem Pulmonalkatheter versorgt, so dass es zu diesem Zeitpunkt keine Pulmonaldrücke, keine gemischtvenöse Sauerstoffsättigung und keine Beatmungsparameter ermittelt werden konnten.

2.5.4.2 Pulmonale Hämodynamik

- Diastolischer und systolischer Pulmonalarteriendruck (dPAP, sPAP)
- Mittlerer Pulmonalarteriendruck (mPAP)
- Pulmonaler kapillärer Verschlussdruck (Wedge-Druck, PCWP)
- Pulmonaler Gefäßwiderstandsindex (PVRI)

Der pulmonale Gefäßwiderstand wurde wie folgt errechnet: 79,92 x (MPAP – PCWP)/CI.

2.5.5 Klinische Daten

Es wurden die Operationszeit, die Bypasszeit, die Aortenklemmzeit (x-clamp), die Dauer der Nachbeatmung, die Länge des Aufenthaltes auf der Intensivstation (ICU) und der Intermediate Care Einheit (IMC) dokumentiert. Die Verweildauer auf der Intensivstation und der IMC wurde als High dependency unit (HDU) - Zeit zusammengefasst. HDU ist eine Bezeichnung, die im angloamerikanischen Sprachraum für eine Einheit intensivmedizinischer Betreuung und Überwachung angewandt wird, die auf einer peripheren Station nicht geleistet werden kann.

Es wurden folgende Kriterien für die Extubation und für die Verlegungen festgelegt:

Kriterien für die Extubation:

- Bewußtseinsklarer, kooperativer Patient mit suffizienten Schutzreflexen
- Stabiler hämodynamischer Zustand (über mind. 30 min.)
- Körperkerntemperatur $\geq 36\text{ °C}$
- Spontanatmung mit einer Druckunterstützung $\leq 10\text{ mbar}$ und einem $\text{FiO}_2 \leq 0,35$
- Suffizienter Gasaustausch: Atemfrequenz $\leq 20/\text{min}$, $\text{pO}_2 \geq 70\text{ mmHg}$ und $\text{pCO}_2 \leq 50\text{ mmHg}$

Kriterien für die Verlegung von der Intensivstation auf die IMC-Einheit:

- Extubierter Patient
- Adäquate Oxygenierung ($\text{SpO}_2 \geq 95\%$) unter zusätzlicher Sauerstoffgabe von max. 6 ltr./min via Nasensonde
- Stabiler hämodynamischer Zustand mit geringfügiger Gabe inotrop oder vasokonstriktiv wirkender Medikamente: Adrenalin $\leq 0,05\text{ µg/kg/min}$, Dobutamin $\leq 5\text{ µg/kg/min}$ und Noradrenalin $\leq 0,3\text{ µg/kg/min}$

Kriterien für die Verlegung von der IMC-Einheit auf die periphere Station:

- Kooperativer, bewußtseinsklarer Patient

- $SpO_2 \geq 90\%$ ohne zusätzliche Sauerstoffgabe
- Keine ventrikuläre Arrhythmie
- Keine Tachykardie
- Keine Zeichen einer Ischämie im Elektrokardiogramm (EKG)
- Keine Thoraxdrainagen
- Urinmenge $> 0,5$ ml/kg/h
- Keine Gabe von inotropen Substanzen oder Vasopressoren

2.6 Auswertung und Statistik

Wir untersuchten im Rahmen einer randomisierten Doppelblindstudie Patienten, denen intraoperativ nach dem ersten Hautschnitt als Kurzinfusion PTX infundiert wurde (Verum) von Patienten, denen zum gleichen Zeitpunkt eine isotone NaCl-Lösung als Placebo (Kontrolle) verabreicht wurde. Die Gruppenstärke orientierte sich an ähnlichen, bereits veröffentlichten Studien [119, 120]. Die Power-Analyse ergab eine Gruppengröße von 19 Patienten oder mehr, um einen Unterschied zwischen den Gruppen von 25 % in der Beatmungszeit mit einer Power von 80 % und einer Signifikanz von 0,05 erfassen zu können.

Die Normalverteilung wurde mit dem Kolmogorov-Smirnov Test getestet. Die χ^2 Analyse wurde für kategoriale Daten angewandt. Die Unterschiede zwischen den Gruppen wurden mit dem Student-t-Test oder Mann-Whitney U-Test für unabhängige kontinuierliche Variablen untersucht. Die Auswertung der Gruppenunterschiede für wiederholte Meßdaten im Studienverlauf erfolgte jeweils via Multivarianzanalyse mit Kovarianzanalyse (ANOVA). Eine Posthoc-Analyse erfolgte für den Fall, dass ein signifikanter Unterschied ($p < 0,05$) für das Kriterium Gruppe und für den zeitlichen Verlauf vorlag. Die Auswertung der Gruppenunterschiede für wiederholte Meßdaten im Studienverlauf erfolgte jeweils via Multivarianzanalyse mit Kovarianzanalyse (ANOVA). Der Posthoc t-Test für paarige Variablen wurde angewandt, um Unterschiede zu den Ausgangsdaten zu ermitteln. Unterschiede zwischen den Gruppen zum jeweiligen Meßzeitpunkt wurden mit dem Student's-t-Test errechnet. Nicht-parametrische Tests (Friedman, Wilcoxon) wurden für nicht normal-verteilte Daten angewandt.

Alle Werte sind als Mittelwert \pm Standardfehler angegeben oder Median mit 25 / 75 % Quartilen, wenn nicht anders vermerkt.

Werte wurden ab einer Überzufälligkeit von $p \leq 0,05$ als signifikant angesehen. Ab einem $p \leq 0,1$ wird von einem Trend gesprochen. Anhand von vielfachen Vergleichen ist die Datenanalyse letztlich als deskriptiv zu verstehen [131]. Darauf beruhend wird der Terminus „signifikant“ (für $p < 0,05$) als eine Beschreibung angewandt, um Gruppenunterschiede anzuzeigen.

Die Datenanalyse erfolgte mit dem Statistikprogramm SPSS 12.0 für Windows; die Graphiken entstanden mit dem Programm SigmaPlot 2001.

3. ERGEBNISSE

3.1 Gruppenvergleich

Die Patienten wurden in die Klinik für Herzchirurgie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein Campus Lübeck aufgenommen, um elektiv eine aortokoronare Venenbypass-Operation (ACVB) durchführen zu lassen. Die zugrunde liegende Erkrankung stellte eine 1- und 2- (n = 4) oder 3-Gefäßerkrankung (n = 35) dar.

Abgesehen von einem Patienten aus der Placebogruppe fand die Operation unter Verwendung der Arteria mammaria interna (IMA) statt, wobei entweder die linke (LIMA), die rechte (RIMA) oder beide Arterien (BIMA) verwendet wurden. Zusätzlich wurden 1 bis 4 Venenbypässe gelegt.

Die Tabelle 6 zeigt die Verteilung der zugrunde liegenden Gefäßerkrankung und des durchgeführten Operationsverfahrens.

Tab.6: Zugrunde liegende Gefäßerkrankung und durchgeführtes Operationsverfahren

	Gesamt (n = 39)	PTX-Gruppe (n = 20)	CTR-Gruppe (n = 19)
1-und 2-GE	4	1	3
3-GE	35	19	16
1fach ACVB + IMA	10	4	6
2fach ACVB + IMA	10	4	6
2fach ACVB	1	0	1
3fach ACVB + IMA	15	11	4
4fach ACVB + IMA	3	1	2

*PTX: Pentoxifyllin-Gruppe; CTR: Kontrol-Gruppe; GE: Gefäßerkrankung;
ACVB: Aortokoronarer Venenbypass; IMA: A. mammaria interna-Bypass.*

Es gab keine signifikanten Gruppenunterschiede bei der Anzahl der Gefäßerkrankungen und der Anzahl der Bypässe, wobei die PTX-Gruppe im Durchschnitt 2,71 Bypässe gegenüber 2,11 Bypässen in der Kontrollgruppe erhielt (p = 0,25).

Die biometrischen Daten der Patienten sind in der Tabelle 7 zusammengefaßt.

Tab.7: Biometrische und klinische Daten

	PTX-Gruppe(n = 20)	CTR-Gruppe (n = 19)	p
Alter (Jahre)	63 ± 6	65 ± 7	0,386
Grösse (cm)	176 ± 6	175 ± 7	0,750
Gewicht (kg)	86 ± 13	87 ± 16	0,817
Körperoberfläche(kg/cm ²)	2,05 ± 0,18	2,04 ± 0,22	0,893
Raucher (%)	29	6	0,076
Ejektionsfraktion (%)	65,7 ± 12,2	67,0 ± 11,0	0,741

Mittelwert ± Standardabweichung; p: T-Test; PTX: Pentoxifyllin-Gruppe; CTR: Kontroll-Gruppe

Es gab keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich Alter, Größe, Gewicht, Körperoberfläche und Ejektionsfraktion zwischen der Verum- und der Placebogruppe ($p > 0,10$). Es ist ein Trend hinsichtlich einer unterschiedlichen Anzahl der Raucher festzustellen, wobei 29 % der Patienten der PTX-Gruppe und dagegen nur 6 % in der Kontrollgruppe rauchten oder geraucht haben sollen ($p = 0,076$).

Die Daten der operativen Zeiträume sind in der Tabelle 8 zusammengefaßt. Bezüglich der Dauer der Operation ließ sich kein signifikanter Unterschied finden ($p = 0,20$). Die Bypasszeit betrug in der PTX-Gruppe 99 ± 29 min, in der Kontrollgruppe 84 ± 19 min und die Aortenklemmzeit in der PTX-Gruppe 65 ± 17 min und in der Kontrollgruppe 56 ± 14 min. Es gab damit einen Trend zu einer längeren Bypass- und Aortenklemmzeit in der Pentoxifyllin-Gruppe (jeweils $p = 0,077$).

Tab.8: Daten der operativen Zeiträume

	PTX (n = 20)	CTR (n = 19)	p
Operationszeit (min)	241 ± 43	224 ± 42	0,199
Bypasszeit (min)	99 ± 29	84 ± 19	0,077
Aortenklemmzeit (min)	65 ± 17	56 ± 14	0,077

Mittelwert \pm Standardabweichung; p : T-Test; PTX: Pentoxifyllin-Gruppe;
CTR: Kontroll-Gruppe

3.2 Inflammatorische Parameter

Zu allen vier Messzeitpunkten wurde im Serum die TNF- α -Konzentration bestimmt. Die Verläufe der Serumspiegel von TNF- α sind in Abbildung 1 dargestellt.

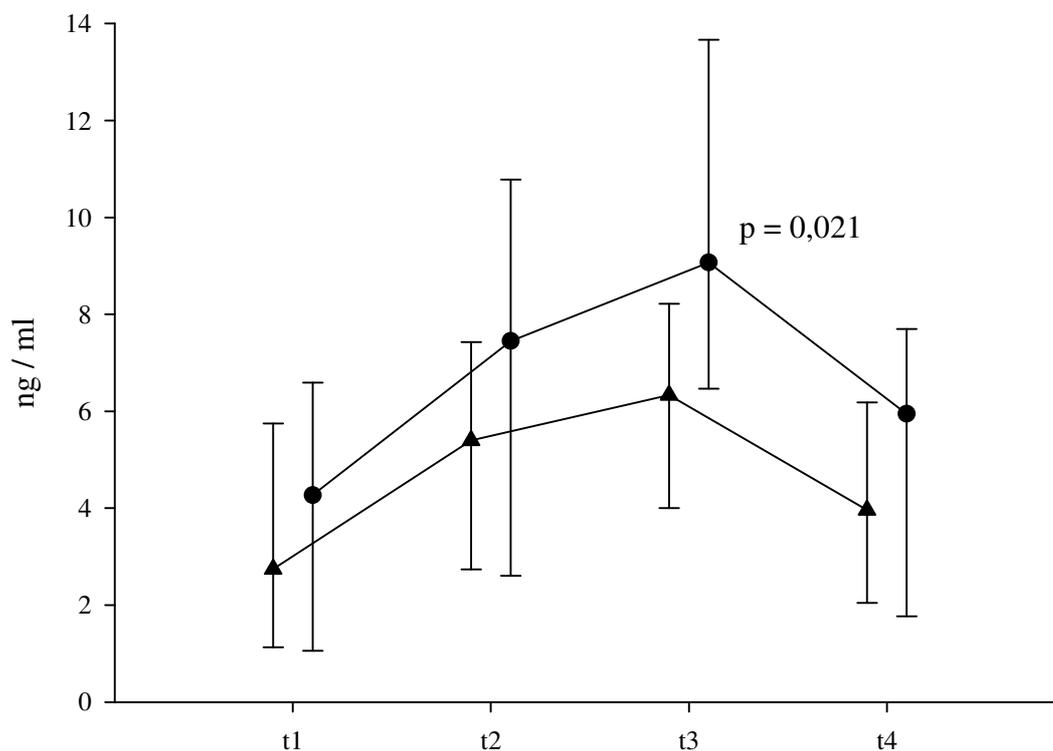


Abb.1: Verläufe der Serumspiegel von TNF- α

Median \pm Quartile; p : Mann-Whitney-U-Test. Die Dreiecke (\blacktriangle) repräsentieren die Pentoxifyllin-Gruppe (PTX), die Punkte (\bullet) repräsentieren die Kontroll-Gruppe (CTR). t1: Ausgangslage nach Intubation vor Hautschnitt und vor PTX-Gabe; t2: 30 min nach Abgang von der EKZ; t3: drei Stunden nach Ankunft auf der Intensivstation, t4: 1. postoperativer Morgen

In den beiden Gruppen gab es zum Ausgangszeitpunkt t1 keinen Unterschied bei den von uns gemessenen inflammatorischen Parametern (Leukozyten, CRP und TNF- α). Die Leukozyten- und die CRP-Werte waren für die Kriterien Gruppe und Zeit auch im

Verlauf nicht unterschiedlich (Tabelle 9). Die TNF- α -Werte stiegen im zeitlichen Verlauf in beiden Gruppen nach Beginn der EKZ an. Die Patienten der Pentoxifyllin-Gruppe zeigten signifikant niedrigere TNF- α -Werte nach Ankunft auf der Intensivstation zum Zeitpunkt t3 (6,3 ng / mL (4 / 8,2)) verglichen mit der Kontrollgruppe (9,1 ng / mL (6,5 / 13,7) (Mittelwert \pm Quartile), $p = 0,021$).

Die Kreatinin und die Kreatinin-Clearence-Werte wurden als Marker für die renale Dysfunktion herangezogen. Es gab keine signifikanten Gruppen- und Zeitunterschiede (Tabelle 9).

Tab.9: Inflammatorische Parameter und renale Funktionsparameter

	Gruppe	t1	t3	t4	p
Kreatinin (mmol/l)	PTX	75 \pm 11	81 \pm 14	87 \pm 15	0,79
	CTR	76 \pm 10	84 \pm 10	88 \pm 12	
Kreatinin-Clearence (ml/min)	PTX	109 \pm 15	101 \pm 20	93 \pm 13	0,79
	CTR	107 \pm 21	96 \pm 19	92 \pm 21	
Leukozyten (10 ³ /ml)	PTX	7,1 \pm 1,7	9,8 \pm 3,5	10,7 \pm 4,3	0,49
	CTR	6,8 \pm 1,3	8,6 \pm 3,5	9,4 \pm 2,3	
CRP (mg/dl)	PTX	11 \pm 17	116 \pm 63	207 \pm 71	0,40
	CTR	5 \pm 10	72 \pm 54	193 \pm 79	

Mittelwert \pm Standardabweichung; p: ANOVA für wiederholte Messungen für die Kriterien Gruppe und Zeit; PTX: Pentoxifyllin-Gruppe; CTR: Kontroll-Gruppe; t1: Ausgangslage nach Intubation vor Hautschnitt und vor PTX-Gabe; t3: drei Stunden nach Ankunft auf der Intensivstation, t4: 1. postoperativer Morgen

3.3 Globale hämodynamische Parameter und Katecholaminverbrauch

In der Ausgangslage bei t1 gab es in den untersuchten hämodynamischen Standardmessungen keine Gruppenunterschiede. Im weiteren Verlauf zeigten sich für die Standardmessungen von mAP, ZVD, HI, SvO₂ weder ein Zeit- noch ein Gruppenunterschied (Tabelle 10).

Tab. 10: Globale hämodynamische Parameter

	Gruppe	t1	t2	t3	t4	p
mAP (mmHg)	PTX	85 ± 14	80 ± 11	77 ± 9	83 ± 9	0,43
	CTR	83 ± 12	80 ± 13	80 ± 11	78 ± 11	
HI (L / min / kg)	PTX	2,3 ± 0,6	3,7 ± 0,6	2,9 ± 0,5	3,7 ± 0,7	0,44
	CTR	2,7 ± 1,1	3,6 ± 0,8	3,1 ± 0,7	3,5 ± 0,8	
SvO ₂ (%)	PTX	83 ± 4	80 ± 9	68 ± 7	67 ± 6	0,095
	CTR	80 ± 10	83 ± 5	67 ± 7	66 ± 5	
ZVD (mmHg)	PTX	11,9 ± 3,9	11,8 ± 4,7	11,2 ± 4,8	9,4 ± 3,0	0,25
	CTR	10,6 ± 4,2	10,1 ± 4,2	12,5 ± 4,2	10,6 ± 4,2	

Mittelwert ± Standardabweichung; p: ANOVA für wiederholte Messungen für die Kriterien Gruppe und Zeit; PTX: Pentoxifyllin-Gruppe; CTR: Kontroll-Gruppe; mAP: Mittlerer arterieller Druck; HI: Herzindex; SvO₂: gemischt-venöse Sauerstoffsättigung; ZVD: Zentral venöser Venendruck; t1: Ausgangslage nach Intubation vor Hautschnitt und vor PTX-Gabe; t2: 30 min nach Abgang von der EKZ; t3: drei Stunden nach Ankunft auf der Intensivstation, t4: 1. postoperativer Morgen

Zu den Messzeitpunkten t1 bis t4 wurde jeweils der Katecholaminverbrauch vermerkt. Zum Zeitpunkt t1 benötigte kein Patient Noradrenalin. Nach der Entwöhnung von der EKZ (t2) benötigten mehr Patienten der PTX-Gruppe Noradrenalin zur Behandlung einer Hypotonie (PTX: n = 5, CTR: n = 0; p = 0,047). Am Morgen des ersten postoperativen Tages verhielt es sich umgekehrt. Der Noradrenalinverbrauch der Patienten der CTR-Gruppe war höher (PTX: n = 0, CTR: n = 5; p = 0,02) (Tabelle 11). Der Adrenalinverbrauch war zu keinem Zeitpunkt unterschiedlich. Es gab keinen Gruppenunterschied hinsichtlich der Volumensubstitution oder der Urinausscheidung.

Tab. 11: Katecholaminverbrauch

	Gruppe	t1	t2	t3	t4
Noradrenalin	PTX	0	5 ^(a)	1	0
(n = Anzahl der Patienten)	CTR	0	0	3	5 ^(a)
Adrenalin	PTX	0	1	2	0
(n = Anzahl der Patienten)	CTR	1	1	4	3

(^a) $p < 0,05$ Unterschied zwischen den Gruppen; PTX: Pentoxifyllin-Gruppe; CTR: Kontroll-Gruppe; t1: Ausgangslage nach Intubation vor Hautschnitt und vor PTX-Gabe; t2: 30 min nach Abgang von der EKZ; t3: drei Stunden nach Ankunft auf der Intensivstation, t4: 1. postoperativer Morgen

3.4 Lungenfunktionsparameter

3.4.1 Beatmungsparameter und pulmonaler Gasaustausch

Der PEEP war mit 5 mbar als Standardeinstellung vorgegeben. Die Beatmungsdrücke (Pplat, Pmean und Ppeak) und die Compliance zeigten bei den Kriterien Gruppe und Zeit keinen signifikanten Unterschied (Tabelle 12).

Zur Beurteilung des Gasaustausches wurde die alveolär-arterielle Sauerstoffdifferenz (AaDO₂) berechnet. Hierbei zeigte sich weder beim Kriterium Zeit noch beim Kriterium Gruppe ein Unterschied.

Auch die Shuntfraktion (Qs/Qt) ergab keine statistischen Gruppen- oder Zeitunterschiede.

Nachfolgend sind einige der Lungenfunktionsparameter in der Tabelle 12 aufgeführt.

Tab. 12: Lungenfunktionsparameter

	Gruppe	t1	t2	t3	p
pPeak (mmHg)	PTX	19,8 ± 3,0	21,6 ± 3,9	29,1 ± 4,9	0,61
	CTR	19,6 ± 5,3	20,5 ± 5,2	29,3 ± 6,4	
pMean (mmHg)	PTX	9,0 ± 1,1	9,5 ± 1,3	11,8 ± 1,7	0,86
	CTR	8,5 ± 1,9	9,2 ± 1,5	11,6 ± 1,7	
Compliance (ml/mbar)	PTX	58 ± 13,7	53 ± 19,0	55 ± 17,2	0,16
	CTR	67 ± 16,6	61 ± 21,8	51 ± 13,6	
AaDO ₂ (mmHg)	PTX	224 ± 113	367 ± 153	158 ± 47	0,52
	CTR	254 ± 97	353 ± 116	166 ± 63	
Qs/Qt (%)	PTX	11,2 ± 5,6	18,4 ± 7,7	7,9 ± 2,3	0,52
	CTR	12,7 ± 4,8	17,7 ± 5,8	8,3 ± 3,1	

Mittelwert ± Standardabweichung; p: ANOVA für wiederholte Messungen für die Kriterien Gruppe und Zeit; PTX: Pentoxifyllin-Gruppe; CTR: Kontrollgruppe; AaDO₂: Alveolar-arterielle Sauerstoffdifferenz; Qs/Qt: Shuntfraktion; t1: Ausgangslage nach Intubation vor Hautschnitt und vor PTX-Gabe; t2: 30 min. nach Abgang von der EKZ; t3: drei Stunden nach Ankunft auf der Intensivstation

3.4.2 Pulmonale Hämodynamik

Bei den pulmonalarteriellen Drücken kam es zu signifikanten Zeit- und Gruppenunterschieden. Nach Entwöhnung von der Herzlungenmaschine zeigten die Patienten aus der PTX-Gruppe einen höheren pulmonalarteriellen Verschlussdruck (17 ± 5 mmHg in der PTX-Gruppe versus 13 ± 6 mmHg in der CTR) und niedrigere PVRI-Werte (135 ± 88 dyn * sec * cm⁵ /m² in der PTX-Gruppe versus 226 ± 164 dyn * sec * cm⁵ /m² in der CTR; p = 0,036). Die PVRI-Werte in der CTR-Gruppe stiegen drei Stunden nach Ankunft auf der Intensivstation auf 265 ± 145 dyn * sec * cm⁵ /m² und waren damit im Vergleich zur Ausgangslage signifikant erhöht.

Tab. 13: Pulmonale Hämodynamik

	Grupp					p
	e	t1	t2	t3	t4	
sPAP (mmHg)	PTX	28 ± 5	31 ± 10	28 ± 7 (^a)	30 ± 7	0,005
	CTR	28 ± 9	29 ± 9	35 ± 9 (^b)	33 ± 9 (^b)	
mPAP (mmHg)	PTX	20 ± 4	23 ± 6	21 ± 5 (^a)	20 ± 5	0,044
	CTR	20 ± 7	22 ± 7	26 ± 6 (^b)	22 ± 6	
PCWP (mmHg)	PTX	14 ± 4	17 ± 5 (^{a,b})	14 ± 5	11 ± 4 (^b)	0,042
	CTR	15 ± 7	13 ± 6	15 ± 4	13 ± 4	
PVRI _(dyn * sec * cm⁵ / m²)	PTX	223 ± 114	135 ± 88 (^{a,b})	207 ± 94	197 ± 110	0,030
	CTR	171 ± 109	226 ± 164	265 ± 145 (^b)	186 ± 101	

Mittelwert ± Standardabweichung; p: ANOVA für wiederholte Messungen; (^a) p < 0,05 Unterschied zwischen den Gruppen, (^b) p < 0,05 Unterschied verglichen mit der Ausgangslage; PTX: Pentoxifyllin-Gruppe; CTR: Kontroll-Gruppe; sPAP: Systolischer Pulmonalarteriendruck; mPAP: Mittlerer Pulmonalarteriendruck; PCWP: Pulmonalkapillärer Verschlussdruck; PVRI: Pulmonary vascular resistance index; t1: Ausgangslage nach Intubation vor Hautschnitt und vor PTX-Gabe; t2: halbe Stunde nach Abgang von der EKZ; t3: drei Stunden nach Ankunft auf der Intensivstation; t4: 1. postoperativer Morgen

Zum Messpunkt t3 nach Ankunft auf der Intensivstation ergaben sich signifikant höhere pulmonalarterielle Drücke für mPAP (p = 0,017) und sPAP (p = 0,011). Die Verläufe der Parameter mPAP, sPAP und PVRI werden nachfolgend in Abbildungen 2, 3 und 4 dargestellt.

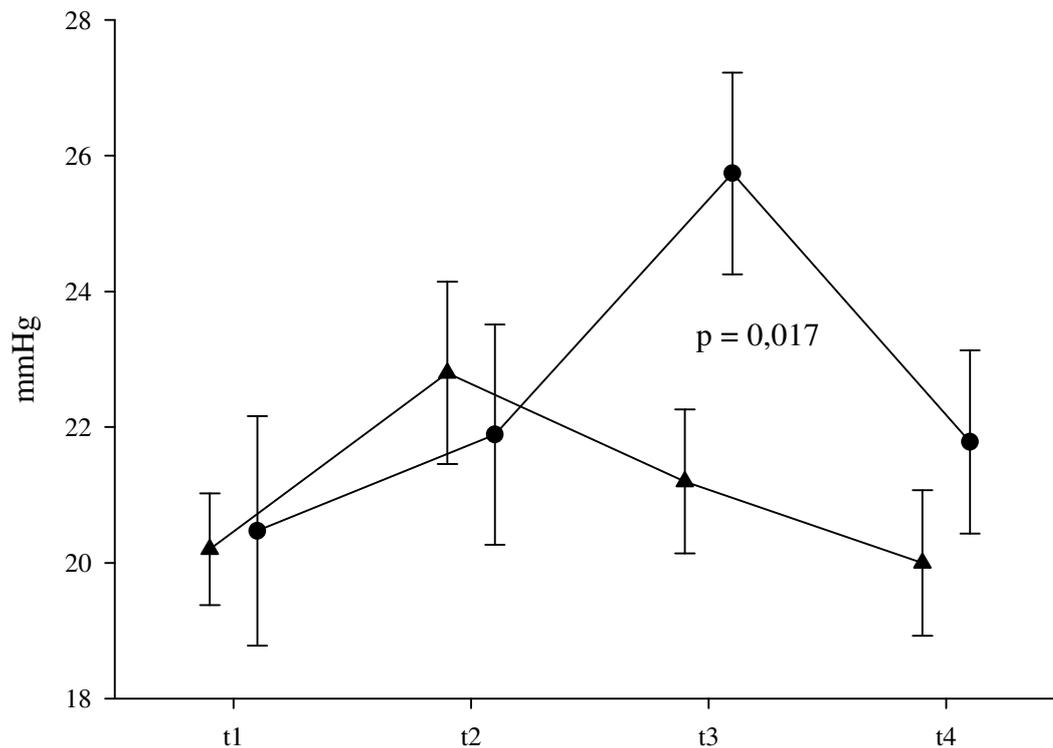


Abb. 2.: mPAP

Mittelwert \pm Standardfehler; p: ANOVA für wiederholte Messungen. Die Dreiecke (\blacktriangle) repräsentieren die Pentoxifyllin-Gruppe (PTX), die Punkte (\bullet) repräsentieren die Kontroll-Gruppe (CTR). t1: Ausgangslage nach Intubation vor Hautschnitt und vor PTX-Gabe; t2: halbe Stunde nach Abgang von der EKZ; t3: drei Stunden nach Ankunft auf der Intensivstation; t4: 1. postoperativer Morgen

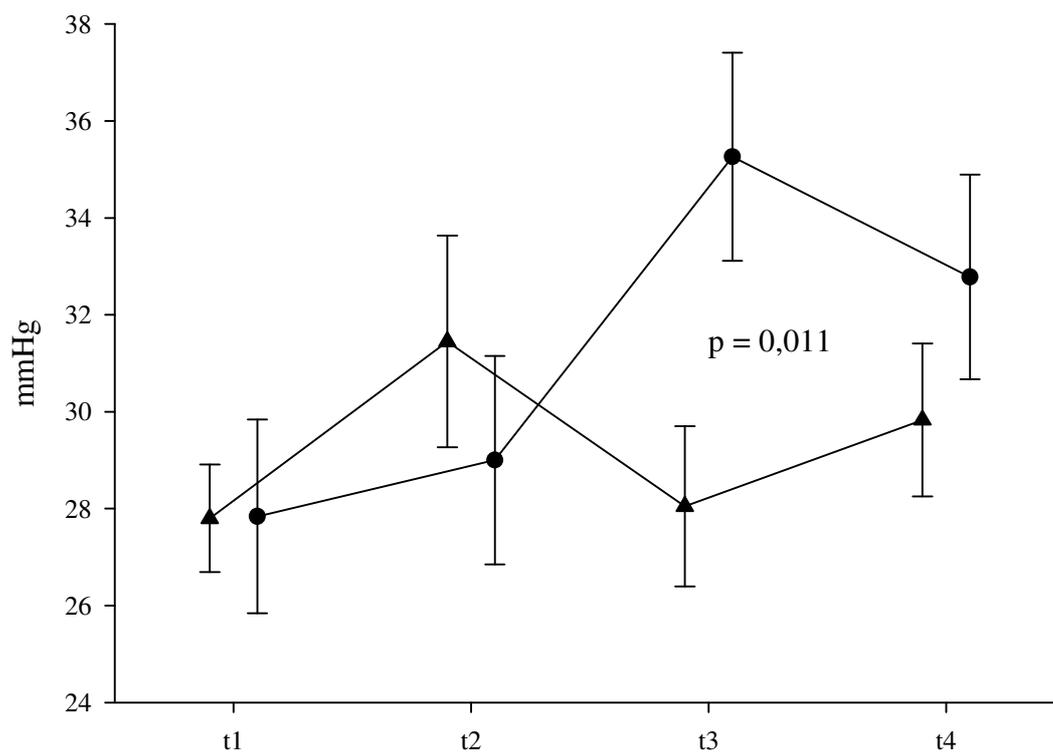


Abb.3: sPAP

Mittelwert \pm Standardfehler; p: ANOVA für wiederholte Messungen. Die Dreiecke (\blacktriangle) repräsentieren die Pentoxifyllin-Gruppe (PTX), die Punkte (\bullet) repräsentieren die Kontroll-Gruppe (CTR). t1: Ausgangslage nach Intubation vor Hautschnitt und vor PTX-Gabe; t2: halbe Stunde nach Abgang von der HLM; t3: drei Stunden nach Ankunft auf der Intensivstation; t4: 1. postoperativer Morgen.

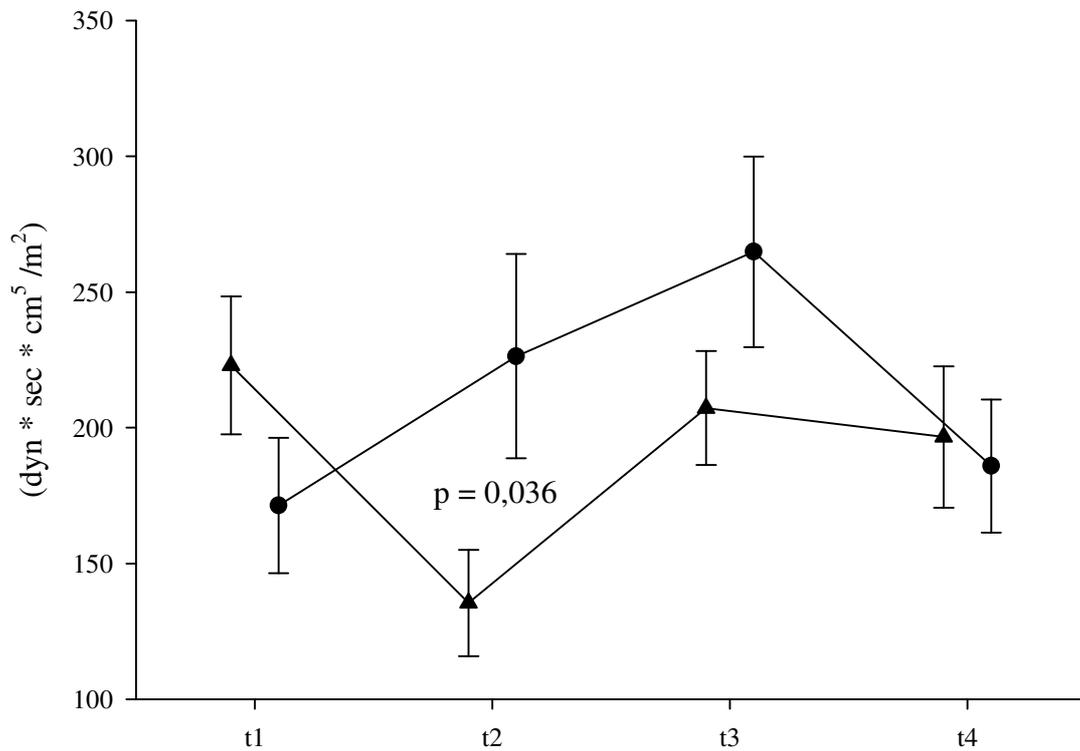


Abb.4: PVRI

Mittelwert \pm Standardfehler; p : ANOVA für wiederholte Messungen. Die Dreiecke (▲) repräsentieren die Pentoxifyllin-Gruppe (PTX), die Punkte (●) repräsentieren die Kontroll-Gruppe (CTR). $t1$: Ausgangslage nach Intubation vor Hautschnitt und vor PTX-Gabe; $t2$: halbe Stunde nach Abgang von der HLM; $t3$: drei Stunden nach Ankunft auf der Intensivstation; $t4$: 1. postoperativer Morgen. Mittelwert \pm Standardfehler.

3.5 Klinische Parameter

Die Nachbeatmungsdauer stellt die Zeit der Beatmung auf der Intensivstation dar. Die PTX-Gruppe wurde im Trend gesehen mit $10,0 \pm 3,5$ Std. (Min/max: 4/16 Std.; Konfidenzintervall (KI): 1,8 Std.) versus $12,3 \pm 4,2$ Std. (Min/max: 5-24 Std.; KI: 2,4 Std.) weniger nachbeatmet ($p = 0,077$) (Tabelle 14).

Fasst man die Liegedauer der Intensivstation (ICU) und der Intermediate Care Station (IMC) in Stunden zusammen, so ergibt sich eine signifikant kürzere Liegedauer für die PTX-Gruppe ($p= 0,037$). Dabei verbrachte diese Gruppe insgesamt $95,28 \pm 34,48$ Std. (Min/max: 32/190 Std.; KI: 17 Std.) auf beiden Stationen und die Kontrollgruppe $118,95 \pm 29,38$ Std. (Min/max: 66/165 Std; KI: 16 Std.), d.h. im Durchschnitt wurden die Patienten der PTX-Gruppe fast einen gesamten Tag früher auf die periphere Station verlegt (Tabelle 14).

Tab.14: Nachbeatmung und Liegedauer

	PTX (n = 20)	CTR (n = 19)	p
Nachbeatmungsdauer (Std.)	$10,0 \pm 3,5$	$12,3 \pm 4,2$	0,077
ICU – Liegedauer (Std.)	$21,3 \pm 2,1$	$28,6 \pm 25,8$	0,238
IMC – Liegedauer (Std.)	$74,0 \pm 34,0$	$89,3 \pm 25,8$	0,137
HDU – Liegedauer (Std.)	$95,3 \pm 34,5$	$119,0 \pm 29,4$	0,037

Mittelwert \pm Standardabweichung; p: T-Test; PTX: Pentoxifyllin-Gruppe; CTR: Kontroll-Gruppe; ICU: Intensive care unit; IMC: intermediate care unit; HDU: high dependency unit (HDU = ICU und IMC)

Die Nachbeatmungszeit und die Liegedauer sind nachfolgend in den Abbildungen 5 und 6 dargestellt.

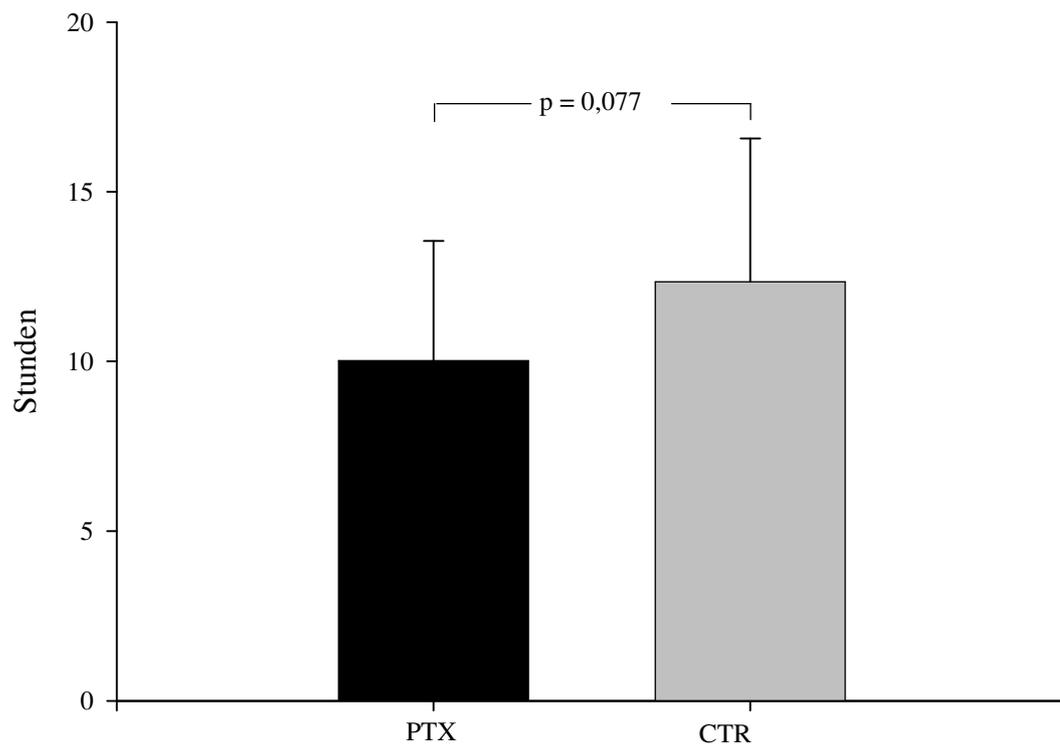


Abb.5: Darstellung der Nachbeatmungsdauer

Mittelwert \pm Standardabweichung; p: T-Test; PTX: Pentoxifyllin-Gruppe; CTR: Kontroll-Gruppe

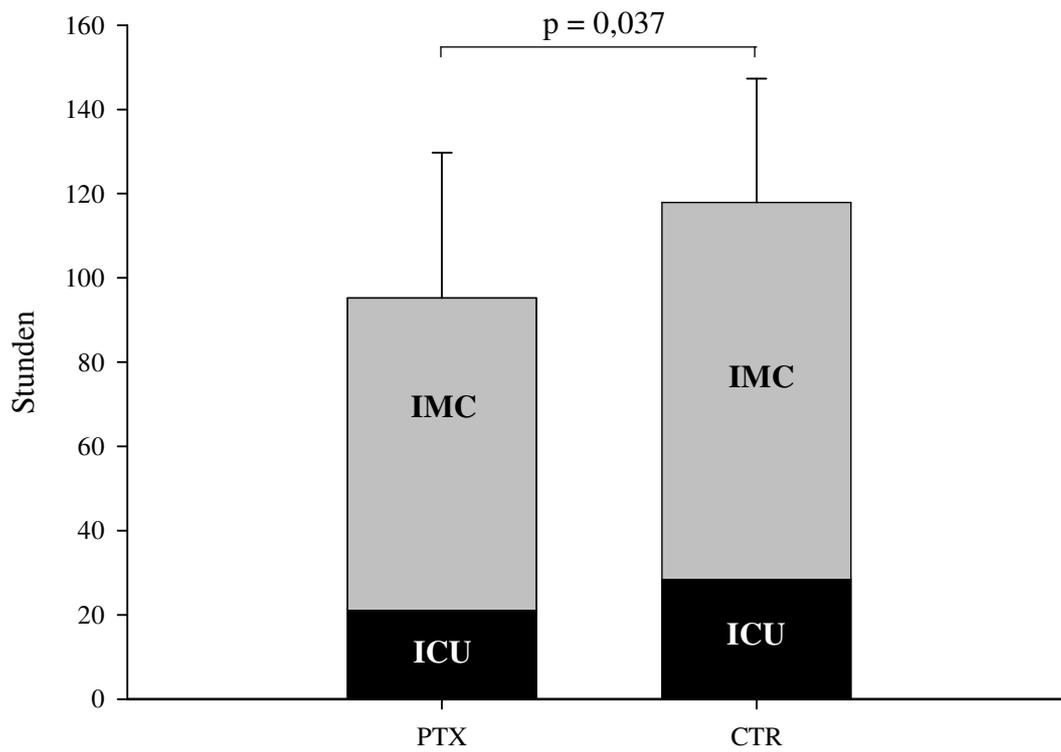


Abb.6 : Darstellung der Liegezeiten auf der ICU und IMC

Mittelwert ± Standardabweichung; p: T-Test; PTX: Pentoxifyllin-Gruppe; CTR: Kontroll-Gruppe; ICU: Intensive care unit; IMC: Intermediate care unit

4. DISKUSSION

4.1 Allgemeiner Teil

Die pulmonale Dysfunktion ist eine der häufigsten Komplikationen nach Herzoperationen unter Verwendung der EKZ [4, 5]. In den letzten Jahren sind zahlreiche Verbesserungen in den Bereichen der EKZ, der Operationstechnik und auf dem anästhesiologischen Gebiet erzielt worden, dennoch ist es bisher nicht gelungen, grundsätzlich die Inzidenz der pulmonalen Dysfunktion postoperativ zu verringern; bei bis zu 20 % der elektiven Patienten nach einer ACVB-Versorgung kommt es zu pulmonalen Komplikationen [1].

In der Pathogenese der pulmonalen Dysfunktion scheinen drei Ursachen wesentlich zu sein: Belüftungsstörungen, verursacht durch einen alveolären Kollaps [32], eine Flüssigkeitsansammlung im Sinne einer pulmonalen Stauung [64] und die systemische Inflamationsreaktion (SIR) [46, 64].

Bei herzchirurgischen Operationen mit EKZ lösen verschiedene Reize eine Kaskade inflammatorischer Reaktionen aus, die zum Bild des SIR führen. Das Operationstrauma, die Ischämie und die anschließende Reperfusion, eine durch geschädigte Darmschleimhaut ausgelöste Endotoxämie und der Kontakt des Blutes mit der EKZ stellen werden diskutiert [62, 63]. Die Frage, welcher auslösende Reiz dabei die Hauptrolle spielt, kann letztendlich noch nicht beantwortet werden. Studien, die die Entwicklung der SIR hauptsächlich der EKZ zuschreiben [58, 132], stehen anderen Studien, die „on-pump“-Patienten mit „off-pump“-Patienten (ohne Einsatz der EKZ) vergleichen und zu dem Ergebnis kommen, dass auch andere Faktoren als der Kontakt mit den künstlichen Oberflächen der EKZ für die SIR verantwortlich sein müssen [5, 133, 134], gegenüber. So bleibt zu vermuten, dass die SIR das Ergebnis eines komplexen Zusammenspiels mehrerer inflammatorischer Reize darstellt.

Unabhängig von ihrer Ursache spielt bei der SIR die Aktivierung verschiedener inflammatorischer Wege eine Rolle [63]. Sie ist ein sehr komplexer Vorgang. Im zirkulierenden Blut kommt es neben einer Stimulation des intrinsischen Gerinnungssystems, des Komplement-Systems und fibrinolytischer Mechanismen zu einer Freisetzung von Kallikrein und Bradykinin [135]. Neutrophile Granulozyten (PMN) werden zur Exkretion von freien Sauerstoffradikalen, Arachnidonsäurederivaten und zur Produktion von Interleukinen (IL) und proteolytischen Enzymen angeregt, die ihrerseits

den Fortgang der SIR unterhalten [136]. Ein Konzentrationsanstieg der proinflammatorischen Zytokine wie IL-1 β , IL-6, IL-8 und TNF- α konnte unter der Verwendung der EKZ nachgewiesen werden [89]. Diese inflammatorische Reaktion kann bis zum Multiorganversagen (MOV) führen [63]. Dabei ist die Lunge eines der meist betroffenen Organe [4, 5]. Die verschiedenen Grade der pulmonalen Dysfunktion, von subklinischen Veränderungen bis zum Vollbild des ARDS reichend, sind häufig anzutreffen [5]. Neben den freien Sauerstoffradikalen, den Arachnidonsäuremetaboliten u.a., können von PMN freigesetzte proinflammatorische Zytokine die Lungenschädigung fördern [137, 138]. Aktivierte PMN setzen weiterhin verschiedene Enzyme wie die Matrixmetalloproteinasen frei [139]. Diese zerstören die Lungengewebsstruktur [140] und führen so zu einer gesteigerten alveolären-endothelialen Permeabilität, die sich klinisch in einem gestörten Gasaustausch und einer gestörten Lungenmechanik bemerkbar machen können [141].

Weil die inflammatorische Reaktion Hinweise auf den Verlauf der postoperativen Heilungsphase gibt [142], wurde in zahlreichen klinischen, pharmakologischen Studien (z.B. Studien, die den Einfluss von Steroiden, Proteasen-Inhibitoren oder Antioxidantien untersuchten) versucht, die Entzündungsreaktion nach EKZ einzudämmen; bislang konnten jedoch keine Studien mit einem überzeugenden Ergebnis vorgelegt werden [62]. Der Phosphodiesterasehemmer Pentoxifyllin konnte in einigen Studien bereits Erfolge im Sinne einer reduzierten Entzündungsreaktion nach EKZ zeigen [143, 144]. Obwohl der genaue Wirkmechanismus von PTX auf die einzelnen Organsysteme nicht bekannt ist, könnte die Hemmung von TNF- α eine der Wirkungen sein. Eine niedrigere TNF- α -Konzentration scheint mit einem besseren Outcome assoziiert zu sein [145].

Bislang ungeklärt ist die Dosierung von PTX. In der vorliegenden Studie galt die Fragestellung einem potentiellen Nutzen der intraoperativen Applikation von PTX mit 5 mg/kgKG gegeben als Einmaldosis, sowohl für TNF- α -Konzentrationen als Zeichen der inflammatorischen Antwort auf die EKZ, für die globale Hämodynamik und die Lungenfunktionsparameter als auch für klinische Outcome-Parameter.

4.1.1 Einsatzgebiete von Pentoxifyllin

Der Wirkstoff Pentoxifyllin gehört zur Gruppe der Methylxanthinderivate. Aufgrund seiner hämorheologischen und hämodynamischen Wirkungen wurde das Medikament ursprünglich in der Therapie von vaskulären Insuffizienzen bei peripherer arterieller und arteriovenöser Durchblutungsstörung (pAVK) eingesetzt. Desweiteren erstrecken sich die Einsatzgebiete auf okuläre Durchblutungsstörungen (wie akuter und chronischer Mangeldurchblutung im Netz- und Aderhautbereich), durchblutungsbedingte Innenohr-Funktionsstörungen (mit z.B. Schwerhörigkeit, Tinnitus oder Hörsturz) und auf zerebrale Durchblutungsstörungen [94, 146]. Die Indikation für den Einsatz von PTX läßt sich auf seine durchblutungsfördernden Eigenschaften zurückführen, die unter anderem aus einer verbesserten Verformbarkeit der Erythrozyten (Membranfluidität), aus einer Hemmung der Thrombozytenaggregation und einer Verminderung des Fibrinogenplasmaspiegels besteht [105, 147]. Auf neutrophile Granulozyten (PMN) wirkt PTX mit einer Degranulationshemmung [102, 148, 149]. Es kommt desweiteren unter der Therapie zu einer verminderten Adenosin-vermittelten Bildung von freien Sauerstoffradikalen in neutrophilen Granulozyten und zur Reduzierung der Thrombozytenaggregation induzierenden plättchenaktivierenden Faktors (PAF) [102, 103]. Zusammengenommen beruht die hämorheologische Wirkung PTXs auf einer Verbesserung der Membranfluidität der Erythrozyten, einer Hemmung der Thrombozytenaggregation und einer Senkung erhöhter Fibrinogenspiegel. Daraus folgend verbessert PTX die Mikrozirkulation wie auch die Gewebsoxygenierung. In einer neueren Studie konnte Golbasi mit seiner Arbeitsgruppe Hinweise finden, dass Pentoxifyllin zudem zu einer verminderten Hämolyse nach EKZ führt, die auch durch die verbesserte Membranfluidität erklärbar sein könnte [150].

Unter anderem wegweisend für den Einsatz von PTX als immunmodulatorisch wirkendes Agens war die Arbeit von Sullivan und Carper. Diese untersuchten 1988 *in vitro*, ob PTX einen Effekt im Entzündungsgeschehen hat und fanden heraus, dass PTX den Gewebeschaden, den aktivierte Granulozyten zum Beispiel im septischen Schock verursachen, durch die Verhinderung der inflammatorischen Wirkung von Interleukin-1 (IL-1) und Tumor-Nekrose-Faktor (TNF- α) auf neutrophile Granulozyten reduzieren kann. Sie fanden verringerte freie Kalziumkonzentrationen in stimulierten neutrophilen

Granulozyten, welche für die verringerte Ausschüttung von proinflammatorischen Zytokinen verantwortlich sind. Die Arbeitsgruppe mutmaßte, dass PTX den Gewebeschaden unter Bedingungen wie den septischen Schock, ARDS, EKZ und myokardialen Reperfusionsschaden verringern kann [113].

Das breite antiinflammatorische Spektrum von PTX umfasst cAMP vermittelte Reaktionen über die Potenzierung antiinflammatorischer Reaktionen von Adenosin, Prostacyclin und E-Prostaglandine wie die Hemmung der Bildung toxischer Sauerstoffradikale von Neutrophilen, der Aggregation von Thrombozyten, der intravaskulären Gerinnung und der Zytokinproduktion [151].

4.1.2 Dosisabhängige Effekte mit PTX bei herzchirurgischen Eingriffen unter EKZ

Pentoxifyllin ist in den letzten Jahren Gegenstand mehrerer Untersuchungen bei herzchirurgischen Patienten gewesen, die unter Einsatz der Herzlungenmaschine operiert worden sind. Dabei wurde das Augenmerk auf die Beeinflussung der SIR assoziierten Freisetzung proinflammatorischer Substanzen wie IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α , neutrophile Granulozyten Elastase u.a. gelegt. In den Anfängen wurde in Studien z.B. der Arbeitsgruppe um Butler et al. und Kleinschmidt et al. eine Dosierung gewählt, die bei der Therapie chronischer und akuter Gefäßerkrankungen üblich ist (1 ml/kg/h) [117, 152]. Butler und seine Arbeitsgruppe führten eine Pilotstudie mit Pentoxifyllin bei Bypasspatienten durch, die 1993 veröffentlicht wurde: Es wurden 20 Patienten untersucht, die sich einer elektiven aortokoronaren Bypassoperation unter Verwendung der EKZ unterzogen. 10 Kontrollpatienten wurden mit weiteren 10 Patienten verglichen, die die in der Therapie der peripheren Mikrozirkulationsstörungen übliche Dosis von 1 ml/kg/h intraoperativ erhielten. Die Plasmaproben der Patienten wurden untersucht auf den Gehalt an Elastase- α -1-Antiprotease-Komplex, IL-1 und IL-6. Der Elastase- α -1-Antiprotease-Komplex stieg in beiden Gruppen um den dreifachen Wert des Ausgangswertes. Auch der IL-6-Wert stieg in beiden Gruppen. Somit bestätigte er zwar mit seiner Untersuchung den EKZ-assozierten Anstieg dieser Substanzen, fand aber hinsichtlich des Einflusses von PTX keine signifikanten Gruppenunterschiede [117].

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 IL-6 und IL-10 gemessen haben, aber keinen Einfluss von PTX nachweisen konnten [152].

In Studien, in denen ein anderes Dosisregime gewählt wurde, kam es abhängig vom Patientenkollektiv (septische versus nicht-septischen Patienten, Alter der Patienten) und abhängig von der verwendeten Dosis und Dauer der Substitution zu unterschiedlichen Ergebnissen.

Ustunsoy und seine Arbeitsgruppe, die eine Testdosis von 500 mg i.v. (n = 25) während der EKZ wählten, beschrieben folgende Effekte: In der PTX-Gruppe kam es in Relation zur Kontrollgruppe zu signifikanten Unterschieden ($p < 0,01$) hinsichtlich der Konzentration von IL-6, IL-8 und TNF-alpha [107]. Diesen Effekt auf die Reduktion inflammatorischer Zytokine konnten auch andere Arbeitsgruppen mit verschiedenen Dosisregimen nachweisen [108, 119, 121]; Cagli wandte eine Dosis von 200 mg intraoperativ und 100 mg als Zusatz in der Kardioplegie-Lösung (n = 60) an mit dem Ergebnis niedrigerer Gesamtleukozytenzahlen und einer verminderten IL-6-Konzentration [121]. Boldt infundierte einen Initialbolus von 300 mg PTX gefolgt von einer zweitägigen kontinuierlichen Infusion von 1,5 mg/kgKG/h (n = 30) und maß im Serum im Vergleich zur Kontrollgruppe niedrigere IL-6-, IL-8-, IL-10-, sowie CRP- und PMN-Elastase-Konzentrationen [119]. Iskesen konnte dagegen im Gegensatz zu Butler und Kleinschmidt mit einer in der pAVK-Therapie üblichen Dosis (1,5 mg/kgKG/h intraoperativ, n = 30) niedrigere IL-6, IL-8 und TNF- α -Werte nachweisen [108]. Zusammengefasst haben höhere Dosen von PTX (im Durchschnitt ≥ 300 mg gegeben als Bolus) bessere Ergebnisse im Sinne einer reduzierten inflammatorischen Reaktion erzielt. Die Verminderung der inflammatorischen Reaktion könnte auch einen protektiven Effekt auf verschieden Gewebe, wie z.B die Lunge haben. Die These, dass PTX speziell nach Einsatz der EKZ einen antiinflammatorischen Effekt in der Lunge aufweist, wird von Ege et. al gestützt, die 2003 den Einfluss von PTX (10 mg/kg PTX i.v. vor Protamin-Gabe, n = 39) auf die Protamin-induzierte Leukozytensequestration in der Lunge untersuchten und in der PTX-Gruppe eine signifikant niedrigere Leukozytenkonzentration fanden [123]. Türköz et al. konnten diesen Effekt bestätigen (400 mg PTX p.o. für drei Tage präoperativ plus 300 mg i.v. als Bolus nach Narkoseeinleitung, n = 20) [118]. In dieser Studie wurden Lungenbiopsien vor und nach der EKZ entnommen und auf Leukozytensequestration untersucht. In der Kontrollgruppe kam es zu einem deutlichen Anstieg, wogegen die Verumgruppe einen signifikanten Unterschied mit deutlich

niedrigerer Leukozytensequestration zeigte ($p < 0,005$). Zusätzlich wurde von Tsang et al. ein Hinweis auf einen milden endothelprotektiven Einfluss PTXs und eine verminderte Permeabilität (7 Tage prae OP 400 mg PTX/ 3 x d; n = 40) [122] gefunden.

In einer anderen Studie von Boldt mit gleicher Dosierung (300 mg PTX i.v. als Bolus zur Narkoseeinleitung und gefolgt von 1,5 mg/kgKG/h über 48 h postoperativ; n = 40) konnten endothelproliferative und positive Effekte auf Niere und Leber beschrieben werden [120].

Diese Arbeitsgruppe legte in der erstgenannten Studie (bei gleicher Dosierung; n = 30) neben den inflammatorischen Mediatoren (IL-6, IL-8 und CRP) auch ein Augenmerk auf den Katecholaminbedarf und die Dauer des ICU-Aufenthaltes. Die Beatmungsdauer und der Verbrauch an Katecholaminen waren in der PTX-Gruppe signifikant kürzer bzw. geringer [119]. Diese Studie fand an älteren Patienten (Alter > 80) statt. Es gibt den Hinweis, dass der Nutzen von Pentoxifyllin in diesem Patientenkollektiv größer ist. Hoffmann et al. untersuchten ebenfalls in einem Patientenkollektiv den Einfluss von PTX (1,5 mg/kg/h i.v. gegeben für den Zeitraum des stationären Aufenthaltes, max. 7 Tage; n = 40) auf die Beatmungszeit, die Dauer des ICU-Aufenthaltes und das Auftreten von „Multi-Organ-Versagen“ und fanden signifikant niedrigere Werte für die PTX-Gruppe [153].

Türköz untersuchte neben den inflammatorischen Parametern im Sinne einer Leukozytensequestration in der Lunge an 20 Patienten, die sich einem Mitralklappenersatz unterzogen, die Wirkung von PTX auf die Hämodynamik (400 mg PTX p.o. drei Tage präoperativ und nach Einleitung der Anästhesie 300 mg i.v. als Bolus) [118]. Es wurden der Herzindex, die Pulmonalisdruöcke einschließlich Wedgedruck und die alveoläre-arterielle Sauerstoffdruckdifferenz ausgewertet. Hinsichtlich des Herzindex, der Pulmonalisdruöcke und der Sauerstoffdruckdifferenz wurden keine signifikanten Unterschiede gemessen. Der pulmonale Gefäßwiderstand stieg in beiden Gruppen nach EKZ an. Zwei Stunden postoperativ gab es einen weiteren Anstieg in der Kontrollgruppe, während der Gefäßwiderstand in der Verumgruppe sank ($p < 0,05$).

Zusammenfassend scheint die kontinuierliche Gabe einer in der pAVK-Behandlung üblichen Dosierung von 1-1,5 mg/kg/h allein ohne Bolusgabe vor der EKZ für die Eindämmung der inflammatorischen Reaktion nach EKZ nicht ausreichend zu sein [117, 152]. Eine orale Vorbehandlung mit Pentoxifyllin über Tage hinweg vor dem Eingriff

ohne zusätzliche i.v.-Bolusgabe hat in einer Studie gute Ergebnisse aufzeigen können [118], ist aber den Studien, die eine Bolusgabe vor EKZ angewandt haben, nicht überlegen. Die Studien, die positive Einflüsse von PTX auf die inflammatorische Reaktion erzielen konnten, setzten im Durchschnitt eine Dosierung von mindestens 300 mg PTX, im Durchschnitt eher mehr oder mit nachfolgender kontinuierlicher PTX-Infusion von 1,5 mg/kgKG/h [120] ein.

Bezugnehmend auf diese früheren Studien, entschieden wir uns mit einer gewichtsbezogenen Einmalgabe von 5 mg/kgKG i.v. nach Beginn der Operation für ein abweichendes Dosierungsschema. Die Patienten der Verum-Gruppe erhielten somit 430 ± 65 mg PTX als Einmalgabe vor Beginn der EKZ.

4.2 Spezieller Teil: Eigene Ergebnisse

Die Daten dieser Studie zeigen, dass eine prophylaktische Einmalgabe von 5 mg/kgKG Pentoxifyllin in der Lage ist, den inflammatorische Anstieg des TNF- α nach der EKZ zu vermindern. Desweiteren, ohne den genauen Wirkmechanismus auf die spezifischen Organsysteme zu kennen, scheint dieses Dosisregime im Trend die Nachbeatmungsdauer und signifikant die Liegezeiten auf der HDU (High dependency unit = ICU und IMC) verkürzen zu können. Dabei muss daran erinnert werden, dass diese Effekte auftraten, obwohl die Patienten der PTX-Gruppe bedingt durch eine im Trend längere Bypass- und Aortenklemmzeit über einen größeren Zeitraum hinweg den inflammationsauslösenden Reizen ausgesetzt waren.

4.2.1 Gruppenvergleich

Die 39 Patienten, die in die Studie eingeschlossen wurden, waren durch die Randomisierung in zwei Gruppen (PTX-Gruppe: n = 20; CTR-Gruppe: n = 19) verteilt. Bedingt durch diese Randomisierung nahmen wir an, dass sich die Gruppen nicht in den Ausgangsparametern unterschieden. Dies traf auf die Parameter Alter, Größe, Gewicht, Körperoberfläche, EF und auf die zugrunde liegende Gefäßerkrankung zu. Nach Auswertung der Gruppen wurde jedoch ersichtlich, dass die PTX-Gruppe im Trend eine längere Bypass- und Aortenklemmzeit aufwies. Die Bypasszeit betrug in der PTX-Gruppe 99 ± 29 min und in der Kontrollgruppe 84 ± 19 min, die Aortenklemmzeit in der PTX-

Gruppe 65 ± 17 min versus in der Kontrollgruppe 56 ± 14 min ($p = 0,077$). Bezüglich der Dauer der Operation ließ sich kein signifikanter Unterschied finden ($p = 0,190$). Die PTX-Gruppe war somit im Trend länger den inflammatorischen Reizen ausgesetzt. Die Länge der Bypassdauer sowie bereits präoperativ bestehende Lungenerkrankungen korrelieren mit dem Ausprägungsgrad der pulmonalen Dysfunktion. Dabei gilt: je länger die Bypasszeit beträgt, desto ausgeprägter ist die pulmonale Dysfunktion [154].

4.2.2 Inflammatorische Parameter

Wir zogen die TNF- α -Werte als stellvertretendes Zytokin als Maß für die inflammatorische Reaktion heran. TNF- α ist ein multifunktionelles Peptid und wird hauptsächlich von Monozyten, aber auch Makrophagen, neutrophilen Granulozyten, CD4+-Zellen, LAK-Zellen und Endothelzellen synthetisiert. Im Zusammenhang mit der EKZ wurden in mehreren Studien die TNF- α -Konzentrationen im Plasma untersucht [54, 58, 155]. Obwohl der genaue Wirkmechanismus von Pentoxifyllin nicht verstanden ist, konnte gezeigt werden, dass die Hemmung der Produktion und der Freisetzung von TNF- α und anderen Entzündungsmediatoren eine mögliche Wirkung der Eindämmung der Entzündungsreaktion nach EKZ sein könnte [143, 144]. Hohe TNF- α -Spiegel sollen mit einem schlechteren Outcome assoziiert sein [145]. Desweiteren wird angenommen, dass TNF- α neben der pulmonalen Dysfunktion zur myokardialen Dysfunktion und zur hämodynamischen Instabilität nach EKZ beiträgt [156, 157].

Verschiedene Dosisregime von PTX haben verminderte zirkulierende und gewebsständige Zytokinkonzentrationen nachweisen können [107, 121, 158].

So erwarteten wir, wie auch z.B. bei Ustunsoy und seiner Arbeitsgruppe nachgewiesen, die eine Testdosis von 500 mg i.v. während der EKZ wählten [107], eine unterschiedliche TNF- α -Konzentration in den beiden Gruppen. Unsere Ergebnisse gingen mit den Ergebnissen dieser Arbeitsgruppe konform. Sie zeigten bei dem von uns gewählten Dosisregime niedrigere TNF- α -Konzentrationen in der Verumgruppe, die auf eine verminderte generalisierte Endzündungsreaktion schließen lässt. Mit der von uns gewählten Dosierung von 5 mg/kgKG i.v. als Einmalgabe lagen wir im Durchschnitt leicht unter der von Ustunsoy gewählten Dosierung, konnten aber aufzeigen, dass diese Dosierung ausreicht, um die Entzündungsreaktion nach EKZ günstig zu beeinflussen.

Zum Zeitpunkt t3 gab es bei der TNF- α -Konzentration einen signifikanten Unterschied ($p = 0,021$) zu Gunsten der PTX-Gruppe.

Bei den weniger sensitiven Inflamationsparametern wie dem CRP und den Leukozyten waren in unserer Studie keine signifikanten Gruppenunterschiede erkennbar. In der Literatur lassen sich hier sehr unterschiedliche Ergebnisse finden. Cagli fand in seiner Studie (200 mg PTX als Bolus plus 100 mg PTX in der Kardioplegielösung) ebenfalls keine Unterschiede in den CRP-Konzentrationen, jedoch konnte er eine niedrigere Gesamt-Leukozytenzahl in der PTX-Gruppe nachweisen [121]. Boldt dagegen konnte in der älteren Patientengruppe (Alter ≥ 80 , 300 mg PTX als Bolusgabe vor EKZ mit anschließender Infusion von 1,5 mg/kgKG/h über 48 Std.) einen signifikanten CRP-Unterschied mit niedrigeren Werten in der PTX-Gruppe aufzeigen [119].

4.2.3 Globale hämodynamische Parameter und Katecholaminverbrauch

Die prophylaktische Anwendung von PTX könnte einen Einfluss auf die Hämodynamik der Patienten nach Anwendung der EKZ haben [115, 119]. Wir konnten bei den untersuchten hämodynamischen Standardmessungen von mAP, ZVD, HI, SvO₂ weder ein Zeit- noch ein Gruppenunterschied zeigen, so dass wir hier keinen direkten Einfluss von PTX auf die gemessenen Parameter nachweisen konnten. Betrachtet man jedoch in diesem Zusammenhang den Katecholaminverbrauch, so wurden Unterschiede in den Gruppen sichtbar. PTX zeigt als unspezifischer Phosphodiesterase-Inhibitor eine vasodilatatorische Aktivität, die durch eine geringfügige Senkung des peripheren Widerstandes hervorgerufen wird. Ob die Tatsache, dass nach dem Weaning von der EKZ, zum Zeitpunkt t2, die Verumgruppe mehr Noradrenalin zur Behandlung einer Hypotonie ($p = 0,047$) brauchte, auf das Medikament zurückzuführen ist, kann in dieser Studie nicht beantwortet werden. Der Effekt trat jedoch nur kurzzeitig auf und war zu den folgenden Zeitpunkten nicht mehr nachweisbar, so gab es zum Zeitpunkt t3, 3 Std. nach Ankunft auf der Intensivstation, hinsichtlich des Katecholaminverbrauches keinen Unterschied mehr. Umgekehrt verhielt es sich dann am Morgen des 1. postoperativen Tages, bei dem die Placebogruppe einen höheren Noradrenalinbedarf aufwies ($p = 0,02$). Der Verbrauch an Adrenalin war im gesamten Untersuchungszeitraum nicht unterschiedlich.

Andere Arbeitsgruppen konnten an spezifischen Patientengruppen deutlichere Effekte der globalen Hämodynamik zeigen. Boldt et al. kamen an einem älteren Patientenkollektiv (Patientenalter > 80 Jahre) zu dem Ergebnis, dass die Verum-Gruppe signifikant weniger Katecholamine (Adrenalin/Noradrenalin) benötigte als die Kontroll-Gruppe ($p < 0,05$) [119]. Bacher untersuchte an septischen Patienten, die die Kriterien eines SIRS erfüllten, und einer nichtseptischen Kontrollgruppe die Wirkung von PTX und konnte eine direkte Wirkung auf die Hämodynamik nachweisen. Nach Gabe von Pentoxifyllin fand er in der Verum-Gruppe ansteigende HI-Werte [115].

Die Wirkung von Pentoxifyllin auf die globale Hämodynamik scheint in schwer erkrankten und älteren Patienten, die im Durchschnitt öfter Komorbiditäten und eingeschränkte funktionelle Organreserven aufweisen, größer zu sein [115, 119]. Da in dieser Studie u.a. bedingt durch die von uns gewählten Ausschlusskriterien jüngere Patienten und Patienten mit einer höheren LVF als in der Studie von Boldt et al. [119] teilnahmen, sind die Studien nur bedingt vergleichbar.

4.2.4 Lungenfunktionsparameter

Die EKZ ist assoziiert mit der pulmonalen Dysfunktion, die anhand von Messungen des AaDO₂, der Shuntfraktion, des Grades des pulmonalen Ödems, der Compliance und des PVRI bewertet wird [4]. Sie wird ebenfalls als ein Risikofaktor für die Entwicklung eines ARDS angesehen [4]. In ihrer Pathogenese spielt die inflammatorische Reaktion eine bedeutende Rolle [46, 159]. Verschiedene Dosisregime von PTX konnten bislang eine Reduktion von der nach EKZ nachweisbaren, zirkulierenden und gewebsständigen Zytokinkonzentrationen aufzeigen [108, 121, 158, 160]. Dies könnte verschiedene protektive Effekte auf einzelne Organsysteme wie z.B. die Lunge haben. Türköz et al. wiesen eine verminderte Leukozytensequestration in der Lunge nach der EKZ nach [118]. Tsang und seine Arbeitsgruppe konnten demonstrieren, dass PTX den Endothelschaden und die erhöhte Permeabilität, die häufig nach der EKZ gesehen wird, eindämmen und dadurch die pulmonale Dysfunktion verringern kann [122]. In dieser Studie können nur diskrete positive Effekte auf die Lungenfunktionsparameter nachgewiesen werden. Es wurden dabei unterschiedliche Aspekte der Lungenfunktionsparameter betrachtet und einzeln diskutiert.

4.2.4.1 Beatmungsparameter und pulmonaler Gasaustausch

Die Beatmungsdrücke p_{Plat} , p_{Mean} , p_{Peak} ergaben bei einer Standardeinstellung des PEEPs von 5 mbar und einem TV von 8-9 ml/kg KG keinen signifikanten Unterschied in den Kriterien Gruppe und Zeit. Dies traf ebenfalls für die Compliance-Werte zu. Wir konnten somit keine Effekte von Pentoxifyllin auf die Beatmungsparameter in dieser Studie nachweisen.

Man hätte annehmen können, dass es aufgrund der Reduktion des endothelialen Schadens und der verminderten Permeabilität durch die Wirkung von PTX, bedingt u.a. durch die Hemmung von $\text{TNF-}\alpha$, in der PTX-Gruppe zu einer verbesserten Compliance hätte kommen können. Dies konnte jedoch nicht in unserer Studie bestätigt werden. Die Compliance gilt als ein Marker der pulmonalen Dysfunktion [4]. Bei der Entwicklung von der pulmonalen Dysfunktion bis zum Vollbild des ALI oder des ARDS läßt sich eine stetig abnehmende Compliance nachweisen, bzw. sie ist sogar für die Stellung der Diagnose in den Diagnosekriterien gefordert [25]. Auch in anderen Studien konnte kein positiver Effekt auf die Compliance durch Pentoxifyllin erzielt werden [123].

Hinsichtlich der Oxygenierung konnten keine Unterschiede in den Kriterien Gruppe und Zeit festgestellt werden. Die kontrollierte Beatmung war in beiden Gruppen gleich eingestellt und für eine adäquate Oxygenierung ausreichend. Darunter waren die in dieser Studie gewählten Parameter des pulmonalen Gasaustausches, AaDO_2 und die pulmonale Shuntfraktion, nicht signifikant unterschiedlich in den Kriterien Gruppe und Zeit. PTX konnte in dieser Studie keine Verbesserung in Hinsicht auf den pulmonalen Gasaustausch erreichen.

Dass es nach herzchirurgischen Eingriffen zu einem verminderten Gasaustausch kommt, ist in vielen Studien nachgewiesen worden [4-6, 161]. Taggart untersuchte bei herzchirurgischen Patienten mit unkompliziertem Verlauf versus nicht-herzchirurgischen Patienten als Kontrollgruppe die paO_2 , AaDO_2 und die pulmonale Shuntfraktion. Hinsichtlich der AaDO_2 und der Shuntfraktion kam es zu einem Anstieg in der herzchirurgischen Gruppe. Auch sechs Tage postoperativ wurden die präoperativen Werte im Gegensatz zur Kontrollgruppe nicht wieder erreicht [6].

Der Einsatz von Pentoxifyllin konnte bislang auch in anderen Studien keine Effekte auf den AaDO₂ oder die Shuntfraktion nachweisen. Türköz konnte zwar in der Verum- als auch in der Kontrollgruppe einen ähnlichen zeitlichen Verlauf wie in unserer Studie nachweisen, jedoch ebenfalls keinen Gruppenunterschied. Es kam in seiner Studie zu einem Anstieg des AaDO₂ nach der EKZ und einen moderaten Abfall 2 Std. postoperativ ohne einen signifikanten Gruppenunterschied [118]. Ege untersuchte die Wirkung von Pentoxifyllin zum Zeitpunkt nach Protamingabe und konnte auch hier keine Verbesserung in der AaDO₂ feststellen [123].

4.2.4.2 Pulmonale Hämodynamik

Bei der Untersuchung der pulmonalen Hämodynamik konnte ein Effekt von PTX festgestellt werden. Der ANOVA-Test ergab für die Kriterien Gruppe und Zeit für die Parameter sPAP, mPAP, PVRI und Wedgedruck signifikante Unterschiede. Die pulmonalarteriellen Drücke der PTX-Gruppe blieben verglichen mit der Ausgangslage im Verlauf gleichbleibend und zeigten somit keine Veränderung nach der EKZ. In der Kontrollgruppe dagegen stiegen die mPAP- und sPAP-Werte zum Zeitpunkt t3 signifikant an und stellten dadurch eine sich im Verlauf nach EKZ verschlechterte pulmonale Hämodynamik dar. Ein weiterer Effekt in der pulmonalen Hämodynamik konnte beim pulmonalen Gefäßwiderstand aufgezeigt werden. Die Patienten der PTX-Gruppe wiesen signifikant niedrigere PVRI-Werte nach Ankunft auf der Intensivstation auf. Nach Beendigung der EKZ war der pulmonalarterielle Verschlussdruck in der PTX-Gruppe höher. Die niedrigeren pulmonalen Drücke und der niedrigere PVRI in der PTX-Gruppe sind als Marker einer im Vergleich zu Kontrollgruppe besseren Lungenfunktion zu sehen.

Auch Türköz untersuchte die pulmonale Hämodynamik (mPAP, PCWP, PVRI) in seiner Studie, konnte aber nur teilweise diesen Effekt nachweisen [118]; in seiner Gruppe unterschieden sich die pulmonalarteriellen Drücke (mPAP und PCWP) nicht zwischen den Gruppen. Jedoch konnte er, wie auch in dieser Studie nachweisbar, zeigen, dass der pulmonale Gefäßwiderstand postoperativ in der PTX-Gruppe niedriger war. In der Studie von Bacher an einer septischen Patientengruppe, die die Kriterien eines SIRS erfüllten, kam es zu einem Abfall des PVRI und mPAP nach Pentoxifyllingabe [115]. In der Literatur sind zu diesem Thema nicht viele Studien zu finden. Bei den wenigen Studien

jedoch scheint es Hinweise zu geben, dass, ähnlich wie bei der globalen Hämodynamik, vor allem schwerer erkrankte Patienten von der PTX-Gabe in Bezug auf die pulmonale Hämodynamik profitieren [115].

Einer verbesserten pulmonalen Hämodynamik scheint eine große Bedeutung zukommen. Sie kann mit einer myokardialen Dysfunktion vergesellschaftet sein, die nach EKZ ist häufig anzutreffen ist [162, 163]. Die pulmonale Hypertension könnte aufgrund einer erhöhten rechtsventrikulären Nachlast zur Rechtsherzinsuffizienz beisteuern [41]. Desweiteren ist ein erhöhter mPAP neben höherem Alter und einem verminderten paO_2 als Risikofaktor einer verlängerten Intensivliegezeit herausgestellt worden [164].

Somit scheint PTX einen geringen Effekt auf einzelne Lungenfunktionsparameter zu haben.

4.2.5 Klinische Parameter

Zur Untermauerung eines klinischen Nutzens von PTX wurden die Nachbeatmungszeit und die Verweildauer auf der Intensivstation und der Intermediate-Care-Einheit untersucht. Die Dauer der Nachbeatmungszeit auf der Intensivstation war in der PTX-Gruppe im Trend kürzer. So konnten wir im Ansatz die Ergebnisse der Arbeitsgruppe von Hoffmann [153] bestätigen und aufzeigen, dass durch den Zusatz der Gabe von PTX zu der Standardbehandlung unter Umständen protektive pulmonale Effekte mit klinischem Nutzen erreicht werden können. Hoffmann schloss in seine Studie Patienten ein, die am ersten postoperativen Tag einen APACHE II Score von ≥ 19 aufwiesen, d.h. eine Gruppe schwerer erkrankter Patienten. Er konnte eine signifikant verkürzte Nachbeatmungszeit feststellen [153]. Der Effekt von PTX scheint auch hier in einer schwerer erkrankten Patientengruppe von größerem Erfolg zu sein. Durch die Verkürzung der Nachbeatmungszeit würde das statistische Risiko einer beatmungsassoziierten Pneumonie gesenkt [77].

Fasst man die Verweildauer der Intensivstation (ICU) und der Intermediate-Care-Einheit (IMC) in Stunden zusammen, so ergibt sich eine signifikant kürzere Verweildauer für die PTX-Gruppe. Dabei verbrachte diese Gruppe insgesamt $95,28 \pm 34,48$ Std. auf beiden Stationen und die Kontrollgruppe $118,95 \pm 29,38$ Std., d.h. im Durchschnitt war die Verweildauer der PTX-Gruppe fast einen gesamten Tag kürzer. Dieses Ergebnis wird

von anderen Arbeitsgruppen gestützt. Boldt et al. konnten eine verkürzte Verweildauer auf der Intensivstation an einem älteren Patientengut aufzeigen [119] und auch Hoffmann et al. konnten dies an seinem Patientengut (APACHE-score ≥ 19 am ersten postoperativen Tag) bestätigen [153]. Im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein Campus Lübeck gibt es auf der peripheren Station keine Möglichkeit einer zentralen Überwachung. So lässt sich die lange Überwachungsdauer auf der HDU von 4-5 Tagen dadurch erklären, dass die Patienten aus Sicherheitsgründen erst auf die periphere Station verlegt wurden, wenn sie in einem hämodynamisch stabilen Zustand, normokard und ohne Sauerstoffinsufflation waren.

Die prophylaktische Anwendung von PTX scheint damit einen klinisch relevanten Einfluss auf die Verweildauer auf der Intensiv- und IMC-Therapieeinheit und im Trend auf die Nachbeatmungszeit zu haben. Die Verkürzung der Verweildauer und der Nachbeatmungszeit könnte über die Reduktion der zu behandelnden Komplikationen und der kostenintensiven Intensivüberwachung zu einer Kostenreduktion führen.

4.2.6 Renale Funktionsparameter

Der Effekt von PTX kann kaum durch die Wirkung auf ein Organ allein wie z.B. die Lunge erklärt werden. So konnten wir zwar geringe positive Effekte auf die Lungenfunktionsparameter und globale hämodynamische Parameter nachweisen, jedoch nicht auf renale Funktionsparameter.

Die Datenlage bezüglich der Nierenfunktionsparameter ist nicht eindeutig. Die Arbeitsgruppe von Kleinschmidt konnte keine Effekte von PTX auf die Kreatininspiegel oder andere Marker der tubulären Funktion nachweisen [165]. Jedoch wählte diese Arbeitsgruppe in ihrer Studie eine PTX-Dosis von 1 mg/kgKG/h nach einer Induktionsdosis von 1 mg/kg. Hoffmann et al. konnten mit einer leicht höheren Dosierung von 1,5 mg/kgKG/h PTX nachweisen, dass die PTX-Gruppe weniger Tage an der Hämofiltration benötigte. Zusätzlich zeigten Boldt et al. eine abgeschwächte Nierenfunktionsstörung in der PTX-Gruppe (Bolusgabe von 300 mg PTX mit nachfolgender kontinuierlicher Gabe von 1,5 mg/kgKG/h bis zum 2. postoperativen Tag) anhand der α -1-Mikroglobulin-Konzentrationen, ein sensitiver Marker in der Frühphase des akuten Nierenversagens. Sie konnten jedoch ebenfalls keine Unterschiede in der Kreatininkonzentration messen [120]. Mit unserer Dosierung können auch wir keine Unterschiede in der Kreatinin- oder der Kreatinin-Clearance-Konzentration feststellen. Ob sensitivere Nierenfunktionsparameter unterschiedlich gewesen wären, kann nur gemutmaßt werden.

4.3 Beantwortungen der Fragestellungen

1. Kann mithilfe einer Einmalgabe von 5 mg/kgKG PTX eine Suppression der TNF- α -Konzentration als Indikator einer abgeschwächten Immunreaktion auf die EKZ erzielt werden?

Die Einmalgabe von 5 mg/kgKG Pentoxifyllin ist in der Lage auf die Immunreaktion nach EKZ Einfluss zu nehmen. Drei Stunden nach Ankunft auf der Intensivstation war die TNF- α -Konzentration signifikant niedriger in der Verumgruppe. Somit konnte aufgezeigt werden, dass die prophylaktische Einmalgabe von 5 mg/kgKG PTX für eine signifikante Senkung der TNF- α -Konzentration bewirken kann.

2. Hat die prophylaktische Anwendung von PTX Einfluss auf die Hämodynamik und die Lungenfunktion der Patienten nach Anwendung der EKZ?

Es konnten in dieser Studie geringe Effekte auf die globale und die pulmonale Hämodynamik nachgewiesen werden. Die Patienten der PTX-Gruppe zeigten nach Ankunft auf der Intensivstation niedrigere mPAP und sPAP-Drücke. Desweiteren ließ sich nach Abgang von EKZ ein niedrigerer PVRI in der Verumgruppe erkennen. Die Effekte auf die globale Hämodynamik deuteten sich indirekt durch einen veränderten Katecholaminverbrauch an, scheinen in dieser Studie aber klinisch von geringerer Relevanz zu sein.

3. Hat die prophylaktische Anwendung von PTX einen klinisch relevanten Einfluss auf die Nachbeatmungsdauer und die Liegezeiten auf der Intensivtherapieeinheit?

Die prophylaktische Anwendung von PTX zeigte den Ansatz die Nachbeatmungsdauer im Trend reduzieren zu können. Die Gesamtverweildauer auf der Intensiv- und der Intermediate-Care-Einheit-Station war in der PTX-Gruppe fast einen gesamten Tag kürzer.

4.4 Schlussfolgerung, Limitationen und Ausblick

Durch die in dieser Studie ermittelten Ergebnisse konnten wir aufzeigen, dass die Patienten von der intraoperativen Applikation von 5 mg/kgKG Pentoxifyllin i.v. als Einmalgabe profitierten. Bei den untersuchten Parametern (inflammatorische Parameter, globale hämodynamische Parameter samt Berücksichtigung des Katecholaminverbrauchs, Lungenfunktionsparameter und klinische Parameter bestehend aus Nachbeatmungszeit und Verweildauer auf der HDU (Intensiv- und Intermediate-Care-Einheit-Station)) ließen sich einige Gruppenunterschiede messen, die für einen positiven Einfluss PTXs sprechen. So konnten wir als erstes nachweisen, dass der TNF- α -Spiegel im Blut als ein Parameter der generalisierten Entzündungsreaktion zum Zeitpunkt t3 niedriger lag als in der Kontrollgruppe. Wir konnten eine verbesserte Lungenfunktion in der PTX-Gruppe im Sinne niedrigerer pulmonalarterieller Drücke aufzeigen. Nach Beendigung der EKZ zeigten die Patienten aus der PTX-Gruppe einen höheren pulmonalarteriellen Verschlussdruck und niedrigere PVRI-Werte. Zusammengenommen mit der im Trend kürzeren Nachbeatmungsdauer könnte man auf eine verminderte Lungenschädigung in der PTX-Gruppe schließen. Andere hämodynamische und pulmonale Funktionsparameter unterschieden sich allerdings nicht voneinander. Der positive Einfluss PTXs auf den postoperativen Verlauf spiegelte sich vor allem in der Gesamtdauer des Aufenthaltes auf der HDU wieder, der in der PTX-Gruppe fast einen gesamten Tag kürzer war.

Diese Studie war nicht angelegt, um die Effekte von Pentoxifyllin auf die Mortalität zu untersuchen. Vergleichend mit anderen Studien konnten wir positive Effekte von PTX auf Organfunktionen und Morbidität nachweisen, um aber definitive Schlüsse bezüglich des klinischen Nutzens zu ziehen, müssen größere Patientenkollektive untersucht werden. Außerdem sollten zukünftige Studien ihr Augenmerk auf spezielle Patientengruppen legen, da PTX einen größeren Effekt bei schwerer erkrankten Patienten zu haben scheint [115, 119, 153]. Die Effekte von PTX auf klinisch relevante Parameter sind bislang hauptsächlich in speziellen Patientengruppen nachgewiesen worden. Hoffmann et al. untersuchten Patienten mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung eines SIRS nach größeren kardiothorakalen Eingriffen. Diese Patienten entwickelten seltener ein Multiorganversagen (MODS) mit einer kürzeren Nachbeatmungszeit, Hämofiltration und Liegezeit auf der Intensivstation. [153]. Boldt et al. zeigten eine kürzere

Nachbeatmungszeit und eine verbesserte Organfunktion bei älteren Patienten auf, eine Patientengruppe, die oft Komorbiditäten und eingeschränkte funktionale Reserven bei Organen aufweist [166]. In dieser Studie wurden Patienten mit frischem oder weniger als drei Monate zurückliegendem Herzinfarkt, Nieren- und Leberinsuffizienzen, chronischen Lungenerkrankungen, Diabetes mellitus u.a. ausgeschlossen, zudem waren die Patienten jünger und zeigten höhere LVF-Werte. Ob unsere Ergebnisse in einem älteren und schwerer erkrankten Patientengut unterschiedlich gewesen wären, müßte in einer weiteren Studie untersucht werden.

Unserer Studie sind weitere Grenzen gesetzt. Wie oben schon erwähnt, interagiert PTX mit verschiedenen Parametern der Inflammationskaskade [105, 106]. Es wurden lediglich die Plasmakonzentrationen von TNF- α bestimmt, so dass keine Aussage darüber gemacht werden kann, ob unser Dosisregime in der Lage ist, effizient andere Entzündungsparameter einzuschränken.

Da die Entzündungsreaktion auf die EKZ multifaktoriell ist, ist außerdem anzunehmen, dass ein Medikament allein nicht in der Lage sein kann, einen generellen positiven Effekt auszulösen. Eine Kombination mit anderen Pharmaka, die nachweislich eine Hemmung der Entzündungskaskade bewirken wie z.B. Steroide u.a., könnte effizienter sein. Weitere Studien sind notwendig, um diese Hypothese zu bestätigen.

Wir können hiermit die anfangs aufgestellten Fragestellungen teilweise bejahen. Es konnte ein Einfluß auf die pulmonale Hämodynamik (mPAP, sPAP und PVRI) festgestellt werden. Dies könnte ein Hinweis sein, dass es zu einer verminderten Lungenschädigung durch die PTX-Gabe nach herzchirurgischen Eingriffen mit EKZ kommt. Der Aufenthalt auf der Intensiv- und der Intermediate-Care-Einheit-Station kann durch die Applikation von PTX verkürzt werden. Desweiteren scheint es Hinweise zu geben, dass sich die Nachbeatmungszeit, wenn auch nur geringfügig, verringern lässt. Der genaue Wirkmechanismus von PTX bleibt jedoch weiterhin ungeklärt.

5. ZUSAMMENFASSUNG

In einer prospektiven, randomisierten Placebo-kontrollierten Doppelblindstudie wurde bei 39 männlichen Patienten (Placebogruppe n = 20; PTX-Gruppe n = 19) der Einfluss des Pentoxifyllins (PTX) auf die pulmonale Dysfunktion nach offener Koronarrevaskularisation unter Einsatz der Herz-Lungen-Maschine untersucht. Intraoperativ erfolgte vor dem kardiopulmonalen Bypass die einmalige Bolusapplikation der Testsubstanz (5 mg/kgKG PTX i.v. versus NaCl 0,9% als Placebo). An vier Messzeitpunkten (präoperativ, 30 min. nach EKZ, 3 Std. nach Ankunft auf den Intensivstation und am 1. postoperativen Tag) wurden globale hämodynamische-, Lungenfunktions- und klinische Parameter bestimmt, arterielle und gemischtvenöse Blutgasanalysen durchgeführt und Plasmaproben abgenommen. Die Nachbeatmungs- und die ICU/ICM-Aufenthaltsdauer wurden dokumentiert. Als Markerprotein für die generalisierte Entzündungsreaktion wurde an diesen Messzeitpunkten die Konzentration des Tumornekrosefaktors (TNF- α) aus den Plasmaproben bestimmt.

Die TNF- α Spiegel im Serum stiegen in beiden Gruppen nach EKZ an. Im Vergleich zur Kontrollgruppe jedoch lagen die Werte zum Zeitpunkt t3 signifikant niedriger in der PTX-Gruppe. In der globalen Hämodynamik konnte kein Unterschied in den Gruppen aufgezeigt werden. Bei Betrachtung des Katecholaminverbrauches (Arterenol®) wurde ein erhöhter Verbrauch in der PTX-Gruppe nach Beendigung der EKZ sichtbar, der jedoch 3 Std. postoperativ nicht mehr bestand. Im Gegensatz dazu zeigte die Kontrollgruppe am ersten postoperativen Tag einen signifikant erhöhten Verbrauch. Die Patienten der PTX-Gruppe blieben in der pulmonalen Hämodynamik im gesamten Verlauf stabil, während sich die Patienten der Kontrollgruppe verschlechterten. In der PTX-Gruppe zeigte sich zum Zeitpunkt t2 ein niedrigerer PVRI und zu t3 niedrigere mPAP und sPAP-Werte. Bei den klinischen Parametern konnten die Nachbeatmungszeit im Trend und die Verweildauer auf der ICU und ICM signifikant um fast einen gesamten Tag in der Verumgruppe verkürzt werden.

Eine Einzeldosis von 5 mg/kgKG PTX i.v. gegeben als Bolusgabe vor der EKZ konnte die inflammatorische Reaktion nach EKZ einschränken. Dies wurde durch eine verminderte TNF- α -Konzentration in der Verumgruppe bestätigt, ein Effekt der in früheren Studien überwiegend anhand höherer PTX-Dosen aufgezeigt wurde. Die Applikation von PTX bei herzchirurgischen Patienten zeigt die Tendenz, positive

Auswirkungen auf die pulmonale Dysfunktion zu haben. So konnte eine diskret verbesserte pulmonale Hämodynamik in der Verumgruppe erzielt werden. Studien anderer Arbeitsgruppen lassen darauf schließen, dass der Nutzen des PTXs im Hinblick auf die globale und pulmonale Hämodynamik und den Katecholaminverbrauch in spezielleren Patientengruppen wie älteren oder septischen Patienten größer zu sein scheint. Der klinische Nutzen von PTX bestand in unserem Patientengut aus einem signifikant verkürzten Aufenthalt auf überwachungsintensiveren Stationen (ICU und IMC) und aus einer im Trend verkürzten Nachbeatmungszeit. Die Patienten der PTX-Gruppe verbrachten fast einen gesamten Tag weniger auf diesen Stationen.

6. LITERATURVERZEICHNIS

1. Warner, M.A., M.B. Divertie, and J.H. Tinker, Preoperative cessation of smoking and pulmonary complications in coronary artery bypass patients. *Anesthesiology*, 1984. 60(4): p. 380-3.
2. Bove, T., et al., The incidence and risk of acute renal failure after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2004. 18(4): p. 442-5.
3. Ganushchak, Y.M., et al., Neurological complications after coronary artery bypass grafting related to the performance of cardiopulmonary bypass. *Chest*, 2004. 125(6): p. 2196-205.
4. Asimakopoulos, G., et al., Lung injury and acute respiratory distress syndrome after cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg*, 1999. 68(3): p. 1107-15.
5. Ng, C.S., et al., Pulmonary dysfunction after cardiac surgery. *Chest*, 2002. 121(4): p. 1269-77.
6. Taggart, D.P., et al., Respiratory dysfunction after uncomplicated cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg*, 1993. 56(5): p. 1123-8.
7. Roques, F., et al., Risk factors and outcome in European cardiac surgery: analysis of the EuroSCORE multinational database of 19030 patients. *Eur J Cardiothorac Surg*, 1999. 15(6): p. 816-22; discussion 822-3.
8. Celli, B.R., K.S. Rodriguez, and G.L. Snider, A controlled trial of intermittent positive pressure breathing, incentive spirometry, and deep breathing exercises in preventing pulmonary complications after abdominal surgery. *Am Rev Respir Dis*, 1984. 130(1): p. 12-5.
9. Stiller, K., et al., Efficacy of breathing and coughing exercises in the prevention of pulmonary complications after coronary artery surgery. *Chest*, 1994. 105(3): p. 741-7.
10. Kirklin, J.W., Barret-Boyes, B.G., *Cardiac Second Edition Volume I*. 1993: p. 285-422.

11. Kalmar, P. and E. Irrgang, Cardiac surgery in Germany during 1993. A report by the German Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery. *Thorac Cardiovasc Surg*, 1994. 42(3): p. 194-6.
12. Bruckenberger, E., Herzbericht 2005, mit Herztransplantationschirurgie, 18. Bericht des Krankenhausausschusses der Arbeitsgemeinschaft der Obersten Länder (AOLG). 2002: Hannover. p. 55.
13. Kotloff, R.M., Acute respiratory failure in the surgical patient, in Fishman`s pulmonary diseases and disorders, A.P. Fishman, Editor. 1998, McGraw-Hill: New York. p. 2589-2604.
14. Hollier, L.H., et al., Thoracoabdominal aortic aneurysm repair. Analysis of postoperative morbidity. *Arch Surg*, 1988. 123(7): p. 871-5.
15. Money, S.R., et al., Risk of respiratory failure after repair of thoracoabdominal aortic aneurysms. *Am J Surg*, 1994. 168(2): p. 152-5.
16. Svensson, L.G., et al., A prospective study of respiratory failure after high-risk surgery on the thoracoabdominal aorta. *J Vasc Surg*, 1991. 14(3): p. 271-82.
17. Jayr, C., et al., Preoperative and intraoperative factors associated with prolonged mechanical ventilation. A study in patients following major abdominal vascular surgery. *Chest*, 1993. 103(4): p. 1231-6.
18. Markos, J., et al., Preoperative assessment as a predictor of mortality and morbidity after lung resection. *Am Rev Respir Dis*, 1989. 139(4): p. 902-10.
19. Bolliger, C.T., et al., Exercise capacity as a predictor of postoperative complications in lung resection candidates. *Am J Respir Crit Care Med*, 1995. 151(5): p. 1472-80.
20. Pedersen, T., K. Eliassen, and E. Henriksen, A prospective study of risk factors and cardiopulmonary complications associated with anaesthesia and surgery: risk indicators of cardiopulmonary morbidity. *Acta Anaesthesiol Scand*, 1990. 34(2): p. 144-55.

21. Garibaldi, R.A., et al., Risk factors for postoperative pneumonia. *Am J Med*, 1981. 70(3): p. 677-80.
22. Hlatky, M.A., Comorbidity and outcome in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*, 2004. 43(4): p. 583-4.
23. Sachdev, M., et al., The prognostic importance of comorbidity for mortality in patients with stable coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*, 2004. 43(4): p. 576-82.
24. Grover, F.L., et al., Factors predictive of operative mortality among coronary artery bypass subsets. *Ann Thorac Surg*, 1993. 56(6): p. 1296-306; discussion 1306-7.
25. Murray, J.F., et al., An expanded definition of the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis*, 1988. 138(3): p. 720-3.
26. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. in *Crit Care Med*. 1992.
27. Asimakopoulos, G., et al., Prevalence of acute respiratory distress syndrome after cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1999. 117(3): p. 620-1.
28. Christenson, J.T., et al., Adult respiratory distress syndrome after cardiac surgery. *Cardiovasc Surg*, 1996. 4(1): p. 15-21.
29. Fowler, A.A., et al., Adult respiratory distress syndrome: risk with common predispositions. *Ann Intern Med*, 1983. 98(5 Pt 1): p. 593-7.
30. Messent, M., et al., Adult respiratory distress syndrome following cardiopulmonary bypass: incidence and prediction. *Anaesthesia*, 1992. 47(3): p. 267-8.
31. Milot, J., et al., Incidence and predictors of ARDS after cardiac surgery. *Chest*, 2001. 119(3): p. 884-8.
32. Marshall, B.E. and M.Q. Wyche, Jr., Hypoxemia during and after anesthesia. *Anesthesiology*, 1972. 37(2): p. 178-209.

33. Pasteur, W., Massive collapse of the lung. *Lancet*, 1908: p. 1351-3.
34. Nunn, J.F., Factors Influencing the Arterial Oxygen Tension During Halothane Anaesthesia with Spontaneous Respiration. *Br J Anaesth*, 1964. 36: p. 327-41.
35. Hedenstierna, G., et al., Correlation of gas exchange impairment to development of atelectasis during anaesthesia and muscle paralysis. *Acta Anaesthesiol Scand*, 1986. 30(2): p. 183-91.
36. Strandberg, A., et al., Atelectasis during anaesthesia and in the postoperative period. *Acta Anaesthesiol Scand*, 1986. 30(2): p. 154-8.
37. Sykes, M.K., W.E. Young, and B.E. Robinson, Oxygenation During Anaesthesia with Controlled Ventilation. *Br J Anaesth*, 1965. 37: p. 314-25.
38. Lawrence, V.A., et al., Incidence and hospital stay for cardiac and pulmonary complications after abdominal surgery. *J Gen Intern Med*, 1995. 10(12): p. 671-8.
39. Rothen, H.U., et al., Re-expansion of atelectasis during general anaesthesia: a computed tomography study. *Br J Anaesth*, 1993. 71(6): p. 788-95.
40. Lam, W.W., et al., Sedation versus general anaesthesia in paediatric patients undergoing chest CT. *Acta Radiol*, 1998. 39(3): p. 298-300.
41. Kloner, R.A., et al., Evidence for stunned myocardium in humans: a 2001 update. *Coron Artery Dis*, 2001. 12(5): p. 349-56.
42. Rahimtoola, S.H., Concept and evaluation of hibernating myocardium. *Annu Rev Med*, 1999. 50: p. 75-86.
43. Waldenberger, F.R., Pathophysiological considerations concerning uni- and biventricular mechanical cardiac assist. *Int J Artif Organs*, 1997. 20(12): p. 684-91.
44. Cheung, P.Y., K.J. Barrington, and D.L. Bigam, Temporal effects of prolonged hypoxaemia and reoxygenation on systemic, pulmonary and mesenteric perfusions in newborn piglets. *Cardiovasc Res*, 1998. 39(2): p. 451-8.

45. Paparella, D., T.M. Yau, and E. Young, Cardiopulmonary bypass induced inflammation: pathophysiology and treatment. An update. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2002. 21(2): p. 232-44.
46. Li, S., et al., Systemic inflammatory response during cardiopulmonary bypass and strategies. *J Extra Corpor Technol*, 2005. 37(2): p. 180-8.
47. Boyle, E.M., Jr., et al., Endothelial cell injury in cardiovascular surgery: the systemic inflammatory response. *Ann Thorac Surg*, 1997. 63(1): p. 277-84.
48. Courtney, J.M., et al., Biomaterials in cardiopulmonary bypass. *Perfusion*, 1994. 9(1): p. 3-10.
49. Kirschfink, M., Controlling the complement system in inflammation. *Immunopharmacology*, 1997. 38(1-2): p. 51-62.
50. Chenoweth, D.E., et al., Complement activation during cardiopulmonary bypass: evidence for generation of C3a and C5a anaphylatoxins. *N Engl J Med*, 1981. 304(9): p. 497-503.
51. Kirklin, J.K., et al., Complement and the damaging effects of cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1983. 86(6): p. 845-57.
52. Wan, S., J.L. LeClerc, and J.L. Vincent, Cytokine responses to cardiopulmonary bypass: lessons learned from cardiac transplantation. *Ann Thorac Surg*, 1997. 63(1): p. 269-76.
53. de Mendonca-Filho, H.T., et al., Circulating inflammatory mediators and organ dysfunction after cardiovascular surgery with cardiopulmonary bypass: a prospective observational study. *Crit Care*, 2006. 10(2): p. R46.
54. Dewanjee, M.K., et al., Tumor necrosis factor-alpha in plasma during cardiopulmonary bypass in a pig model: correlation with marginated neutrophils and cerebral edema by magnetic resonance imaging. *Asaio J*, 1998. 44(3): p. 212-8.
55. Hattler, B.G., et al., Cytokine induction during cardiac surgery: analysis of TNF-alpha expression pre- and postcardiopulmonary bypass. *J Card Surg*, 1995. 10(4 Suppl): p. 418-22.

56. Hall, R.I., M.S. Smith, and G. Rocker, The systemic inflammatory response to cardiopulmonary bypass: pathophysiological, therapeutic, and pharmacological considerations. *Anesth Analg*, 1997. 85(4): p. 766-82.
57. Royston, D., The inflammatory response and extracorporeal circulation. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 1997. 11(3): p. 341-54.
58. 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.
59. Boyle, E.M., Jr., et al., Microvascular responses to cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 1999. 13(4 Suppl 1): p. 30-5; discussion 36-7.
60. Hill, G.E., The inflammatory response to cardiopulmonary bypass. *Int Anesthesiol Clin*, 1996. 34(2): p. 95-108.
61. Larson, D.F., M. Bowers, and H.W. Schechner, Neutrophil activation during cardiopulmonary bypass in paediatric and adult patients. *Perfusion*, 1996. 11(1): p. 21-7.
62. Asimakopoulos, G. and T. Gourlay, A review of anti-inflammatory strategies in cardiac surgery. *Perfusion*, 2003. 18 Suppl 1: p. 7-12.
63. Laffey, J.G., J.F. Boylan, and D.C. Cheng, The systemic inflammatory response to cardiac surgery: implications for the anesthesiologist. *Anesthesiology*, 2002. 97(1): p. 215-52.
64. Wasowicz, M., et al., Ultrastructural changes in the lung alveoli after cardiac surgical operations with the use of cardiopulmonary bypass (CPB). *Pol J Pathol*, 1999. 50(3): p. 189-96.
65. Sibbald, W.J., Cardiopulmonary bypass and intestinal and pulmonary endothelial permeability. A need for understanding. *Chest*, 1995. 108(3): p. 598-9.
66. Nathoe, H.M., et al., A comparison of on-pump and off-pump coronary bypass surgery in low-risk patients. *N Engl J Med*, 2003. 348(5): p. 394-402.

67. Ascione, R., et al., Inflammatory response after coronary revascularization with or without cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg*, 2000. 69(4): p. 1198-204.
68. Brudney, C.S., P. Gosling, and M. Manji, Pulmonary and renal function following cardiopulmonary bypass is associated with systemic capillary leak. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2005. 19(2): p. 188-92.
69. Finn, A., et al., Interleukin-8 release and neutrophil degranulation after pediatric cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1993. 105(2): p. 234-41.
70. Bjork, J., T.E. Hugli, and G. Smedegard, Microvascular effects of anaphylatoxins C3a and C5a. *J Immunol*, 1985. 134(2): p. 1115-9.
71. Foreman, K.E., et al., C5a-induced expression of P-selectin in endothelial cells. *J Clin Invest*, 1994. 94(3): p. 1147-55.
72. Vaage, J., Microvascular injury induced by intravascular platelet aggregation. An experimental study. *Scand J Thorac Cardiovasc Surg*, 1994. 28(3-4): p. 127-33.
73. Rampart, M., et al., Granulocyte chemotactic protein/interleukin-8 induces plasma leakage and neutrophil accumulation in rabbit skin. *Am J Pathol*, 1989. 135(1): p. 21-5.
74. Verrier, E.D. and E.M. Boyle, Jr., Endothelial cell injury in cardiovascular surgery. *Ann Thorac Surg*, 1996. 62(3): p. 915-22.
75. Verrier, E.D. and E.N. Morgan, Endothelial response to cardiopulmonary bypass surgery. *Ann Thorac Surg*, 1998. 66(5 Suppl): p. S17-9; discussion S25-8.
76. Vincent, J.L., et al., The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe. Results of the European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) Study. EPIC International Advisory Committee. *Jama*, 1995. 274(8): p. 639-44.
77. Cook, D.J., et al., Incidence of and risk factors for ventilator-associated pneumonia in critically ill patients. *Ann Intern Med*, 1998. 129(6): p. 433-40.

78. Orita, H., et al., A clinical study of postoperative infections following open-heart surgery: occurrence and microbiological findings in 782 cases. *Surg Today*, 1992. 22(3): p. 207-12.
79. Brismar, B., et al., Pulmonary densities during anesthesia with muscular relaxation--a proposal of atelectasis. *Anesthesiology*, 1985. 62(4): p. 422-8.
80. Katz, N.M., J.L. Wolfe-Pearce, and G.A. Chase, Comparison of results and risk factors of cardiac surgery in two 3-year time periods in the 1990s. *Am J Cardiol*, 1998. 81(12): p. 1400-4.
81. Hammermeister, K.E., et al., Identification of patients at greatest risk for developing major complications at cardiac surgery. *Circulation*, 1990. 82(5 Suppl): p. IV380-9.
82. Bouza, E., et al., Ventilator-associated pneumonia after heart surgery: a prospective analysis and the value of surveillance. *Crit Care Med*, 2003. 31(7): p. 1964-70.
83. Pawar, M., et al., Ventilator-associated pneumonia: Incidence, risk factors, outcome, and microbiology. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2003. 17(1): p. 22-8.
84. Whitlock, R.P., et al., Pulse low dose steroids attenuate post-cardiopulmonary bypass SIRS; SIRS I. *J Surg Res*, 2006. 132(2): p. 188-94.
85. Lodge, A.J., et al., Methylprednisolone reduces the inflammatory response to cardiopulmonary bypass in neonatal piglets: timing of dose is important. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1999. 117(3): p. 515-22.
86. Chaney, M.A., et al., Pulmonary effects of methylprednisolone in patients undergoing coronary artery bypass grafting and early tracheal extubation. *Anesth Analg*, 1998. 87(1): p. 27-33.
87. Chaney, M.A., et al., Methylprednisolone does not benefit patients undergoing coronary artery bypass grafting and early tracheal extubation. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2001. 121(3): p. 561-9.
88. Tassani, P., Corticosteroids during operations using cardiopulmonary bypass. *J Clin Anesth*, 2000. 12(3): p. 242-7.

89. Asimakopoulos, G., Systemic inflammation and cardiac surgery: an update. *Perfusion*, 2001. 16(5): p. 353-60.
90. Royston, D., Does the combination of aprotinin and angiotensin-converting enzyme inhibitor cause renal failure after cardiac surgery? *Ann Thorac Surg*, 2006. 82(4): p. 1575; author reply 1575-6.
91. Lee, B.Y., et al., Pentoxifylline treatment of moderate to severe chronic occlusive arterial disease. *Clin Cardiol*, 1985. 8(3): p. 161-5.
92. Accetto, B., Beneficial hemorheologic therapy of chronic peripheral arterial disorders with pentoxifylline: results of double-blind study versus vasodilator-nylidrin. *Am Heart J*, 1982. 103(5): p. 864-9.
93. Gey, D.C., E.P. Lesho, and J. Manngold, Management of peripheral arterial disease. *Am Fam Physician*, 2004. 69(3): p. 525-32.
94. Baker, D.E. and R.K. Campbell, Pentoxifylline: a new agent for intermittent claudication. *Drug Intell Clin Pharm*, 1985. 19(5): p. 345-8.
95. Schneider, R., H. Schmid-Schonbein, and H. Kieseewetter, The rheological efficiency of parenteral pentoxifylline (Trental) in patients with ischemic brain lesions. Preliminary results. *Eur Neurol*, 1983. 22 Suppl 1: p. 98-104.
96. Ueda, N., et al., Clinical evaluation of the effect of pentoxifylline on circulatory behavior of the brain. *Kurume Med J*, 1979. 26(4): p. 331-4.
97. Kruger, A., et al., Short-term oral pentoxifylline use increases choroidal blood flow in patients with age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol*, 1998. 116(1): p. 27-30.
98. Cesarone, M.R., et al., Treatment of vascular inner ear disease in vascular patients with pentoxifylline: a controlled, randomized trial. *Angiology*, 2002. 53 Suppl 1: p. S23-6.
99. Sato, Y., T. Miura, and Y. Suzuki, Interaction of pentoxifylline with human erythrocytes. III. Comparison of fluidity change of erythrocyte membrane caused by S-adenosyl-L-methionine with that by pentoxifylline. *Chem Pharm Bull (Tokyo)*, 1991. 39(2): p. 468-73.

100. Ambrus, J.L., S. Stadler, and M. Kulaylat, Hemorrhheologic effects of metabolites of pentoxifylline (Trental). *J Med*, 1995. 26(1-2): p. 65-75.
101. Newton, J.A., et al., Effect of pentoxifylline on developmental changes in neutrophil cell surface mobility and membrane fluidity. *J Cell Physiol*, 1989. 140(3): p. 427-31.
102. Hammerschmidt, D.E., et al., Pentoxifylline inhibits granulocyte and platelet function, including granulocyte priming by platelet activating factor. *J Lab Clin Med*, 1988. 112(2): p. 254-63.
103. Teicher, B.A., et al., Efficacy of pentoxifylline as a modulator of alkylating agent activity in vitro and in vivo. *Anticancer Res*, 1991. 11(4): p. 1555-60.
104. Aviado, D.M. and J.M. Porter, Pentoxifylline: a new drug for the treatment of intermittent claudication. Mechanism of action, pharmacokinetics, clinical efficacy and adverse effects. *Pharmacotherapy*, 1984. 4(6): p. 297-307.
105. Ward, A. and S.P. Clissold, Pentoxifylline. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and its therapeutic efficacy. *Drugs*, 1987. 34(1): p. 50-97.
106. 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.
107. 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.
108. Iskesen, I., et al., Pentoxifylline affects cytokine reaction in cardiopulmonary bypass. *Heart Surg Forum*, 2006. 9(6): p. E883-7.
109. Sullivan, G.W., et al., Adenosine and related compounds counteract tumor necrosis factor-alpha inhibition of neutrophil migration: implication of a novel cyclic AMP-independent action on the cell surface. *J Immunol*, 1990. 145(5): p. 1537-44.

110. Schwabe, U., D. Ukena, and M.J. Lohse, Xanthine derivatives as antagonists at A1 and A2 adenosine receptors. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 1985. 330(3): p. 212-21.
111. Thiel, M., et al., Pentoxifylline does not act via adenosine receptors in the inhibition of the superoxide anion production of human polymorphonuclear leukocytes. *Biochem Biophys Res Commun*, 1991. 180(1): p. 53-8.
112. Nandi, J.S., K.G. Nair, and S. Deo, Inhibition cAMP-phosphodiesterase in the rat heart by pentoxifylline--a new xanthine derivative. *Adv Myocardiol*, 1980. 1: p. 359-65.
113. Sullivan, G.W., et al., Inhibition of the inflammatory action of interleukin-1 and tumor necrosis factor (alpha) on neutrophil function by pentoxifylline. *Infect Immun*, 1988. 56(7): p. 1722-9.
114. Staubach, K.H., et al., Effect of pentoxifylline in severe sepsis: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arch Surg*, 1998. 133(1): p. 94-100.
115. Bacher, A., et al., Effects of pentoxifylline on hemodynamics and oxygenation in septic and nonseptic patients. *Crit Care Med*, 1997. 25(5): p. 795-800.
116. Lauterbach, R., et al., Effect of the immunomodulating agent, pentoxifylline, in the treatment of sepsis in prematurely delivered infants: a placebo-controlled, double-blind trial. *Crit Care Med*, 1999. 27(4): p. 807-14.
117. 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.
118. Turkoz, R., et al., The effect of pentoxifylline on the lung during cardiopulmonary bypass. *Eur J Cardiothorac Surg*, 1996. 10(5): p. 339-46.
119. Boldt, J., et al., Prophylactic use of pentoxifylline on inflammation in elderly cardiac surgery patients. *Ann Thorac Surg*, 2001. 71(5): p. 1524-9.

120. Boldt, J., et al., Influence of prophylactic use of pentoxifylline on postoperative organ function in elderly cardiac surgery patients. *Crit Care Med*, 2001. 29(5): p. 952-8.
121. 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.
122. Tsang, G.M., et al., Pentoxifylline preloading reduces endothelial injury and permeability in cardiopulmonary bypass. *Asaio J*, 1996. 42(5): p. M429-34.
123. Ege, T., et al., 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*, 2004. 52(1): p. 10-5.
124. Smith, R.V., et al., Pharmacokinetics of orally administered pentoxifylline in humans. *J Pharm Sci*, 1986. 75(1): p. 47-52.
125. Christ, O., et al., [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*, 1972. 22(11): p. 1933-7.
126. Beermann, B., et al., Kinetics of intravenous and oral pentoxifylline in healthy subjects. *Clin Pharmacol Ther*, 1985. 37(1): p. 25-8.
127. Schaefer, K., et al., [Investigations on the pharmacokinetics of pentoxifylline in chronic renal failure (authors transl)]. *Med Klin*, 1977. 72(6): p. 204-6.
128. Hemmer, C.J., et al., Supportive pentoxifylline in falciparum malaria: no effect on tumor necrosis factor alpha levels or clinical outcome: a prospective, randomized, placebo-controlled study. *Am J Trop Med Hyg*, 1997. 56(4): p. 397-403.
129. Rello, J. and J. Valles, Mortality as an outcome in hospital-acquired pneumonia. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 1998. 19(10): p. 795-7.

130. Fagon, J.Y., Prevention of ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med*, 2002. 28(7): p. 822-3.
131. Abt, K., Descriptive data analysis: a concept between confirmatory and exploratory data analysis. *Methods Inf Med*, 1987. 26(2): p. 77-88.
132. Westaby, S., Organ dysfunction after cardiopulmonary bypass. A systemic inflammatory reaction initiated by the extracorporeal circuit. *Intensive Care Med*, 1987. 13(2): p. 89-95.
133. Fransen, E., et al., Systemic inflammation present in patients undergoing CABG without extracorporeal circulation. *Chest*, 1998. 113(5): p. 1290-5.
134. Taggart, D.P., Respiratory dysfunction after cardiac surgery: effects of avoiding cardiopulmonary bypass and the use of bilateral internal mammary arteries. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2000. 18(1): p. 31-7.
135. Hornick, P. and A. George, Blood contact activation: pathophysiological effects and therapeutic approaches. *Perfusion*, 1996. 11(1): p. 3-19.
136. Westaby, S., Neutrophil protease enzymes and oxygen free radicals as mediators of pulmonary membrane damage. *Prog Clin Biol Res*, 1987. 236A: p. 75-86.
137. Tonz, M., et al., Acute lung injury during cardiopulmonary bypass. Are the neutrophils responsible? *Chest*, 1995. 108(6): p. 1551-6.
138. Alat, I., et al., The side-effects of cardiopulmonary bypass on the lungs: changes in bronchoalveolar lavage fluids. *Perfusion*, 2001. 16(2): p. 121-8.
139. Lin, T.C., et al., Neutrophil-mediated secretion and activation of matrix metalloproteinase-9 during cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg*, 2005. 100(6): p. 1554-60.
140. Gibbs, D.F., et al., Role of matrix metalloproteinases in models of macrophage-dependent acute lung injury. Evidence for alveolar macrophage as source of proteinases. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 1999. 20(6): p. 1145-54.

141. Ng, C.S., S. Wan, and A. Yim, Pulsatile extracorporeal circulation--let it be? *Med Sci Monit*, 2002. 8(10): p. ED17-9.
142. Rothenburger, M., et al., The impact of the pro- and anti-inflammatory immune response on ventilation time after cardiac surgery. *Cytometry B Clin Cytom*, 2003. 53(1): p. 70-4.
143. Fink, M.P., Whither pentoxifylline? *Crit Care Med*, 1999. 27(1): p. 19-20.
144. Doherty, G.M., et al., Pentoxifylline suppression of tumor necrosis factor gene transcription. *Surgery*, 1991. 110(2): p. 192-8.
145. Bittar, M.N., et al., Tumor necrosis factor alpha influences the inflammatory response after coronary surgery. *Ann Thorac Surg*, 2006. 81(1): p. 132-7.
146. Perego, M.A., et al., Haemorrhological improvement by pentoxifylline in patients with peripheral arterial occlusive disease. *Curr Med Res Opin*, 1986. 10(2): p. 135-8.
147. Schonharting, M., P. Musikic, and R. Muller, The haemorheological and antithrombotic potential of pentoxifylline ('Trental'): a review. *Pharmatherapeutica*, 1988. 5(3): p. 159-69.
148. Boogaerts, M.A., et al., In vitro modulation of normal and diseased human neutrophil function by pentoxifylline. *Blut*, 1990. 61(2-3): p. 60-5.
149. McDonald, R.J., Pentoxifylline reduces injury to isolated lungs perfused with human neutrophils. *Am Rev Respir Dis*, 1991. 144(6): p. 1347-50.
150. Golbasi, I., et al., The effect of pentoxifylline on haemolysis during cardiopulmonary bypass in open-heart surgery. *Acta Cardiol*, 2006. 61(1): p. 7-11.
151. Thiel, M. and H.J. Bardenheuer, [Drug therapy of sepsis. An indication for pentoxifylline?]. *Anaesthesist*, 1994. 43(4): p. 249-56.

152. 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.
153. Hoffmann, H., et al., Pentoxifylline decreases the incidence of multiple organ failure in patients after major cardio-thoracic surgery. *Shock*, 1998. 9(4): p. 235-40.
154. Pennock, J.L., W.S. Pierce, and J.A. Waldhausen, The management of the lungs during cardiopulmonary bypass. *Surg Gynecol Obstet*, 1977. 145(6): p. 917-27.
155. Brasil, L.A., et al., Inflammatory response after myocardial revascularization with or without cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg*, 1998. 66(1): p. 56-9.
156. te Velthuis, H., et al., Myocardial performance in elderly patients after cardiopulmonary bypass is suppressed by tumor necrosis factor. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1995. 110(6): p. 1663-9.
157. Giomarelli, P., et al., Myocardial and lung injury after cardiopulmonary bypass: role of interleukin (IL)-10. *Ann Thorac Surg*, 2003. 76(1): p. 117-23.
158. Moller, D.R., et al., Inhibition of human interleukin-12 production by pentoxifylline. *Immunology*, 1997. 91(2): p. 197-203.
159. Massoudy, P., et al., Evidence for inflammatory responses of the lungs during coronary artery bypass grafting with cardiopulmonary bypass. *Chest*, 2001. 119(1): p. 31-6.
160. Ustunsoy, H., et al., The effects of pentoxifylline on the myocardial inflammation and ischemia-reperfusion injury during cardiopulmonary bypass. *J Card Surg*, 2006. 21(1): p. 57-61.
161. Quarterman, R.L., A. Wallace, and M.B. Ratcliffe, Cardiopulmonary Complications Following Cardiac Surgery. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*, 2001. 3(2): p. 125-137.

162. Liakopoulos, O.J., et al., Prevention of TNFalpha-associated myocardial dysfunction resulting from cardiopulmonary bypass and cardioplegic arrest by glucocorticoid treatment. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2006. 30(2): p. 263-70.
163. Levy, J.H. and K.A. Tanaka, Inflammatory response to cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg*, 2003. 75(2): p. S715-20.
164. Nakasuji, M., M. Matsushita, and A. Asada, Risk factors for prolonged ICU stay in patients following coronary artery bypass grafting with a long duration of cardiopulmonary bypass. *J Anesth*, 2005. 19(2): p. 118-23.
165. Kleinschmidt, S., et al., [Effect of gamma-hydroxybutyric acid and pentoxifylline on kidney function parameters in coronary surgery interventions]. *Anaesthesiol Reanim*, 1997. 22(4): p. 102-7.
166. Boldt, J., et al., Influence of prophylactic use of pentoxifylline on postoperative organ function in elderly cardiac surgery patients. *Crit Care Med*, 2001. 29(5): p. 952-8.

7. ANHANG

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 Verschlusskrankheit 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:.....

Abb.: 7

Patientenaufklärung

8. ERKLÄRUNG UND GENEHMIGUNG DER ETHIKKOMMISSION

Ich versichere hiermit, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter verfasst habe. Andere als die von mir angegebenen Hilfsmittel, Quellen und die aus den benutzten Werken wörtlich und inhaltlich entnommenen Stellen sind einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des Werkes kenntlich gemacht.

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.

Die Arbeit wurde bisher weder im In- oder Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einem Fachvertreter einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt noch habe ich mich anderweitig um eine Zulassung zur Promotion beworben.

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 01.08.2007

9. DANKSAGUNG

An erster Stelle möchte ich einen besonderen Dank an meinen Doktorvater Herrn PD Dr. med. Wolfgang Eichler aussprechen, für die Überlassung des Themas und die stets engagierte und geduldige Unterstützung vom Beginn der experimentellen Arbeit bis zur Ausarbeitung der Dissertation.

Herrn Prof. Dr. med. P. Schmucker, Direktor der Klinik für Anästhesiologie der Universität zu Lübeck, danke ich für die Zustimmung zur Durchführung der wissenschaftlichen Untersuchungen und für die Bereitstellung des Arbeitsplatzes und der Materialien.

Herrn Prof. Dr. phil. M. Hüppe gilt mein Dank für seine Hilfe und für seine Bereitschaft, mir bei der Auswahl der statistischen Analyse der Ergebnisse dieser Arbeit beratend zur Seite gestanden zu haben.

Für die medizinisch technische Assistenz bei der Durchführung der ELISAs möchte ich mich sehr herzlich bei Frau Silke Olsson bedanken.

Den Anästhesisten der anästhesiologischen Intensivstation und des herzchirurgischen OPs möchte ich für vielfältige Unterstützung im OP und auf der Intensivstation danken; insbesondere möchte ich hier Herrn Dr. med. Hermann Heinze nennen.

Danken möchte ich außerdem Frau Gabriele Wollschläger (stellvertretend für das Pflegepersonal der kardioanästhesiologischen Intensivstation) und Herrn Christian Dörnbrack (stellvertretend für die Abteilung für Kardiotechnik) für die gute Zusammenarbeit.

In der Zeit der experimentellen Phase haben mich als Mitdoktoranden Herr Dr. med. Christian Weber und Herr Gerhard Heinrichs begleitet. Ihnen möchte ich ebenfalls für die gute Zusammenarbeit danken.

Der allergrößte Dank gilt meiner Familie und meinen Freunden für die gute Zusprache, fürs Zuhören, für den Rückhalt... einfach fürs Dasein. Tack för att ni och för att du finns.

Lübeck, im August 2007

10. LEBENSLAUF

Persönliche Angaben

Carmen Gundula Roseman

geboren am 11.10.1977 in Nordhorn, Deutschland

Familienstand: unverheiratet

Eltern: Heinz-Jürgen Roseman, pensioniert
Swenna Roseman

Schulbildung

1984 - 1990 Grundschule Am Roggenkamp und
Orientierungsstufe Freiherr vom Stein,
Nordhorn / Deutschland

1990 - 1997 Stadtring Gymnasium, Nordhorn / Deutschland

Berufsausbildung

1997 - 2000 Ausbildung zur Krankenschwester an der
Westfäl. Wilhelms-Universitätsklinik Münster

Studium

2000 - 2002 Medizinstudium, Vorklinik an der Universität
zu Lübeck, Physikum

2002 - 2003 1. Teil des klinischen Abschnittes in Lübeck

2003 - 2004 Auslandsstudium am Karolinska Institut in
Stockholm

2004 - 2006 2. Teil des klinischen Abschnittes in Lübeck

August 2003 1. Staatsexamen an der Universität zu Lübeck

April 2006 2. Staatsexamen an der Universität zu Lübeck

Mai 2007 3. Staatsexamen an der Universität zu Lübeck

Famulaturen und Praktisches Jahr

Famulaturen:

- September 2002:

Anästhesie in der Universität zu Lübeck

- Februar bis März 2003:

Innere Medizin und Notaufnahme, Universität zu Lübeck

- September bis Oktober 2003:

Chirurgie, Karolinska Institut, Stockholm, Schweden

- August 2004:

Innere Medizin, Pulmologie, Universität zu Lübeck

- März 2005:

Gynäkologie, Grafschafter Klinikum, Nordhorn

Praktisches Jahr:

- April 2006 - August 2006:
Chirurgie, Landspitallin, Reykjavik/ Island
- August 2006 - September 2006:
Innere Medizin, Intern. Intensivstation, Universitätsklinik zu Lübeck/ Deutschland
- September 2006 - November 2006:
Innere Medizin, Universitätsklinik Nacional de Cuyo, Mendoza/ Argentinien
- Dezember 2006 - März 2007:
Anästhesie, Universitätsklinik zu Lübeck/ Deutschland

Beruf

- 2007 - 2008: Assistenzärztin in der Anästhesie, Euregio Klinik Nordhorn (Standort Hannoverstrasse)
- April 2008: ST-Ärztin in der Rheumatologie, Universitäts-Krankenhaus Lund, Schweden

Sprachen

- Englisch: 7 Jahre in der Schule, fließend
- Latein: 7 Jahre in der Schule, Großes Latinum
- Niederländisch: 3 Jahre in der Schule, Basiskenntnisse
- Französisch: 3 Jahre in der Schule, Basiskenntnisse
- Schwedisch: fließend
- Spanisch: ausreichend

Sonstiges

- 2001 bis 2004:
Mitarbeit in der AGEHmed Lübeck (Erste Hilfe Ausbildung)
- 2000 bis 2006:
Extrawache auf der Internistischen Intensivstation der Universität zu Lübeck
- 2001 bis 2003:
Mit-Sicherheit-Verliebt-Projekt in Zusammenarbeit mit dem AStA der Universität zu Lübeck
- seit 2001:
Stipendium der Stiftung der Dt. Wirtschaft (Stiftung der Deutschen Wirtschaft, sdw, Berlin)
- 2005 bis 2006:
NEF (Notereinsatzfahrzeug)- Dienste in der Universität zu Lübeck

11. VERÖFFENTLICHUNGEN

- Diese Studie wurde in Teilen auf dem 10ten Internationalen Kongress der „Cardiothoracic and Vascular Anesthesia“, 27.-30. August, 2006 in Prag, Tschechische Republik, vorgestellt.
- Heinze H., Rosemann C. et al., A single prophylactic dose of pentoxifylline reduces high dependency unit time in cardiac surgery — a prospective randomized and controlled study, Eur J Cardio-thorac Surg (2007), 11.May 2007
- Heringlake M., Heinrichs G.et al., The anti-inflammatory and organ-protective effects of pentoxifylline during cardiac surgery, Applied Cardiopulmonary Pathophysiology, March 2007