

Aus der Klinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin  
der Universität zu Köln  
Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. B. W. Böttiger

# **Untersuchung des Einflusses von Makro- und Mikrozirkulationsstörungen auf die endotheliale Glykokalyx bei abdominal-chirurgischen Eingriffen**

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde  
der Medizinischen Fakultät  
der Universität zu Köln

vorgelegt von  
Maria Katharina Fischer

promoviert am 07. Mai 2025

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln  
2025

**Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. G. R. Fink**  
**1. Gutachter: Professor Dr. med. T. Annecke**  
**2. Gutachter: Privatdozent Dr. med. G. Dieplinger**

#### Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes habe ich Unterstützungsleistungen von folgenden Personen erhalten:

Frau Anne Adams (Institut für medizinische Statistik und Bioinformatik)  
Frau Silke Leja (ELISA-Untersuchungen)  
Herr Professor Dr. med. Thorsten Annecke (Arbeitsgruppenleiter, habilitierter Betreuer)  
Herr Dr. med. Alexander Fuchs (promovierter Mitbetreuer)

Weitere Personen waren an der Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe einer Promotionsberaterin/eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertationsschrift stehen.

Die Dissertationsschrift wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Die dieser Arbeit zugrundeliegenden Datenerhebungen und Untersuchungen wurden im Bereich der operativen Intensivmedizin des Universitätsklinikums Köln von mir selbst vorgenommen. Unterstützung erhielt ich dabei durch Herrn Dr. Alexander Fuchs und Professor Dr. Thorsten Annecke. Die Ergänzenden ELISA-Untersuchungen wurden im Labor der Klinik für Dermatologie durch die MTA Frau Silke Leya durchgeführt. Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mit Unterstützung durch das Institut für medizinische Statistik und Bioinformatik durch Frau Anne Adams. Hierfür wurde die Software SPSS von IBM genutzt.

#### Erklärung zur guten wissenschaftlichen Praxis:

Ich erkläre hiermit, dass ich die Ordnung zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis und zum Umgang mit wissenschaftlichem Fehlverhalten (Amtliche Mitteilung der Universität zu Köln AM 132/2020) der Universität zu Köln gelesen habe und verpflichte mich hiermit, die dort genannten Vorgaben bei allen wissenschaftlichen Tätigkeiten zu beachten und umzusetzen.

Köln, den 18.05.2024

Unterschrift:

## **Danksagung**

Mein besonderer Dank geht an meinen Doktorvater Professor Dr. med. Thorsten Annecke für die hervorragende Unterstützung bei der Umsetzung der gesamten Arbeit und Überlassung des Themas.

Außerdem möchte ich den Teams der Operativen Intensivstationen und der PACU des Universitätsklinikums Köln danken, die mich bei der Datenerhebung unterstützt haben.

Ein weiterer Dank geht an Frau Silke Leja für die Unterstützung bei der Auswertung der Laborproben.

Des Weiteren möchte ich Frau Anne Adams für die geduldige und umfangreiche Beratung und Hilfe bei der statistischen Auswertung danken.

Am Schluss möchte ich allen Familienmitgliedern, Freunden und Kollegen danken, welche mich während der Arbeit an dieser Dissertation ermutigt und motiviert haben.

Für meine Familie

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG</b>	<b>9</b>
<b>2</b>	<b>EINLEITUNG</b>	<b>12</b>
2.1	Die Makrozirkulation	13
2.1.1	Physiologische Grundlagen	13
2.1.2	Monitoring der Makrozirkulation	14
2.1.3	Perioperative Aufrechterhaltung der Makrozirkulation	16
2.2	Die Mikrozinrkulation	18
2.2.1	Physiologische Grundlagen	18
2.2.1.1	Der Endothelial Surface Layer	19
2.2.2	Pathologische Veränderungen der Mikrozinrkulation	23
2.2.2.1	Shedding der endothelialen Glykokalyx	27
2.2.2.2	Dissoziation von Makro- und Mikrozinrkulation – „Decoupling“	29
2.2.3	Parameter der Mikrozinrkulation	29
2.2.3.1	Die zentralvenöse Sauerstoffsättigung – ScvO <sub>2</sub>	30
2.2.3.2	Die zentralvenös-arterielle pCO <sub>2</sub> -Differenz – pCO <sub>2</sub> -Gap	31
2.3	Scores zur Beurteilung intensivmedizinischer Patienten	34
2.4	Fragestellung	35
<b>3</b>	<b>MATERIAL UND METHODEN</b>	<b>38</b>
3.1	Material	38
3.2	Rahmenbedingungen	38
3.3	Patientenkollektiv	39
3.4	Studienmessungen	40
3.4.1	Messzeitpunkte	40
3.4.2	Datenerhebung	40
3.4.2.1	Klinische Parameter	41
3.4.2.2	Laborchemische Parameter	41
3.4.2.3	Patienten- und Eingriffscharakteristika	41
3.5	Probenauswertung	42
3.5.1	ELISA-Technik	42
3.5.1.1	Syndecan-1-ELISA	43
3.5.1.2	Heparansulfat-ELISA	43
3.5.1.3	Hyaluronsäure-ELISA	44
3.6	Gruppeneinteilung	45
3.7	Statistische Auswertung	47
<b>4</b>	<b>ERGEBNISSE</b>	<b>48</b>
4.1	Patienten und Operationen	48
4.1.1	Studienpopulation	48

4.1.2	Eingriffscharakteristika	49
4.2	Serumkonzentrationen der Sheddingparameter im Verlauf	49
4.2.1	Syndecan-1-Serumkonzentration	49
4.2.2	Heparansulfat-Serumkonzentration	50
4.2.3	Hyaluronsäure-Serumkonzentration	52
4.3	Ressourceneinsatz zur Aufrechterhaltung der Makrozirkulation	53
4.3.1	Noradrenalinbedarf und Sheddingparameter	53
4.3.2	Volumenbedarf und Sheddingparameter	56
4.4	Dissoziation von Makro- und Mikrozirkulation und Sheddingparameter	58
4.4.1	Laktatkonzentration und Sheddingparameter	58
4.4.2	Capillary Refill Time und Sheddingparameter	60
4.4.3	Mottling-Score und Sheddingparameter	60
4.4.4	Decoupling und Sheddingparameter	60
4.4.5	pCO <sub>2</sub> -Gap und Outcome	62
4.4.5.1	pCO <sub>2</sub> -Gap und SOFA-Score	62
4.4.5.2	pCO <sub>2</sub> -Gap und Liegedauer Intensivstation	62
4.5	pCO <sub>2</sub> -Gap und Sheddingparameter	62
4.6	Postoperativer Verlauf	67
4.6.1	SOFA-Score und Sheddingparameter	67
4.6.2	Liegedauer Intensivstation und Sheddingparameter	72
<b>5</b>	<b>DISKUSSION</b>	<b>76</b>
5.1	Perioperativer Verlauf der Sheddingparameter-Serumkonzentrationen	78
5.2	Makrozirkulation und Shedding der endothelialen Glykokalyx	80
5.3	Mikrozirkulation und Shedding der endothelialen Glykokalyx	82
5.4	Auftreten eines „Decouplings“ und Shedding der endothelialen Glykokalyx	84
5.5	pCO <sub>2</sub> -Gap und Shedding der endothelialen Glykokalyx	85
5.6	Postoperativer Verlauf und Shedding der endothelialen Glykokalyx	87
5.7	Ausblick und Therapieansätze	88
5.8	Schlussfolgerungen	90
<b>6</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS</b>	<b>92</b>
<b>7</b>	<b>ANHANG</b>	<b>103</b>
7.1	Abbildungsverzeichnis	103
7.2	Tabellenverzeichnis	103
7.3	Case Report Form	105
<b>8</b>	<b>VORABVERÖFFENTLICHUNG VON ERGEBNISSEN</b>	<b>107</b>

## Abkürzungsverzeichnis

ANP	Atriales natriuretisches Peptid
APACHE II	Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II Score
ASA	American Society of Anesthesiologists
ATP	Adenosintriphosphat
CaCO <sub>2</sub>	arterieller Kohlenstoffdioxidgehalt
CaO <sub>2</sub>	arterieller Sauerstoffgehalt
CO <sub>2</sub>	Kohlenstoffdioxid
CRT	Capillary Refill Time
CvCO <sub>2</sub>	venöser Kohlenstoffdioxidgehalt
DAMP	Damage-Associated Molecular Pattern
DGAI	Deutsche Gesellschaft für Anästhesie und Intensivmedizin
DO <sub>2</sub>	Gesamt-Sauerstoffangebot
ELISA	Enzyme-linked Immunosorbent Assay
ESL	Endothelial Surface Layer
EZR	Extrazellulärraum
FFP	Gefrorenes Frischplasma
FiO <sub>2</sub>	Inspiratorische Sauerstofffraktion
GAG	Glykosaminoglykan
GCS	Glasgow Coma Scale
H <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	Kohlensäure
Hb	Hämoglobin
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	Bikarbonat
HES	Hydroxyethylstärke
HF	Herzfrequenz
HVM	Hand-held vital microscopy
HZV	Herzzeitvolumen
IQR	Interquartils-Abstand
MAP	Mittlerer arterieller Blutdruck
NO	Stickstoffmonoxid
O <sub>2</sub>	Sauerstoff
pAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit

pCO <sub>2</sub>	Kohlenstoffdioxidpartialdruck
PG	Proteoglykan
pO <sub>2</sub>	Sauerstoffpartialdruck
PRR	Pattern Recognition Receptors
ROS	Reaktive Sauerstoffspezies
SaO <sub>2</sub>	Sauerstoffsättigung
SAPS II	Simplified Acute Physiology Score II Score
ScvO <sub>2</sub>	Zentralvenöse Sauerstoffsättigung
SDF	Sidestream Dark Field Imaging
SIRS	Systemic Inflammatory Response Syndrome
SvO <sub>2</sub>	Gemischtvenöse Sauerstoffsättigung
SV	Schlagvolumen
TIVA	Totale Intravenöse Anästhesie
TLR	Toll-like-Rezeptor
TNF-α	Tumornekrosefaktor α
VCO <sub>2</sub>	Kohlenstoffdioxid-Elimination
VO <sub>2</sub>	Sauerstoffaufnahme
ZNS	Zentrales Nervensystem

## 1 Zusammenfassung

Den Zellen des vaskulären Endothels liegt luminal der endotheliale Surface Layer (ESL), bestehend aus endothelialer Glykokalyx und eingelagerten Plasmaproteinen, auf. Im Rahmen chirurgischer Eingriffe kann die Plasmakonzentration von Glykokalyxbestandteilen, als Zeichen einer Schädigung der endothelialen Glykokalyx dem sogenannten „Shedding“, ansteigen. Bis dato existieren nur wenige Arbeiten, welche ein solches Shedding bei bauchchirurgischen Eingriffen und einen Zusammenhang mit Störungen der Makro- und Mikrozirkulation sowie dem postoperativen Outcome untersuchten.<sup>1-3</sup> Im Rahmen dieses Promotionsprojektes wurden daher folgende Fragestellungen bearbeitet:

- 1) Führt ein bauchchirurgischer Eingriff zu einem postoperativ messbaren Anstieg der Glykokalyxbestandteile Syndecan-1, Heparansulfat und Hyaluronsäure?
- 2) Besteht ein Zusammenhang zwischen dem perioperativ benötigtem Noradrenalinbedarf zur Stabilisierung der Makrozirkulation und dem Ausmaß einer Glykokalyxschädigung?
- 3) Besteht ein Zusammenhang zwischen dem perioperativ benötigtem Volumenbedarf zur Stabilisierung der Makrozirkulation und dem Ausmaß einer Glykokalyxschädigung?
- 4) Führt eine stärker gestörte Sauerstoffbilanz mit Laktatanstieg zu einem ausgeprägteren Anstieg der postoperativ messbaren Glykokalyxbestandteile?
- 5) Zeigen makrohämodynamisch stabilisierte Patienten (durch Interventionen wie Volumen- oder Katecholamingabe), ohne Zeichen einer Dissoziation von Makro- und Mikrozirkulation (Decoupling), postoperativ einen geringeren Anstieg der Glykokalyxbestandteile, als makrohämodynamisch stabilisierte Patienten bei denen ein Decoupling vorliegt?
- 6) Korreliert der  $p\text{CO}_2$ -Gap (Differenz aus venösen und arteriellen Kohlenstoffdioxidpartialdruck ( $p\text{CO}_2$ )) postoperativ mit dem Ausmaß der Glykokalyxschädigung, dem Sequential Organ Failure Assessment (SOFA-) Score und der Liegedauer auf der Intensivstation?
- 7) Kommt es bei Patienten, welche nach einem bauchchirurgischen Eingriff einen höheren SOFA-Score aufweisen zu einem ausgeprägteren Anstieg der Glykokalyxbestandteile als bei Patienten mit niedrigerem Score?
- 8) Kommt es bei Patienten, welche nach einem bauchchirurgischen Eingriff eine längere Liegedauer auf der Intensivstation haben zu einem ausgeprägteren Anstieg der Glykokalyxbestandteile als bei Patienten mit kürzerer Liegedauer?
- 9) Sind die Sheddingparameter ein besserer Prädiktor als der  $p\text{CO}_2$ -Gap hinsichtlich einer sich entwickelnden Organdysfunktion?

Die Studie umfasst 40 Patienten. Die Erhebung klinischer und laborchemischer Daten erfolgte präoperativ nach der Narkoseeinleitung (t0), 2 Stunden postoperativ (t1), 6 Stunden postoperativ (t2) und am Morgen des ersten postoperativen Tages (t3). Die Bestimmung der Sheddingparameter-Serumkonzentrationen erfolgte mittels Enzyme-linked Immunosorbent Assay (ELISA). In dieser Studie wurden die Daten der Messzeitpunkte t0, t1 und t3 ausgewertet und folgende Ergebnisse gewonnen:

- 1) Bei bauchchirurgischen Eingriffen kommt es perioperativ zu einem signifikanten Anstieg der Syndecan-1- und Hyaluronsäure-Serumkonzentration als Zeichen einer Schädigung der endothelialen Glykokalyx.
- 2) Der notwendige Einsatz von Noradrenalin und kristalloider Flüssigkeit korreliert bei bauchchirurgischen Eingriffen mit der postoperativen Syndecan-1- und Hyaluronsäure-Serumkonzentration. Die Serumkonzentrationen zu t1 können zudem als Prädiktor für einen gesteigerten Ressourcen-Einsatz dienen.
- 3) Die postoperativ gemessene Laktatkonzentration korreliert bei bauchchirurgischen Eingriffen mit der Höhe der postoperativen Syndecan-1- und Hyaluronsäure-Serumkonzentration. Außerdem zeigen sich Hinweise dafür, dass eine Mikrozirkulationsstörung mit Laktatanstieg zu einer im Verlauf folgenden Schädigung der endothelialen Glykokalyx führen kann.
- 4) Die postoperativ gemessene Rekapillarierungszeit (CRT) korreliert bei bauchchirurgischen Eingriffen mit der Höhe der postoperativen Syndecan-1-Serumkonzentration.
- 5) Es konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Auftreten eines Decouplings und dem Anstieg der Glykokalyxbestandteile bei bauchchirurgischen Eingriffen nachgewiesen werden.
- 6) Es besteht kein Zusammenhang zwischen der Höhe des postoperativen pCO<sub>2</sub>-Gap und dem Anstieg der Glykokalyxbestandteile. Auch zeigte sich keine Korrelation mit dem SOFA-Score oder der Liegedauer auf der Intensivstation, sodass sich der pCO<sub>2</sub>-Gap als schlechter Parameter für den Nachweis eines Decouplings erwies.
- 7) Die Höhe der postoperativen Syndecan-1- und Hyaluronsäure-Serumkonzentration korreliert stark mit der Höhe des SOFA-Score am ersten postoperativen Tag, sodass beide Parameter zur Abschätzung des postoperativen Verlaufs und der Entwicklung einer Organdysfunktion bei bauchchirurgischen Patienten herangezogen werden können.
- 8) Die Höhe der postoperativen Syndecan-1-Serumkonzentration korreliert mit der Liegedauer auf der Intensivstation.

## Zusammenfassung

9) Die Sheddingparameter sind ein besserer Prädiktor hinsichtlich einer sich entwickelnden Organdysfunktion als der pCO<sub>2</sub>-Gap.

Zusammenfassend zeigte sich, dass es bei bauchchirurgischen Eingriffen zu einer Schädigung der endothelialen Glykokalyx kommt und diese mit Zeichen einer kompromittierten Makro- und Mikrozirkulation assoziiert ist. Wir sehen in unseren Ergebnissen Hinweise dafür, dass eine perioperative Schädigung der endothelialen Glykokalyx den postoperativen Verlauf negativ beeinflusst. Gegenstand weiterer Untersuchung sollte es daher sein, ein perioperatives Shedding der endothelialen Glykokalyx zu verhindern oder zu therapieren.

## 2 Einleitung

Die Anzahl operativer Eingriffe im Jahr 2004 wird global auf etwa 234 Millionen geschätzt. Im Jahr 2012 stieg die Anzahl operativer Eingriffe schätzungsweise auf 310 Millionen an, was einen Anstieg um 25 % ausmacht.<sup>4</sup> Insbesondere in Europa nimmt neben der Anzahl an Operationen auch der Anteil älterer Patienten aufgrund des fortschreitenden demographischen Wandels zu. Infolgedessen ist in der operativen Medizin mit einer Zunahme von Patienten mit Begleiterkrankungen wie Herzinsuffizienz, Klappenvitien oder Diabetes mellitus zu rechnen.<sup>5</sup> Diese patientenspezifischen Einflussfaktoren haben naturgemäß einen hohen Stellenwert in Bezug auf postoperative Komplikationen und Letalität.<sup>6</sup> Daneben existiert allerdings auch eine Reihe von nicht-patientenspezifischen Einflussfaktoren. So ist das Risiko von perioperativen kardialen Komplikationen, neben den Komorbiditäten des Patienten, abhängig von der Art des operativen Eingriffs und der Dringlichkeit der Operation.<sup>7,8</sup>

Bezüglich der perioperativen Letalität sind mehr als zwei Drittel der Fälle mit kardiovaskulären Ereignissen wie Myokardinfarkt, Lungenembolie oder malignen Arrhythmien assoziiert.<sup>9</sup> Aber auch andere Ursachen, wie Gewebetraumata die zu der Entwicklung von Organdysfunktionen wie dem Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS) beitragen, können perioperativ zum Versterben chirurgischer Patienten führen.<sup>10</sup>

Zur perioperativen Risikobewertung von Patienten mit Komorbiditäten existieren unterschiedliche Scores und Klassifizierungen. Besonders für die weltweit verbreitete Klassifikation der American Society of Anesthesiologists (ASA) ist die prognostische Bedeutung belegt. Je höher die ASA-Klasse, desto höher sind die perioperative Morbidität und Mortalität.<sup>6,11</sup> Allerdings treten postoperative Organdysfunktionen auch bei Patienten ohne Risikofaktoren auf.<sup>10</sup> Neben der Risikoprädiktion nimmt auch die individualisierte Kreislauftherapie einen immer größeren Stellenwert in der perioperativen Betreuung von Patienten ein.<sup>12</sup> Letztere ist auch Gegenstand vieler laufender Forschungsprojekte. Jedoch garantiert eine gut überwachte und durch Intervention wiederhergestellte Makrozirkulation noch keinen komplikationsfreien Verlauf.<sup>13</sup>

## 2.1 Die Makrozirkulation

### 2.1.1 Physiologische Grundlagen

Die Makrozirkulation, sorgt für die Aufrechterhaltung eines genügend hohen Druckgefälles im Herz-Kreislauf-System, wodurch eine gerichtete Blutströmung gewährleistet wird. Sie ist wesentlich für die adäquate Blutversorgung der peripheren Organe und somit für deren ausreichende Versorgung mit Sauerstoff. Blutdruck und Herzzeitvolumen (HZV) sind an den Sauerstoffbedarf im Gewebe ausgerichtet, sodass situationsabhängig das erforderliche Blutvolumen gefördert werden kann und somit das Gesamt-Sauerstoffangebot ( $DO_2$ ) ausreicht. Das  $DO_2$  hängt dabei vorrangig vom arteriellen Sauerstoffangebot ab, welches sich aus dem Produkt von Herzzeitvolumen (HZV) und arteriellem Sauerstoffgehalt ( $CaO_2$ ) ergibt<sup>14</sup> :

$$DO_2 = HZV \times CaO_2$$

Der arterielle Sauerstoffgehalt [ml/dl] entspricht dem Gasvolumen an Sauerstoff, welches in einer bestimmten Menge Blut enthalten ist. Sauerstoff liegt im Blut größtenteils chemisch gebunden an Hämoglobin vor. Ein geringer Teil ist physikalisch gelöst. Der  $CaO_2$  kann wie folgt berechnet werden:

$$CaO_2 = Hb \times SaO_2 \times 1,34 \times PaO_2 + (PaO_2 \times 0,0031)$$

$S_aO_2$  = Sauerstoffsättigung [%], Hb: Hämoglobingehalt [g/dl],

$p_aO_2$ : Sauerstoffpartialdruck [mmHg]

Der Wert 1,34 entspricht der sogenannten Hüfner-Zahl, welche das Sauerstoffvolumen beschreibt, welches von 1 g Hämoglobin maximal gebunden werden kann. Diese maximale Sauerstoffbindungskapazität entspricht in vivo 1,34 ml Sauerstoff pro Gramm Hämoglobin. Der Wert 0,0031 beschreibt die Löslichkeitskonstante von Sauerstoff im Blut.<sup>15</sup>

Der globalen Hämodynamik liegen physikalische Gesetzmäßigkeiten zugrunde, mit denen sich das Fließ- bzw. Strömungsverhalten des Blutes näherungsweise beschreiben lässt, da es sich bei Blut um keine ideale Newton'sche Flüssigkeit handelt.<sup>15</sup> Analog zum Ohm'schen Gesetz, lassen sich die Beziehungen der hämodynamischen Grundgrößen Druckdifferenz  $\Delta P$  [mmHg], Strömungswiderstand R [(mmHg  $\times$  min)] und Volumenstromstärke Q' [L/min] darstellen<sup>14</sup>:

$$\Delta P = R \times Q'$$

Die Druckdifferenz  $\Delta P$  des Körperkreislaufes entspricht dem Unterschied zwischen arteriellen Mitteldruck und zentralem Venendruck. Der Totale periphere Widerstand beschreibt die Summe aller Gefäßwiderstände im Körperkreislauf und entspricht dem Strömungswiderstand R.

Die Volumenstromstärke  $Q'$  des Körperkreislaufes ist das Herzzeitvolumen (HZV) <sup>11</sup>:

$(\text{Mittlerer Arterieller Druck} - \text{Zentraler Venendruck}) = \text{Totaler peripherer Widerstand} \times \text{HZV}$

Häufig werden das HZV, der Gefäßtonus und der Volumenstatus als maßgebliche Größen zur Beschreibung der Hämodynamik herangezogen. Aus der differenzierteren Betrachtung des HZV geht hervor, dass es grundlegend durch die Determinanten Vorlast, Kontraktilität, Nachlast, Herzrhythmus und Herzfrequenz (HF) beeinflusst wird. Auch die Herz-Lungeninteraktion und das Zusammenwirken von rechtem und linkem Ventrikel trägt mit dazu bei. Unter der Vorlast versteht man die enddiastolische Wandspannung des Ventrikelmyokards. Die enddiastolische Wandspannung ist wiederum von der enddiastolischen Füllung der Ventrikel, dem Ventrikelvolumen abhängig. Die enddiastolische Ventrikel­füllung und das SV stehen in direkten Zusammenhang und werden durch den Frank-Starling-Mechanismus beschrieben. Es gilt, dass die Kraft des Herzmuskels, mit zunehmender Vordehnung bis zu einem individuellen Optimum größer wird. Der Frank-Starling-Mechanismus dient der kurzfristigen Kompensation bei Druck- und Volumenschwankungen, um das SV beider Ventrikel identisch zu halten. <sup>14,16</sup> Die Kontraktilität des Herzmuskels bezeichnet die Kraft und die Geschwindigkeit der myokardialen Faserverkürzung, also die Fähigkeit einen Druck mit einer bestimmten Geschwindigkeit aufzubauen und damit ein Volumen mit einer bestimmten Geschwindigkeit auszuwerfen. Sie wird durch herzwirksame Hormone (z.B. Adrenalin, Noradrenalin) und positiv-ionotrope Medikamente über die Aktivierung von beta-Rezeptoren beeinflusst. <sup>14,16</sup> Die Nachlast entspricht der systolischen Wandspannung des Ventrikelmyokards, die aufgebracht werden muss, um den in der Austreibungsphase bestehenden Druck in Aorta und Pulmonalarterien zu überwinden. <sup>14</sup> Um einen effizienten Ablauf der Herzaktion zu gewährleisten, sind ein gleichmäßiger Herzrhythmus und eine adäquate HF von großer Bedeutung. <sup>16</sup>

Im klinischen Alltag beschreibt der Begriff Hämodynamik unter Berücksichtigung der kardiovaskulären Messparameter gewöhnlich den funktionellen Status des Herz-Kreislauf-Systems. <sup>14,17</sup> Pathophysiologische Veränderungen der Makrozirkulation können zu einer hämodynamischen Instabilität führen und Störungen der Mikrozirkulation zur Folge haben, was zu Schädigungen an den Organen bis hin zum Kreislaufstillstand führen kann. <sup>18</sup>

### **2.1.2 Monitoring der Makrozirkulation**

Das Messen hämodynamischer Parameter hat zum Ziel, die adäquate Perfusion und Gewebeoxygenierung der Zielorgane durch etwaige Interventionen zu gewährleisten. So kann die frühzeitige Detektion von Veränderungen der Hämodynamik, sowie die Identifikation möglicher kardialer oder extrakardialer Ursachen einer hämodynamischen Instabilität

## Einleitung

Therapieentscheidungen unterstützen und das Outcome des Patienten verbessern. Die Entwicklung einer hämodynamischen Instabilität kann durch ein myokardiales Pumpversagen verschiedenster Ursache mit erniedrigten SV, sowie durch zirkulatorische Dysfunktionen, wie Dysregulationen des Volumenhaushaltes, des Sauerstoffangebots, -bedarfs und -verbrauchsverhältnisses, sowie durch Mikrozirkulationsstörungen begründet sein. Therapeutische Ansätze zielen insbesondere auf eine Optimierung der kardialen Vor- und Nachlast, sowie auf einer Verbesserung der Kontraktionskraft des Herzens ab.<sup>18</sup>

Empfehlungen zur intraoperativen klinischen Anwendung eines hämodynamischen Monitorings bei nicht-kardiochirurgischen Patienten liefert die gleichnamige S1-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI).<sup>19</sup> Grundsätzlich kann zwischen dem hämodynamische Basismonitoring zur groben Einschätzung der Kreislaufsituation des Patienten und dem sogenannten erweiterten hämodynamischen Monitoring zur differenzierteren Beurteilung der Hämodynamik unterschieden werden.<sup>20,21</sup> Im klinischen Alltag werden vorwiegend folgende Parameter zur Überwachung der Makrozirkulation herangezogen:

### Basismonitoring:

- Elektrokardiogram: Zugrundeliegender Rhythmus und HF
- Oszillometrie: Mittlerer arterieller Blutdruck, Systolischer und diastolischer Blutdruck

### Erweitertes Monitoring:

- Invasive arterielle Druckmessung
- Zentraler Venendruck
- dynamische Vorlastabhängige Parameter der Herz-Lungen-Interaktion (Schlagvolumenvariation, Pulsdruckvariation)
- Schlagvolumen/ Herzzeitvolumen
- Rechtsherzfunktion (Transthorakale und transösophageale Echokardiographie)

Die Blutdruckmessung kann dabei entweder nicht-invasiv beispielsweise mittels Oszillometrie oder invasiv mittels arteriellen Katheters erfolgen. Im Rahmen eines erweiterten hämodynamischen Monitorings kommen Verfahren wie Thermodilution, Pulskonturanalyse, venöse Oxymetrie oder die Echokardiografie zum Einsatz. Die Indikation zur Anwendung einiger dieser Verfahren ist dabei speziell kritisch kranken Patienten vorbehalten, was in Verfügbarkeit, Invasivität und Kosten begründet liegt.<sup>20</sup> Sie können wichtige Informationen zu weiteren hämodynamischen Variablen, wie Volumenstatus, Vor- und Nachlast, sowie

Myokardfunktion liefern. Beispielsweise lässt sich durch Thermodilution das HZV bestimmen.

18,20

### **2.1.3 Perioperative Aufrechterhaltung der Makrozirkulation**

Das Auftreten einer Hypotonie während oder nach nicht-kardialen Operationen ist meist multifaktoriellen Ursprungs und entsteht häufig aus einer Kombination patientenspezifischer, pharmakologischer und verfahrensspezifischer Faktoren.<sup>22</sup> So kann es beispielsweise bereits nach der Narkoseeinleitung zu einem Blutdruckabfall kommen, der durch die vasodilatierende und negativ inotrope Wirkung der Anästhetika bedingt ist. Außerdem kann ein vorbestehender Volumenmangel zur Abnahme der Vorlast führen, wodurch das HZV abnimmt. Durch Vorerkrankungen, die mit einer eingeschränkten kardialen Pumpfunktion einhergehen, können diese Effekte noch verstärkt werden. Auch durch den operativen Eingriff und das dadurch entstehende Gewebetrauma mit anschließender systemischer inflammatorischer Reaktion kann es zu Volumenverschiebung und Blutverlust kommen, welche Auswirkung auf den Blutdruck haben.<sup>16</sup> Es ist bekannt, dass ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten intraoperativer Blutdruckabfälle und dem postoperativen Outcome besteht. So gehen intraoperative Werte des mittleren arteriellen Drucks kleiner als 60 – 70 mmHg mit myokardialer Schädigung, akuter Nierenschädigung und Tod einher.<sup>23–25</sup> Daraus ergibt sich die Konsequenz, dass die perioperative Überwachung und die Steuerung der Herz-Kreislauf-Funktion zu den wichtigsten Aufgaben der anästhesiologischen Patientenversorgung zählen. Letztere umfasst je nach der Störung zugrundeliegenden Ursache, die kausale Therapie der Ursache (z.B. Blutungskontrolle), die differenzierte Gabe kardiovaskulär wirksamer Medikamente und die erforderliche Volumentherapie.<sup>16</sup>

Die pharmakologische Behandlung perioperativer Hypotonien erfolgt überwiegend durch die Gabe von Katecholaminen.<sup>26</sup> Zu den körpereigenen Katecholaminen zählen Noradrenalin, Adrenalin und Dopamin. Noradrenalin und Adrenalin sind Neurotransmitter des postganglionären sympathischen Nervensystems und entstehen in sympathischen Nervenendigungen, im Gehirn und im Nebennierenmark. Die einzelnen Substanzen haben aufgrund ihrer heterogenen Affinität zu den verschiedenen adrenergen ( $\alpha$ 1-,  $\alpha$ 2-,  $\beta$ 1-,  $\beta$ 2-) und dopaminergen (D1-, D2-) Rezeptoren jeweils unterschiedliche Effekte auf das Herz-Kreislauf-System. Am häufigsten kommt zur Behandlung perioperativer Makrozirkulationsstörungen das Katecholamin Noradrenalin zum Einsatz. Der Blutdruckanstieg wird durch eine ausgeprägte Vasokonstriktion und dem daraus resultierenden Anstieg des peripheren Gefäßwiderstands, sowie positiv inotrope Effekte vermittelt.<sup>16,27</sup>

Die Flüssigkeits- und Volumentherapie zur Behandlung einer perioperativen Hypotonie soll gemäß S3-Leitlinie erfolgen.<sup>28</sup> Wenn es die Situation zulässt, soll zur Diagnose eines Volumenmangels bzw. einer Volumenreagibilität der Passive Leg Raise Test durchgeführt werden. Hierfür werden beide Beine des auf dem Rücken liegenden Patienten um 45° angehoben, wodurch es zu einer reversiblen Autotransfusion kommt. Beim volumenbedürftigen Patienten kommt es zu einer Erhöhung des kardialen Preloads, wodurch das Schlagvolumen zunimmt und das HZV erhöht wird. Insbesondere intraoperativ lässt sich dieses Manöver nicht immer standardisiert durchführen, weshalb zur orientierenden Abschätzung der Volumenreagibilität die Veränderung des Blutdrucks herangezogen werden kann. Im Idealfall soll eine eventuell vorhandene Volumenreagibilität durch die Messung des Schlagvolumens oder dynamischer Vorlastparameter (Schlagvolumenvariation, Pulsdruckvariation) erfolgen. Bei unklarer hämodynamischer Instabilität soll eine Echokardiografie durchgeführt werden. Auch zur Steuerung der Volumentherapie sollen die genannten Vorgehensweisen zur Anwendung kommen.<sup>28</sup> In der S3-Leitlinie wird betont, dass funktionelle hämodynamische Parameter nicht isoliert zur Beurteilung des Volumenbedarfs bzw. der Volumenreagibilität bewertet werden sollen, sondern immer unter der Einbeziehung von Anamnese und klinischem Untersuchungsbefund (z.B. Rekapillarierungszeit, Hauttugor).<sup>28</sup> Ist das Sauerstoffangebot für die jeweilige Situation ausreichend, muss selbst bei Volumenreagibilität keine Steigerung des Herzzeitvolumens durch Volumengabe erfolgen. Die Volumengabe kann so nach tatsächlichen Verlusten, sowie nach Zielparametern zur Optimierung der Endorgandurchblutung und Gewebeoxygenierung ausgerichtet werden.<sup>16</sup>

Frühere Empfehlungen zu einer liberalen oder restriktiven Flüssigkeitstherapie werden zunehmend kritisch gesehen, da diese mit einem schlechteren perioperativen Outcome assoziiert sein können.<sup>29</sup> Zum Ausgleich eines Volumenmangels sollen laut aktueller S3-Leitlinie intraoperativ und auf der Intensivstation balancierte kristalloide bzw. balancierte kolloidale Lösungen verwendet werden.<sup>28</sup> Balancierte Infusionslösungen enthalten eine Elektrolytzusammensetzung, die annähernd physiologisch ist. Balancierte kristalloide Infusionslösungen bilden dabei die Basis einer perioperativen Infusionstherapie. Sie verteilen sich nach der Infusion im gesamten Extrazellulärraum (EZR) und dienen zum Ausgleich des perioperativen Erhaltungsbedarfs sowie des Substitutionsbedarfs bei zusätzlichen Wasser- und Elektrolytverlusten, vor allem bei Blutungen, Perspiratio und Gewebeödemen.<sup>16</sup> Im Gegensatz dazu verteilen sich kolloidale Infusionslösungen nicht direkt im gesamten EZR, sondern verbleiben nach der Infusion zunächst zum größten Teil im Gefäßsystem. Grund dafür ist der Gehalt großmolekularer Substanzen, welche die Gefäßmembran nicht oder nur mit Verzögerung passieren können. Durch den entstehenden kolloidosmotischen Druck wird Flüssigkeit im Gefäßsystem gehalten.<sup>27</sup> Kolloidale Lösungen (z.B. Gelatinelösungen) kommen bei akutem intravasalen Volumendefiziten mit ausgeprägter Kreislaufinstabilität zum

Einsatz.<sup>16</sup> Die Anwendung des Kolloids Hydroxyethylstärke (HES), zum Ausgleich eines intravasalen Volumenmangels, wird heute kritisch gesehen. Bereits 2013 wurde die Anwendung aufgrund des erhöhten Risikos von Nierenschädigungen und einer erhöhten Sterblichkeit in bestimmten Patientenkollektiven eingeschränkt. Die Zulassung für HES-haltige Infusionslösungen soll ab November 2023 ruhen.<sup>30</sup> Kommt es im Rahmen eines größeren Blutverlustes zu einer anämiebedingten Gewebehypoxie besteht die Indikation zur Transfusion von Erythrozytenkonzentraten und weiteren Blutprodukten. Das praktische Vorgehen hierfür richtet sich nach den Handlungsempfehlungen der Bundesärztekammer und der Fachgesellschaften.<sup>31–33</sup>

## **2.2 Die Mikrozirkulation**

Die Mikrozirkulation beschreibt die terminale Strombahn des systemischen Kreislaufs und findet in den kleinsten Gefäßen mit einem Durchmesser von weniger als 20 µm statt. Zu diesen Gefäßen zählen die Arteriolen, die Venolen und die Kapillaren, sowie Lymphgefäße. In den Kapillaren kommt es durch Diffusion zum Stoffaustausch zwischen Gefäßsystem und Gewebe. Die an der Mikrozirkulation beteiligten Gefäße sind vollständig mit Endothelzellen ausgekleidet. Die Endothelzellen werden durch verschiedene Moleküle wie Cadherine zusammengehalten und sind zudem durch gap-junctions miteinander verbunden. Gemeinsam mit den glatten Gefäßmuskelzellen regulieren die Endothelzellen maßgeblich den mikrozirkulatorischen Blutfluss. Weitere physiologische Eigenschaften des Endothels gehen mit der Kontrolle der Permeabilität, sowie koagulatorischen und immunologischen Funktionen einher.<sup>34–37</sup> Eine wichtige Rolle in der Ausführung dieser Funktionen spielt der Endothelial Surface Layer (ESL). Er befindet sich an der luminalen Seite des Endothels und bildet eine Schicht, in der Plasmaproteine aus dem Blutstrom in ein membrangebundenes Netzwerk aus kohlenhydratreichen Molekülen gebunden werden. Dieses Netzwerk, welches hauptsächlich aus Proteoglykanen (PG) und Glykoproteinen, sowie Glykosaminoglykanen (GAG) besteht, wird als endotheliale Glykokalyx bezeichnet. Zwischen dem ESL und dem Blutstrom besteht ein dynamisches Gleichgewicht, was mit einer stetigen Änderung der Struktur und der Dicke des ESL einhergeht.<sup>38–40</sup> Der Aufbau und die Funktion von ESL und endothelialer Glykokalyx wird in den nachfolgenden Abschnitten erläutert.

### **2.2.1 Physiologische Grundlagen**

Eine funktionierende Mikrozirkulation ist die wichtigste Voraussetzung für eine adäquate Gewebeoxygenierung, sowie Organfunktion. Um dies zu erreichen, bilden die Kapillaren über Anastomosen ein dreidimensionales Netzwerk. Je nach Funktion des jeweiligen Endorgans

findet eine Anpassung der Kapillardurchblutung statt, indem die Anzahl perfundierter Gefäße pro Gewebeeinheit reguliert wird.<sup>35,41</sup> Diese Anpassung der Mikrozirkulation erfolgt durch intrinsische und extrinsische Mechanismen. Zu den intrinsischen Regulatoren der Mikrozirkulation zählen die myogene Gefäßantwort und die metabolischen Mechanismen. Die myogene Autoregulation beschreibt die Eigenschaft der Blutgefäße sich durch eine Kontraktion (Vasokonstriktion) bzw. Relaxation (Vasodilatation) der glatten Muskulatur der Arteriolenwand an intraluminale Blutdruckverhältnisse anzupassen.<sup>42</sup> Weiterführend resultiert durch eine Erhöhung des Scherstress an der Gefäßwand die sogenannte „Shear Stress Response“, bei der es durch die Freisetzung von Stickstoffmonoxid (NO) aus den Endothelzellen zu einer Vasodilatation kommt.<sup>43,44</sup> Die metabolischen Mechanismen der Regulation der Mikrozirkulation werden durch den Sauerstoffbedarfs des Gewebes beeinflusst. Dabei wird der Gefäßwiderstand, gemäß der metabolischen Theorie, maßgeblich durch den intrazellulären Sauerstoffpartialdruck ( $pO_2$ ) der Gewebezellen bestimmt. Der  $pO_2$  spiegelt den Gehalt von Sauerstoff in der Gewebezelle wider, welcher für die Produktion von Adenosintriphosphat (ATP) verwendet wird.<sup>45</sup> So führt eine Hypoxie im Körperkreislauf zu einer Freisetzung gefäßerweiternder Substanzen (NO, Prostaglandine) aus dem Endothel wodurch es zur Vasodilatation in den Arteriolen und zum Anstieg des lokalen Blutflusses kommt. Die Freisetzung von Metaboliten wie Adenosin, Laktat, Wasserstoffionen und Kalium aus dem Gewebe induziert ebenfalls eine Vasodilatation der an der Mikrozirkulation beteiligten Gefäße.<sup>36,41</sup> Neurohumorale Vorgänge wie die Einflüsse des vegetativen Nervensystems und die Wirkung vasoaktiver Hormone (z.B. Adrenalin, Vasopressin, Angiotensin) spielen als extrinsische Mechanismen eine Rolle in der Regulation der Mikrozirkulation.<sup>14</sup>

Die endotheliale Glykokalyx trägt in ihrer physiologischen Wirkform - dem ESL - aufgrund ihrer Lage zwischen dem Intravasalraum und dem Endothel entscheidend zur physiologischen Funktion des Endothels bei. Sie ist neben dem Erhalt der vaskulären Permeabilität noch an einer Vielzahl weiterer Aufgaben beteiligt, wie beispielsweise der Mechanotransduktion, der Zellinteraktion, Leukozytendiapedese, sowie der Blutgerinnung und Fibrinolyse.<sup>38,40</sup> Deshalb werden der ESL und die endotheliale Glykokalyx im Folgenden detaillierter besprochen.

### **2.2.1.1 Der Endothelial Surface Layer**

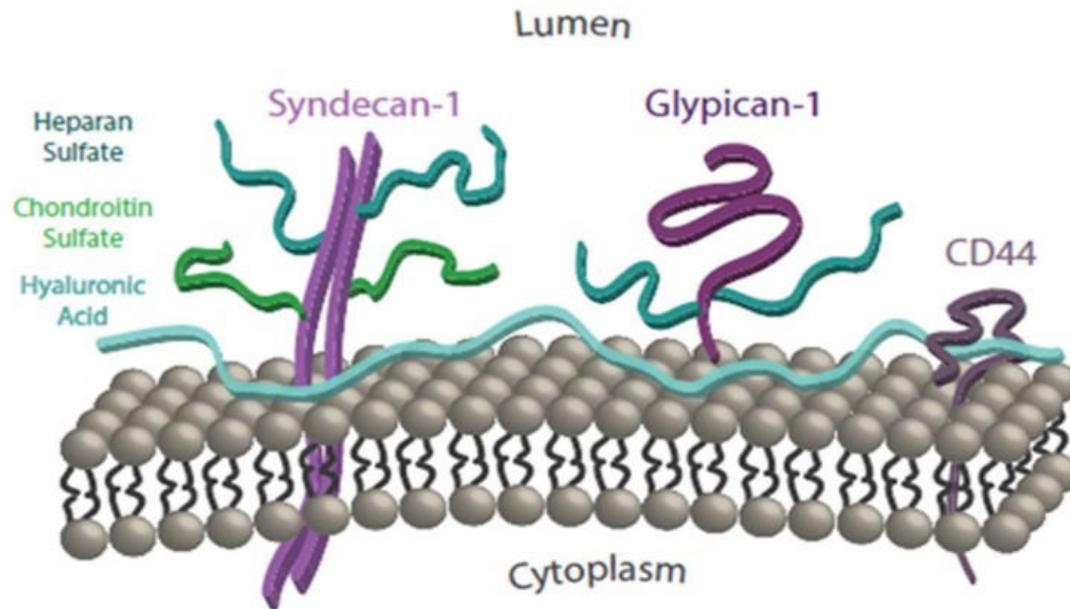
Der ESL liegt an der luminalen Seite dem vaskulären Endothel auf und trennt somit die Oberfläche der Endothelzellen und den Blutstrom voneinander. Er besteht aus einer membrangebundenen negativ geladenen Schicht aus zuckerhaltigen Verbindungen, welche sich zur Seite des Blutstroms hin baumartig verzweigen - der endothelialen Glykokalyx. Der Durchmesser der endothelialen Glykokalyx beträgt etwa 50–100 nm.<sup>38</sup> In ihren Verzweigungen werden lösliche Moleküle aus dem Blutplasma gebunden und somit ein

Netzwerk aus Plasmaproteinen und GAG gebildet. Die endotheliale Glykokalyx und die Plasmaproteine bilden gemeinsam den physiologisch wirksamen ESL. Die Zusammensetzung des ESL ist nicht starr und steht in einem dynamischen Austausch mit Plasmakomponenten des Blutstroms, was eine stetige Änderung der Struktur und der Dicke zur Folge hat. Die Dicke des ESL entspricht daher etwa zwischen 0,5 bis 1,0  $\mu\text{m}$ .<sup>38,39</sup> Zusätzlich ist die endotheliale Glykokalyx einem enzymatischen und durch Scherstress induzierten sogenannten „Shedding“ ausgesetzt. Hierbei kommt es zur Abspaltung der einzelnen Bestandteile von der Endothelmembran bzw. dem Grundgerüst. Dadurch befindet sich auch die Glykokalyx in stetiger Neusynthese und Abbau, was ebenfalls keine Darstellung eines statischen Bildes erlaubt.<sup>39,40</sup>

Die PG bilden die Grundstruktur der Glykokalyx. Sie bestehen aus einem Kernprotein, an welches Ketten von GAG gebunden sind. Es existieren verschiedene Kernproteine, welche sich in Größe, Anzahl gebundener Ketten von GAG und ihrer Verankerung in der Zellmembran unterscheiden.<sup>40</sup> Zwei wichtige Gruppen bilden die Syndecane und Glypicane. Sie sind jeweils fest über eine membranumspannende Kette oder einen Glykosylphosphatidylinositol-Anker an die Zellmembran gebunden.<sup>46,47</sup>

Die PG Mimecan, Perlecan und Biglycan verfügen über keine Verankerung in der Zellmembran. Sie werden nach ihrer Synthese sezerniert. Diese löslichen PG verbleiben in der Glykokalyx oder diffundieren mit dem Blutstrom ab.<sup>40</sup> An die PG sind unterschiedliche GAG-Ketten gebunden. GAG sind lineare Polymere aus Disacchariden die sich in Länge, Sulfatierung und Acetylierung unterscheiden. An ihnen befinden sich zahlreiche spezifische Bindungsstellen für verschiedene Plasmaproteine. Bereits kleinste Veränderungen an den Ketten führen zu funktionellen Konsequenzen. Durch sequenzielle enzymatische Modifikation an spezifischen Disacchariden der GAG-Ketten entstehen so PG mit individueller Funktion. In der endothelialen Glykokalyx kommen die 5 GAG Heparansulfat, Chondroitinsulfat, Dermatansulfat, Keratansulfat und Hyaluronsäure vor.<sup>40,48</sup>

Im Gegensatz zu den anderen GAG geht die Hyaluronsäure keine Bindung mit einem Kernprotein ein. Es kann über das CD44-Rezeptor-Protein an unterschiedliche Zellmembranen binden.<sup>49</sup> Es wird angenommen, dass die Hyaluronsäure eine wichtige Rolle bei der Vernetzung membrangebundener PG, löslicher PG und löslicher Proteine spielt und dadurch zur Stabilität der luminalen Glykokalyx beiträgt.<sup>40,50</sup>



**Abbildung 1: Aufbau der endothelialen Glykokalyx.** Zelloberflächen-Kernproteine und ihre assoziierten GAGs, modifiziert nach Bartosch et al. 2017.<sup>51</sup>

Ein weiterer wichtiger Bestandteil der endothelialen Glykokalyx sind die Glykoproteine. Diese sind durch kurze, verzweigte Kohlenhydratketten charakterisiert und verbinden die Glykokalyx mit der Zellmembran der Endothelzelle. Bei den in der endothelialen Glykokalyx enthaltenen Glykoproteinen handelt es sich um Zelladhäsionsmoleküle aus den Familien der Selektine, Integrine und Immunglobuline. Diese spielen eine wichtige Rolle bei der Zell-Rekrutierung aus dem Blut und der Zellkommunikation. Außerdem sind sie Bestandteile des Blutgerinnungs- und Fibrinolyseystems.<sup>40</sup> In dem Netzwerk aus membrangebundenen PG und Glykoproteinen sind lösliche Komponenten, wie verschiedene Proteine und lösliche PG eingelagert. Diese stammen entweder aus dem Blutstrom oder dem Endothel. Die löslichen Komponenten Albumin und das saure Alpha1-Glykoprotein sind negativ geladen und haben zentrale Bedeutung für die Ladungsselektivität der Permeabilitätsbarriere.<sup>40,52</sup>

Der ESL trägt aufgrund seiner Lage zwischen dem Intravasalraum und dem Endothel entscheidend zur vaskulären Permeabilität bei.<sup>38</sup> Eine frühe Erklärung der vaskulären Barrierefunktion lieferte Starling 1896 mit der Starling-Gleichung. Demnach wird die vaskuläre Barriere über einen kolloidosmotischen Konzentrationsgradienten zwischen dem intravasalen Raum (mit hohem kolloidosmotischem Druck) und einem interstitiellen Raum (mit niedrigem kolloidosmotischem Druck) aufrechterhalten. Der hydrostatische Druck nimmt vom arteriellen zum venösen Schenkel hin ab, während der kolloidosmotische Druck intravasal konstant bleibt. Es resultiert eine primäre Filtration von Flüssigkeit. Mit einem Nachlassen des hydrostatischen Drucks kommt es zur Reabsorption von Flüssigkeit in die Kapillare. Die Flüssigkeit verbleibt somit intravasal.<sup>53</sup> Es konnte allerdings gezeigt werden, dass sich die

interstitiellen und intravasalen Proteinkonzentrationen kaum unterscheiden.<sup>54,55</sup> Dies führte zu der Annahme, dass die Gleichung die Funktion der vaskulären Barriere nur unzureichend beschreibt, da der nach Starling geforderte kolloidosmotische Druckgradient nach intravasal wegfällt. So würde sich eine Nettofiltration in das Interstitium einstellen, wodurch die Kapazität des Lymphsystems übertroffen werden würde, was nicht der Realität entspricht.<sup>56,57</sup> Weinbaum et al. und Rehm et al. entwickelten mit dem „revised Starling principle“ bzw. „Double-Barrier-Konzept“ einen neuen Erklärungsansatz, indem sie neben den Endothelzellen auch der endothelialen Glykokalyx eine Bedeutung für die Barrierefunktion zusprachen. Als Grundlage dienten Untersuchungen an den Koronarien von Meerschweinchen, welche mit Hydroxyethylstärke und Albumin perfundiert wurden und die Nettofiltration gemessen wurde. Wurde die Glykokalyx vor der Perfusion durch Heparinase zerstört, kam es zu einer um 25% erhöhten koronaren Leckage.<sup>58,59</sup> Weinbaum et al. brachten die Erkenntnis, dass die endotheliale Glykokalyx an der vaskulären Schrankenfunktion beteiligt ist, in Einklang mit dem klassischen Starling-Konzept. Sie postulierten, dass sich der kolloidosmotische Konzentrationsgradient nicht direkt zwischen dem intra- und extravasalen Raum befindet, sondern zwischen Endothelzelle und einem schmalen Raum, welcher auf der Glykokalyx liegt.<sup>59</sup> Die Kolloidkonzentration im Gefäß und Interstitium ist dabei annähernd gleich. Die Glykokalyx fungiert als „Kolloidfilter“ und bindet Proteine, welche aus dem Blutstrom nach außen strömen. Dadurch entsteht eine schmale Schicht mit größerer Proteinkonzentration als in ihrer Umgebung. Über ihr bildet sich nach dieser „revidierten“ Formel nach Starling ein kolloidosmotischer Konzentrationsgradient aus. Dies erklärt, warum trotz nahezu gleicher kolloidosmotischer Drücke im Gefäßlumen und Interstitium, eine funktionierende vaskuläre Barriere besteht. Die Gleichung Starlings ist demnach nicht falsch, sondern lediglich unvollständig.<sup>39,60</sup> Die proteinreiche Schicht, welche die Starling Gleichung ergänzt, wurde als Endothelial Surface Layer (ESL) bezeichnet. Er gilt heute als physiologische Wirkform der Glykokalyx. Die Art der im ESL gebundenen Proteine hat dabei eine große Bedeutung für die Gefäßbarriere. Wie Jacobs et al. in einer Studie an den Koronargefäßen von Meerschweinchen zeigten, kommt es bei der Perfusion der Koronarien mit kolloidalen und nicht-kolloidalen Lösungen zu Unterschieden bei der Gefäßfiltration. Dies erklärten sie mit einer Änderung der Komposition des ESL, wobei eine mit Albumin beladene Glykokalyx die suffizienteste Barriere gegen eine Extravasation von Flüssigkeit darstellte.<sup>39,54</sup>

Neben dem Erhalt der Permeabilitätsbarriere zwischen dem intravasalen und interstitiellen Raum agiert der ESL auch als Mechanotransduktor. Das vaskuläre Endothel ist konstant mechanischen Kräften, wie Scherstress und Blutdruck, ausgesetzt. Syndecane und Glypicane auf den Endothelzellen reagieren auf diese mechanischen Stimuli und wandeln sie in intrazelluläre Signale um, welche Struktur und Funktion des Endothels beeinflussen. Diese Mechanotransduktion führt zu einer Relaxation glatter Muskelzellen und Vasodilatation durch

die vermehrte Bildung und Ausschüttung von Stickstoffmonoxid (NO).<sup>61</sup> In Studien konnte gezeigt werden, dass es durch eine Eliminierung von Heparansulfaten oder Hyaluronen aus der endothelialen Glykokalyx zu einer Blockade der NO-Produktion kommt.<sup>62,63</sup> Des Weiteren spielt der ESL eine Rolle in der Zellinteraktion zwischen löslichen Blutzellen und Endothel. Er stößt rote Blutkörperchen vom Endothel ab und schützt es vor Interaktion mit Leukozyten- und Thrombozyten. Kommt es zur Schädigung der endothelialen Glykokalyx und somit des ESL resultiert eine gesteigerte Thrombozytenaggregation, sowie ein Anstieg der Leukozyten-Endothel-Interaktionen.<sup>61,64,65</sup> Darüber hinaus sind die endotheliale Glykokalyx und das Endothel auch an der Blutgerinnung und Fibrinolyse beteiligt. Sie bilden eine profibrinolytische und anti-thrombotische Oberfläche an der unter anderem Antithrombin III, ein wichtiger Hemmstoff der Blutgerinnung, gebunden ist.<sup>61</sup>

## **2.2.2 Pathologische Veränderungen der Mikrozirkulation**

Störungen der Mikrozirkulation spielen sowohl eine Rolle bei der Entstehung von chronischen Erkrankungen wie Diabetes mellitus, arterieller Hypertonie oder der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit, als auch bei akuten kritischen Zuständen wie Trauma, hämorrhagischen Schock, Ischämie und Sepsis. Der Sauerstofftransport ins Gewebe, sowie dessen Versorgung mit Nährstoffen und der Abtransport von Stoffwechselprodukten sind bedeutend, um die Organfunktion aufrecht zu erhalten und die Erholung nach einer Organschädigung zu gewährleisten. Im Rahmen einer Mikrozirkulationsstörung kommt es zu einer Störung der Blutzirkulation in der Endstrombahn, was diese Prozesse (Nährstoff- und Sauerstoffversorgung) im betroffenen Gewebe beeinträchtigt. Es ist bekannt, dass die schwere der mikrovaskulären Dysfunktion z.B. im Rahmen von Ischämie/ Reperfusionsschäden mit der Entwicklung eines Multiorganversagens und letztlich einem schlechteren Outcome von Patienten assoziiert ist.<sup>37,66,67</sup>

Solchen schwerwiegenden Mikrozirkulationsstörungen liegt meist eine lebensbedrohliche Kreislaufstörung, die als Schock bezeichnet wird, zugrunde. Unabhängig von der Ursache beschreibt der Schock einen Zustand, bei dem es in der Gewebedurchblutung zu einem Missverhältnis zwischen Sauerstoff-Angebot und Sauerstoff-Nachfrage kommt, was wiederum zu einer unzureichenden Sauerstoffversorgung des Gewebes führt. Diese Gewebhypoxie kann schwerwiegende Störungen des Stoffwechsels und der Zellfunktion zu Folge haben.<sup>68,69</sup>

Es existieren unterschiedliche Schockformen, die sich nach neuer Klassifikation in vier Hauptkategorien einteilen lassen:

- hypovolämischer Schock
- distributiver Schock

## Einleitung

- kardiogener Schock
- obstruktiver Schock

Den unterschiedlichen Schockformen liegen verschiedene Krankheitsbilder zugrunde, die letzten Endes alle zu einer verminderten Kapillardurchblutung sowie einer Gewebhypoxie mit lebensbedrohlicher Störung des Stoffwechsels und der Zellfunktion führen.<sup>68</sup> Sie können einzeln oder kombiniert vorliegen und zur Entstehung eines funktionellen Shunts, einer Kurzschlussverbindung mit Flüssigkeitsübertritt zwischen normalerweise getrennten Gefäßen, führen. Ein solcher Shunt kann durch ein Monitoring der Makrozirkulation nicht detektiert werden.<sup>36,70</sup>

Die direkten Ursachen von Mikrozirkulationsstörungen können unterschiedlichster Genese sein und beispielsweise durch ein operatives Trauma, Sepsis, perioperative Schockzustände oder Ischämie/Reperfusionen hervorgerufen werden. Die Entstehung von Mikrozirkulationsstörungen erfolgt dabei insbesondere über zwei teilweise parallel vorkommende Mechanismen: die Inflammation und die Ischämie/Reperfusion.<sup>37</sup> Beide Mechanismen führen letzten Endes durch die Störung der endothelialen Funktion, sowie eine Schädigung des ESL und der endothelialen Glykokalyx zu einem gestörten Blutfluss auf mikrozirkulatorischer Ebene und werden an dieser Stelle genauer erläutert.<sup>10,71</sup> Des Weiteren wird detailliert auf die endotheliale Dysfunktion und im nachfolgenden Abschnitt auf das Shedding der endothelialen Glykokalyx eingegangen.

### *Inflammation*

Bei der Entstehung einer generalisierten Mikrozirkulationsstörung durch eine Inflammation kommt es zu einer generalisierten Entzündungsreaktion mit ausgeprägter Immunantwort, die sowohl durch infektiöse als auch nicht-infektiöse Gewebeerstörung (z.B. Operation) ausgelöst werden kann. Primär kann diese Entzündungsreaktion lokal starten und sich im Verlauf zu einer systemischen Entzündungsreaktion einem sogenannten Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS) entwickeln.<sup>72,73</sup> Hervorgerufen wird die Entzündungsreaktion durch die Freisetzung von Damage-Associated Molecular Patterns (DAMPs) aus geschädigten oder absterbenden Zellen. Diese Moleküle werden auch Alarmine genannt und umfassen reaktive Sauerstoffspezies (ROS), mitochondriale DNA und Hitzeschockproteine. Die DAMPs binden an unterschiedliche Proteine aus der Gruppe der Pattern Recognition Receptors (PRRs), einschließlich der Toll-like-Rezeptoren (TLR), welche auf den Zelloberflächen einer Vielzahl von endothelialen, somatischen und hämatopoetischen Zelllinien exprimiert werden und aktivieren so diese Zellen.<sup>10,74,75</sup> Durch die Zellaktivierung kommt es zur Freisetzung proinflammatorischer Zytokine wie Interleukin-1 und Tumornekrosefaktor  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), was zu einer kaskadenartigen Aktivierung weiterer

proinflammatorischer Signalwege (Komplementsystem, Zytokine wie Interleukin-6, Interleukin-12, Interleukin-15) führt. Außerdem kommt es zu einer leichteren Leukozytenmigration, sowie Rekrutierung von weiteren Immunzellen wie Monozyten, Makrophagen, Lymphozyten und NK-Zellen. <sup>10,75</sup> Immunzellrekrutierung, Zytokine und die Freisetzung von ROS nehmen systemischen Einfluss auf die Funktion und Integrität von Endothelzellen, sowie des ESL und der endothelialen Glykokalyx. <sup>10</sup>

Durch eine generalisierte Endothelaktivierung kommt es zu inadäquater Perfusionsregulation, was zum einen durch eine reduzierte NO-Erzeugung und zum anderen durch die Verstärkte Synthese vasokonstriktischer Stoffe wie Endothelin-1 und Thromboxan bedingt ist, und zu einem reduzierten Blutfluss mit konsekutivem Sauerstoffmangel führt. Im Rahmen dieser endothelialen Dysfunktion kommt es zur Lockerung der gap-junctions, was einen Verlust der Barrierefunktion des Endothels mit anschließender Extravasation von Flüssigkeit und eine Ödembildung zur Folge hat. Weiterhin kommt es zu einer Gerinnungsaktivierung, welche vor allem durch die Freisetzung von Von-Willebrand-Faktor und eine Abnahme der Protein-C-Aktivierung bedingt ist. Die Expression von Adhäsionsmolekülen (P-Selektin, VCAM-1 und ICAM-1) bewirkt die Bindung und Aktivierung vorbeiziehender Leukozyten was wiederum proinflammatorische Effekte auslöst und die Pathogenese weiter verstärkt. <sup>10,76</sup>

### *Ischämie/Reperfusion*

Mikrozirkulationsstörungen, die durch einen Ischämie/Reperfusionsschaden bedingt sind, liegt vor allem die Hypoxie und deren Folgen als wesentlicher Pathomechanismus zu Grunde. Primär kommt es durch den Sauerstoffmangel in der Zelle zu einem Synthesemangel von Adenosintriphosphat (ATP) und einer Zunahme saurer Stoffwechselprodukte, wie Laktat und Wasserstoffionen, die zu einer Abnahme des intrazellulären pH-Werts führen. Durch den ATP-Mangel kommt es zu einer Störung der Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase, welche für die Aufrechterhaltung von Ionengradienten über die Zellmembran verantwortlich ist. Dies hat zur Folge, dass es zu einem Anstieg der intrazellulären Natriumionen- und zu einer Abnahme der intrazellulären Kaliumionenkonzentration kommt, was zu einer Zellschwellung und schließlich zum Zelltod führt. <sup>77</sup> Des Weiteren kann es durch den Einstrom von Calciumionen zur Aktivierung verschiedener Enzyme wie Proteasen und Phospholipasen kommen, die Zellbestandteile wie Proteine und Lipide abbauen können. Dies kann zum Abbau von Zellmembranen und zur Freisetzung von intrazellulärem Inhalt in den extrazellulären Raum führen, was eine Entzündungsreaktion auslöst. <sup>78,79</sup> Auch durch die Abnahme des pH-Werts kann es zur Aktivierung verschiedener Enzyme wie Proteasen und Lipasen kommen, die Zellkomponenten abbauen und zum Zelltod führen können. <sup>78,80</sup>

Sowohl der ATP-Mangel als auch die erhöhte intrazelluläre Calciumkonzentration, führen zu einer Umwandlung des Enzyms Xanthinhydrogenase zu Xanthinoxidase. Kommt es mit der

Reperfusion zu einer Rückführung von Sauerstoff kann es durch die Metabolisierung von Hypoxanthin zur Bildung von ROS kommen. Daneben erfolgt die Bildung von ROS auch immunzellabhängig. Durch den wiederkehrenden Blutfluss in der Reperfusion gelangen Neutrophile Granulozyten in das betroffene Gewebe. Diese können als Teil eines Abwehrmechanismus ROS freisetzen (Superoxidanionen und Wasserstoffperoxid), der als „Respiratory Burst“ bezeichnet wird. Die Bildung von ROS kann zu oxidativem Stress führen und die Freisetzung von entzündungsfördernden Zytokinen und Chemokinen generieren, die zur Rekrutierung von mehr Immunzellen an die Verletzungsstelle führen und die Entzündungsreaktion weiter verschlimmern können. Dies führt (wie bei der Inflammation) zur endothelialen Dysfunktion, mit weiterer Verschlechterung der Situation, was mit weiterer Zellschädigung und Zelltod einhergeht.<sup>77,78</sup> Darüber hinaus kann es durch die Endothelschädigung auch zum sogenannten „No-Reflow-Phänomen“ kommen. Hierbei handelt es sich um eine anhaltende Hypoperfusion in kapillären Blutgefäßen, trotz insgesamt weitgehend regenerierter Perfusion. Es wird angenommen, dass dieses Phänomen unter anderem durch eine Beeinträchtigung der endothelzellvermittelten Vasodilatation entsteht, sowie durch die Bildung von Mikrothromben durch die Aktivierung von Thrombozyten und des Gerinnungssystems durch ROS und Entzündungsmediatoren.<sup>77</sup>

Die Ausbildung einer endothelialen Dysfunktion und die Schädigung der endothelialen Glykokalyx hängen bei beiden Mechanismen sehr eng miteinander zusammen.<sup>81,82</sup> Auch der ESL und die endotheliale Glykokalyx, die normalerweise zum Schutz des Endothels beitragen, werden durch die Produktion von ROS, die Aktivierung von Entzündungszellen und die freigesetzten Zytokine geschädigt. So kann es zum Shedding der endothelialen Glykokalyx, mit der Abspaltung ihrer Bestandteile kommen, was zu einer erhöhten Gefäßpermeabilität mit Flüssigkeitsverschiebung und Ödembildung führt. Auch eine beeinträchtigte Regulation des Blutflusses und eine Aktivierung des Gerinnungssystems können die Folge sein. Dadurch kann das Endothel weiter geschädigt werden und eine endotheliale Dysfunktion verstärkt werden, was wiederum zu einer Verschlechterung der Sauerstoffversorgung führt.<sup>3,71</sup>

Insgesamt kommt es durch beide Mechanismen (Inflammation, Ischämie/Reperfusion) zu einer Heterogenität der kapillären Perfusion, die dadurch charakterisiert ist, dass einige Kapillaren kaum perfundiert werden und andere Bereiche eine normale bis gesteigerte Perfusion aufweisen. Die Folge ist eine Sauerstoffunterversorgung in funktionellen Bereichen der Mikrozirkulation, was zu einer Steigerung der Sauerstoffextraktion führt.<sup>36</sup>

### **2.2.2.1 Shedding der endothelialen Glykokalyx**

Die Abspaltung einzelner Bestandteile aus der endothelialen Glykokalyx oder dem Grundgerüst wird als Shedding bezeichnet. Ein Shedding der endothelialen Glykokalyx kann durch Inflammation, Infektion, Trauma, Ischämie/Reperfusion oder iatrogene Interventionen wie Flüssigkeitstherapie oder große chirurgische Eingriffe ausgelöst werden.<sup>3,83</sup> Dabei werden verschiedene Komponenten der endothelialen Glykokalyx zerstört oder abgebaut: So kann die innerste Schicht, die aus GAG und Molekülen wie Heparansulfat und Hyaluronsäure besteht, durch proteolytische Enzyme wie Heparanase oder durch ROS zerstört werden. Auch membrangebundene PG, wie Syndecane und Glypicane können insbesondere durch die sogenannten Sheddasen, welche zur Familie der Metallproteinasen gehören, abgespalten werden und in den Blutstrom gelangen. Des Weiteren werden die in die endotheliale Glykokalyx eingelagerten Plasmaproteine wie Albumin und Fibrinogen aus dem Netzwerk abgeschert.<sup>40</sup>

Die Schädigung der endothelialen Glykokalyx kann zu einer Beeinträchtigung ihrer physiologischen Funktionseinheit - des ESL - führen und ist eng mit der Ausbildung einer endothelialen Dysfunktion verzahnt.<sup>82</sup> Folgen können eine erhöhte Gefäßpermeabilität und die Ausbildung von Ödemen im Interstitium sein. Außerdem resultiert eine geringere Resistenz gegenüber Scherstress, Thrombozytenaggregation, Leukozytenadhäsion und eine Veränderung der Rheologie des Blutstroms. Weiterhin entsteht ein prothrombotisches Milieu. In einer tierexperimentellen Studie an Hamster-Cremastern konnte gezeigt werden, dass das pro-inflammatorische Zytokin TNF- $\alpha$  die endotheliale Glykokalyx schädigt, woraus eine vaskuläre Permeabilität für Makromoleküle resultiert.<sup>84</sup> Chappell et al. konnten eine subtotale Zerstörung der endothelialen Glykokalyx durch TNF- $\alpha$  an isolierten Meerschweinchenherzen nachweisen, welche zudem mit einem erhöhten koronaren Gefäßwiderstand, Gewebeödem, und Mastzelldegranulation einherging.<sup>85</sup> Auch im Rahmen einer Sauerstoffunterversorgung kann es zu einer Schädigung der endothelialen Glykokalyx kommen. In einer experimentellen Studie von Annecke et al. konnte nachgewiesen werden, dass eine Schädigung der endothelialen Glykokalyx nicht nur im Rahmen einer Anoxie oder der Kombination aus Mangel an Blutfluss und Sauerstoff (ischämischer Hypoxie) stattfindet, sondern auch unter hypoxischen Bedingungen mit erhaltenem Blutfluss (hypoxische Hypoxie) auftritt. Die Untersuchungen wurden an isolierten Meerschweinchenherzen durchgeführt und zeigten, dass es innerhalb von 5 Minuten nach hypoxischer Perfusion zu einer Freisetzung von Glykokalyxbestandteilen und einer Zunahme der Gefäßpermeabilität kam. Anhand dieser Ergebnisse konnte auch eine Reoxygenierung als potenziell schädigende Hauptursache ausgeschlossen werden.<sup>86</sup> Ebenso konnte gezeigt werden, dass eine Hypervolämie zu einer Schädigung der endothelialen Glykokalyx führen kann. So kommt es im Rahmen einer liberalen perioperativen Volumengabe mit positiver Flüssigkeitsbilanz zu einem Anstieg der

Morbidität.<sup>29,61</sup> Durch die intravenöse Gabe von 2 Litern einer kristalloiden Lösung kam es in einer Studie von Kamp-Jensen et al. zu einer Erhöhung des zentralen Venendrucks, was eine verzögerte Freisetzung von atrialen natriuretischen Peptid (ANP) zur Folge hatte.<sup>87</sup> Es ist bekannt, dass ANP die mikrovaskuläre Permeabilität steigert. In Tiermodellen führte die Gabe von ANP zu einem raschen Shedding der endothelialen Glykokalyx, was wahrscheinlich durch einen durch zyklisches G-Protein-vermittelten Prozess verursacht wird. Dabei kam es bereits bei physiologischen ANP-Konzentrationen zu einem dosisabhängigen Shedding. Als Konsequenz zeigte sich eine Verschiebung von intravasaler Flüssigkeit und kolloidalen Bestandteilen in den Extravasalraum als Zeichen einer erhöhten vaskulären Permeabilität.<sup>88,89</sup> Es gibt starke Evidenz dafür, dass es auch im Rahmen der Sepsis-Therapie durch eine unangemessene Volumentherapie zu einer Erhöhung der Sheddingparameter kommt. So zeigten Hippensteel et al., dass es bei Patienten im septischen Schock mit jedem Liter infundierter Flüssigkeit zu einer Zunahme der Heparan-Sulfat-Konzentration kam. Daraus lässt sich die Entstehung eines iatrogenen Kollateralschadens am Endothel bedingt durch die Volumentherapie ableiten.<sup>3,90</sup>

Das Shedding der endothelialen Glykokalyx spielt eine wichtige Rolle bei diversen kritischen Erkrankungen und korreliert mit Morbidität und Mortalität.<sup>3,39</sup> Beispielsweise korreliert die Syndecan-1-Plasmakonzentration mit der Schwere einer Sepsis gemessen am SOFA-Score.<sup>61,91</sup> Auch bei Traumapatienten spielt das Shedding der endothelialen Glykokalyx eine wichtige Rolle in der Pathophysiologie in der Entstehung der traumatisch bedingten Endotheliopathie. Bereits kurz nach einem Trauma können erhöhte Syndecan-1-Werte im Blut von Patienten nachgewiesen werden. Die Höhe dieser Werte korreliert mit der Schwere des Organversagens und der Mortalität.<sup>3,92</sup> Liegt die Syndecan-1-Plasmakonzentration  $\geq 40$  ng/mL zeigt sich bei Traumapatienten ein signifikant schlechteres Outcome gegenüber Patienten mit ähnlich schweren Trauma, aber niedrigeren Syndecan-1-Plasmaspiegel.<sup>93</sup> Ein Shedding der endothelialen Glykokalyx bei Traumapatienten ist zudem assoziiert mit dem Auftreten von Entzündungsreaktion und Koagulopathie.<sup>93</sup> In den letzten Jahren konnte durch klinische Studien, wie auch mit der vorliegenden Arbeit, eine Schädigung der endothelialen Glykokalyx im Rahmen großer elektiver Operationen nachgewiesen werden. Als Ursache wird eine Endothelverletzung angenommen, die durch operationsbedingte Gewebetraumata, sowie Entzündungsreaktionen, entsteht.<sup>1,86,94</sup> Ausgeprägtere Erhöhungen der Glykokalyxbestandteile wurden aber auch insbesondere nach Operationen im Zusammenhang mit Ischämie/Reperfusion, wie zum Beispiel Herzoperationen oder großen gefäßchirurgischen Operationen, berichtet.<sup>1,95,96</sup> So konnte von Rehm et al. bei Patienten mit großer kardio- oder gefäßchirurgischer Operation, ein signifikanter Anstieg der Glykokalyxbestandteile Syndecan-1 und Heparansulfat nach partieller oder totaler Ischämie nachgewiesen werden. Zusätzlich wurde aufgezeigt, dass der Glykokalyxschaden proportional

zum Ausmaß und der Dauer der Ischämie war.<sup>96</sup> Durch die Blockade des Enzyms Xanthinoxidoreduktase, welches über Heparansulfat an die Glykokalyx gebunden und für die Produktion endogener ROS verantwortlich ist, gelang es den Effekt von Ischämie/Reperfusion auf die endotheliale Glykokalyx abzumildern. So konnte gezeigt werden, dass ein Shedding der endothelialen Glykokalyx durch oxidativen Stress beeinflusst wird.<sup>40,97</sup> Im Rahmen abdominal-chirurgischer Operationen konnte bisher in einer kleineren Anzahl von Studien der Nachweis eines Sheddings der endothelialen Glykokalyx erfolgen.<sup>1,2,98,99</sup>

### **2.2.2.2 Dissoziation von Makro- und Mikrozirkulation – „Decoupling“**

Die Parameter der globalen Hämodynamik (Makrozirkulation) werden im klinischen Alltag regelmäßig zum Monitoring der Kreislauffunktion von Patienten eingesetzt. Auch die Therapie des Kreislaufschocks basiert primär auf einer Verbesserung makrozirkulatorischer Variablen, wie MAP und HZV, um eine adäquate Sauerstoffversorgung des Gewebes zu gewährleisten.<sup>100,101</sup> Allerdings führt eine Normalisierung dieser Variablen nicht grundsätzlich auch zu einer Verbesserung der Mikrozirkulation. So konnten Dubin et al. bei Patienten mit septischen Schock nachweisen, dass sich schwere Mikrozirkulationsstörungen nicht mit einer Normalisierung des MAP durch eine Therapie mit Noradrenalin beheben lassen.<sup>13</sup> Auch tierexperimentelle Studien zum hämorrhagischen Schock zeigen, dass eine Verbesserung der makrozirkulatorischen Parameter durch Noradrenalin- und Flüssigkeitstherapie nicht zu einer Verbesserung des mikrozirkulatorischen Blutflusses führt.<sup>100</sup> Wie oben beschrieben wird der Mikrozirkulation eine Schlüsselrolle in der Pathophysiologie des Kreislaufschocks zugetragen. Dennoch werden die Variablen der Mikrozirkulation nicht routinemäßig in der klinischen Praxis herangezogen. Es ist bekannt, dass Störungen der Mikrozirkulation zur Entstehung von Organdysfunktionen beitragen, was mit einer erhöhten Letalität einhergeht.<sup>66,102</sup> Das Ausmaß der Störung der Mikrozirkulation scheint zum Teil auch unabhängig von der Makrozirkulation zu sein. Diese Dissoziation von Makro- und Mikrozirkulation wird als „Decoupling“ bezeichnet.<sup>103</sup> Bisher wurde das Decoupling unzureichend bei nicht-septischen Patienten untersucht.

### **2.2.3 Parameter der Mikrozirkulation**

Die Überwachung der Mikrozirkulation erfolgt in der klinischen Praxis durch die Beurteilung etablierter Surrogatparameter. Zu diesen zählen vornehmlich die Rekapillarierungszeit, der Mottling Score und die Messung der Laktatkonzentration.<sup>104</sup> Bei der Beurteilung der Rekapillarierungszeit, auch „Nagelbettprobe“ oder „Capillary Refill Time“ (CRT) genannt, wird der Fingernagel des Patienten bis zum weiß werden in das Nagelbett gedrückt. Beim Loslassen kommt es zur wiederkehrenden Durchblutung und der Finger färbt sich rosig. Die Dauer, bis das Nagelbett die ursprüngliche Farbe angenommen hat beträgt bei normaler

Mikrozirkulation weniger als 2 Sekunden. Ist die Zeit bis zur Wiederdurchblutung verlängert, kann von einer relevanten Mikrozirkulationsstörung ausgegangen werden.<sup>104</sup> Der Mottling-Score bietet eine weitere Möglichkeit die Mikrozirkulation eines Patienten zu beurteilen. Hierfür wird die Hautmarmorierung im Bereich des Kniegelenks untersucht. Es werden 5 Grade eingeteilt. Das Ausmaß der Marmorierung korreliert mit der Prognose des Patienten. Außerdem ist sie bei Patienten mit septischem Schock ein starker Prädiktor für das 14-Tage-Überleben.<sup>105</sup> Die Messung der Laktatkonzentration ist der häufigste verwendete Surrogatparameter für die Mikrozirkulation. In der Literatur wird beim Gesunden eine normale Laktatkonzentration mit  $1.0 \pm 0.5$  mmol/l beschrieben.<sup>104,106</sup> Bei Vorliegen einer Gewebhypoxie entsteht Laktat im Rahmen der anaeroben Glykolyse, sodass eine erhöhte Laktatkonzentration bei einer Mikrozirkulationsstörung auftreten kann. Allerdings muss berücksichtigt werden, dass die Laktatkonzentration auch abhängig von Faktoren wie der Leber- und Nierenfunktion ist, sodass ein erhöhter Laktatwert zwar sensitiv, aber wenig spezifisch für das Vorliegen einer Mikrozirkulationsstörung ist.<sup>106</sup> Neuerdings existieren Methoden insbesondere die sublinguale Mikrozirkulation mit Hilfe von Intravitalmikroskopie „Sidestream Dark Field Imaging“ (SDF) darzustellen. Die Durchführung ist leicht zu erlernen und kann bettseitig erfolgen.<sup>104,107,108</sup>

### **2.2.3.1 Die zentralvenöse Sauerstoffsättigung – ScvO<sub>2</sub>**

Ein weiterer Parameter, der zur Beurteilung der Mikrozirkulation und zur Früherkennung von Gewebhypoxie herangezogen werden kann, ist die gemischtvenöse Sauerstoffsättigung (SvO<sub>2</sub>). Sie gibt an wie viel Prozent des Hämoglobins, welches durch das venöse System zum Herzen zurückgelangt ist, mit Sauerstoff gesättigt ist und gilt somit als Äquivalent für das Verhältnis zwischen Sauerstoffangebot und Sauerstoffverbrauch.<sup>21,109</sup> Korrekterweise wird sie anhand der Sättigungswerte im pulmonal-arteriellen Blut mittels Pulmonalarterienkatheter bestimmt, da hier eine Durchmischung des Blutes aus der oberen und unteren Hohlvene stattgefunden hat. Allerdings ist die Anlage eines solchen Katheters kostenintensiv und risikoreich. Im klinischen Alltag hat sich daher die Messung der zentralvenösen Sättigung (ScvO<sub>2</sub>) via zentralen Venenkatheter etabliert, welcher meistens über die obere Hohlvene vor dem rechten Vorhof zu liegen kommt. Die dort gemessene Sauerstoffsättigung repräsentiert somit nur das venöse Blut aus der oberen Körperhälfte.<sup>110</sup>

Sowohl über die SvO<sub>2</sub> als auch die ScvO<sub>2</sub> können Rückschlüsse bezüglich der Adäquatheit der Gewebeoxygenierung gezogen werden.<sup>110</sup> Zur Fragestellung, ob die SvO<sub>2</sub> durch die leichter zu bestimmende ScvO<sub>2</sub> ersetzt werden kann, existieren in der Literatur unterschiedliche Angaben: In Studien konnte nachgewiesen werden, dass sich die Absolutwerte von SvO<sub>2</sub> und ScvO<sub>2</sub> zwar unterscheiden, die relativen Veränderungen aber sehr

eng miteinander übereinstimmen. <sup>110-112</sup> Allerdings gilt dies insbesondere für hämodynamisch stabile Patienten. Weitere Studien an hämodynamisch instabilen Patienten zeigten, dass zwischen ScvO<sub>2</sub> und SvO<sub>2</sub> keine gute Korrelation besteht. <sup>113,114</sup> Dementsprechend soll eine normwertige ScvO<sub>2</sub> bei hämodynamisch instabilen Patienten nicht pauschal als Beweis für eine normale SvO<sub>2</sub> gewertet werden, weshalb auch andere Parameter wie der Laktatwert zur Erkennung einer Hypoperfusion des Gewebes in die Beurteilung des Patienten mit herangezogen werden sollen. <sup>21</sup> Eine weitere Limitation ergibt sich daraus, dass eine Aussage zur Mikrozirkulation oder zellulären Sauerstoffutilisation mit der ScvO<sub>2</sub> und SvO<sub>2</sub> nur zulässig ist, wenn die Makrozirkulation wiederhergestellt ist und keine anämische Hypoxie vorliegt, da es hierdurch zur Beeinflussung der beiden Parameter kommen kann. <sup>21</sup> Trotz dieser Einschränkungen hat sich die ScvO<sub>2</sub> als Parameter zur Evaluation der Gewebepерfusion zunehmend etabliert.

### **2.2.3.2 Die zentralvenös-arterielle pCO<sub>2</sub>-Differenz – pCO<sub>2</sub>-Gap**

Die Differenz aus venösen und arteriellen Kohlenstoffdioxidpartialdruck (pCO<sub>2</sub>) wird als „pCO<sub>2</sub>-Gap“ bezeichnet. Der pCO<sub>2</sub>-Gap gilt heute als zuverlässiges Hilfsmittel zur Evaluation der Gewebepерfusion und des HZVs. Er kann bei Kreislaufschock beobachtet werden und mit einer schlechten Prognose einhergehen. <sup>115</sup> Um den pCO<sub>2</sub>-Gap zu verstehen ist die Kenntnis über physiologische und pathophysiologische Grundlagen notwendig:

#### *Physiologische Aspekte der CO<sub>2</sub>-Entstehung und des Transports*

Kohlenstoffdioxid (CO<sub>2</sub>) ist das Endprodukt des aeroben und anaeroben Stoffwechsels und seine Konzentration im venösen Blut spiegelt die Sauerstoffversorgung und damit auch die Durchblutung von Geweben relativ zur Stoffwechselleistung wider. Unter aeroben Stoffwechselbedingungen entsteht CO<sub>2</sub> in den Mitochondrien als Nebenprodukt der Oxidation von kohlenstoffhaltigen Substraten, im Rahmen der Energiegewinnung aus Kohlenhydraten, Fetten und Proteinen. <sup>115,116</sup> Unter anaeroben Stoffwechselbedingungen kommt es innerhalb der anaeroben Glykolyse ebenfalls zu der Entstehung von CO<sub>2</sub>. Hier fällt als Endprodukt Laktat an, wodurch es zu einer gesteigerten Konzentration von Wasserstoff-Ionen kommt und der pH-Wert im Blut sinkt. Dadurch kommt es zur Pufferung der Wasserstoff-Ionen durch Bikarbonat (HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>), wodurch CO<sub>2</sub> entsteht. Des Weiteren ist davon auszugehen, dass unter anaeroben Bedingungen eine vermehrte Decarboxylierung von Stoffwechselprodukten, wie α-Ketoglutarat und Oxalacetat erfolgt. <sup>117</sup> Das gebildete CO<sub>2</sub> gelangt anschließend durch Diffusion in das Kapillarblut, um zur Ausscheidung in die Lunge transportiert zu werden. Im Blut wird der CO<sub>2</sub>-Transport über drei unterschiedliche Wege bewältigt <sup>118</sup> : Der größte Teil (90%) des CO<sub>2</sub> wird durch dessen Umwandlung in HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> transportiert. Diese Umwandlung findet im Erythrozyten statt, wo CO<sub>2</sub> mit H<sub>2</sub>O durch die Carboanhydrase zu Kohlensäure

## Einleitung

(H<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) reagiert, welche anschließend zu HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> und H<sup>+</sup> dissoziiert. Während H<sup>+</sup> durch das Hämoglobin gepuffert wird, verlässt HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> den Erythrozyten im Austausch mit einem Chlorid-Ion über den HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>/Cl<sup>-</sup>-Transporter (Hamburger-Shift). Demnach steigt die HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>-Konzentration im venösen Blut an. In der Lunge läuft die Reaktion in die andere Richtung ab und das CO<sub>2</sub> diffundiert durch die Alveolarmembran in die Alveole. Ein kleinerer Teil (5%) des CO<sub>2</sub>-Transports erfolgt durch die chemische Bindung von CO<sub>2</sub> an die N-terminale α-Aminogruppe der Globinketten des Hämoglobins, wodurch Carbaminohämoglobin entsteht. Die übrigen 5% des CO<sub>2</sub> werden im Blut in physikalisch gelöster Form transportiert. <sup>115</sup>

### *Physiologisches Prinzip des pCO<sub>2</sub>-Gap*

Nach dem Fickschen Prinzip ist die Kohlenstoffdioxid-Elimination (VCO<sub>2</sub>) gleich dem Produkt aus HZV und der Differenz von venösem CO<sub>2</sub>-Gehalt (CvCO<sub>2</sub>) und arteriellen CO<sub>2</sub>-Gehalt (CaCO<sub>2</sub>):  $VCO_2 = HZV \times (CvCO_2 - CaCO_2)$ . Aufgrund des linearen Zusammenhangs zwischen CO<sub>2</sub>-Gehalt und CO<sub>2</sub>-Partialdruck, lässt sich der pCO<sub>2</sub>-Gap wie folgt definieren:  $pCO_2\text{-Gap} = k \cdot VCO_2/CO$ . Der Faktor k definiert dabei die Beziehung zwischen pCO<sub>2</sub> und CCO<sub>2</sub>. Es gilt zu berücksichtigen, dass k durch den Blut pH-Wert, den Hämatokrit und die arterielle Sauerstoffsättigung beeinflusst wird. In der klinischen Praxis ist der pCO<sub>2</sub>-Gap somit eine Schätzung der Differenz zwischen venösen und arteriellen CO<sub>2</sub>-Gehalt (Cv-aCO<sub>2</sub>). Da der pCO<sub>2</sub>-Gap vom HZV und der CO<sub>2</sub>-Elimination abhängt kann er als Indikator für die Leistung des venösen Blutflusses im peripheren Gewebe, um das dort entstehende CO<sub>2</sub> zu eliminieren, dienen. <sup>119–121</sup>

### *Pathophysiologie*

Der pCO<sub>2</sub>-Gap ist ein einfach zu bestimmender Parameter. Er ist direkt abhängig von der CO<sub>2</sub>-Produktion im Gewebe und indirekt abhängig vom HZV. Kommt es aufgrund von Mikrozirkulationsstörungen zur Gewebehypoxie, führt diese zur Umstellung von aeroben auf anaeroben Stoffwechsel, was zu einem Anstieg des CO<sub>2</sub>-Gehaltes im Gewebe führt und den pCO<sub>2</sub>-Gap ansteigen lässt. Während des anaeroben Stoffwechsels wird Glukose verstoffwechselt, um sauerstoffunabhängig Energie zu erzeugen. Dadurch kommt es zur Produktion von Laktat und CO<sub>2</sub>, was zu einer Abnahme des pH-Wertes führt und die Gewebepfusion weiter verschlechtern kann. Die Akkumulation von Laktat und sauren Metaboliten kann die Zellfunktion beeinträchtigen und zu Organfunktionsstörungen führen. Die Zunahme der CO<sub>2</sub>-Produktion aus diesem Prozess, kombiniert mit einer verringerten Clearance aufgrund von Durchblutungsstörungen, kann zu einer Stagnation und Akkumulation von CO<sub>2</sub> im Gewebe führen, was zu einem Anstieg des pCO<sub>2</sub>-Spiegels im Gewebe führt. Der CO<sub>2</sub>-Anstieg im Gewebe führt wiederum zu einem erhöhten pCO<sub>2</sub>-Gap, da der arterielle pCO<sub>2</sub> normalerweise niedrig bleibt, da CO<sub>2</sub> durch die Lungenpassage abgegeben wird. <sup>115,122</sup>

Liegt eine Sauerstoffverwertungsstörung vor, bei der die Gewebepfusion erhalten oder sogar gesteigert ist, kann der  $p\text{CO}_2$ -Gap normwertig oder sogar reduziert sein. Diese Erkenntnisse erbrachten sowohl experimentelle als auch klinische Studien.<sup>119,123,124</sup> Daraus geht hervor, dass ein normwertiger  $p\text{CO}_2$ -Gap keine Gewebehypoxie ausschließt, solange die Gewebepfusion erhalten ist. Dem entsprechend muss bei der Betrachtung des  $p\text{CO}_2$ -Gap auch mit einbezogen werden ob neben der Gewebehypoxie auch eine Minderperfusion des Gewebes beispielsweise aufgrund eines reduzierten HZVs vorliegt oder nicht.<sup>115,122</sup>

### *Klinische Bedeutung*

Die Rolle des  $p\text{CO}_2$ -Gap als relevanter Parameter zur Prognose des intensivmedizinischen Verlaufs bei kritisch kranken Patienten und Patienten nach chirurgischem Eingriff wurde in den letzten Jahren zunehmend erforscht. In der klinischen Interpretation des  $p\text{CO}_2$ -Gap haben sich Werte größer 6 mmHg als Cut-off Wert etabliert.<sup>119</sup> Insbesondere bei Patienten mit Kreislaufchock oder Sepsis konnte der  $p\text{CO}_2$ -Gap als wichtiger prognostischer Wert deklariert werden.<sup>115,125</sup>

Vor allem Patienten mit Sepsis zeigen trotz erhöhtem Herzzeitvolumen und normaler oder erhöhter  $\text{ScvO}_2$  häufig eine persistierende Laktatazidose, was für ein Decoupling von Makro- und Mikrozirkulation spricht. Solche Mikrozirkulationsstörungen führen ebenfalls zu einer  $\text{CO}_2$ -Ansammlung im Gewebe und können beispielsweise durch sublinguale Kapnometrie detektiert werden.<sup>126</sup> Ein erhöhter  $p\text{CO}_2$ -Gap bei Sepsis kann eine Stagnation von  $\text{CO}_2$  im Gewebe anzeigen, unabhängig davon, ob sie mit einem niedrigen Herzzeitvolumen oder einer Störung des mikrozirkulatorischen Blutflusses zusammenhängt.<sup>115</sup> Somit scheint der  $p\text{CO}_2$ -Gap ein hilfreicher Parameter zur Beurteilung der Mikrozirkulation bei septischen Patienten zu sein.<sup>115,126–128</sup>

In einer Metanalyse aus 21 Studien wurde überprüft, ob dies auch für ein breiteres Spektrum von kritisch kranken Patienten, wie internistische und chirurgische Patienten, mit Kreislaufchock zutrifft. Es zeigte sich, dass ein hoher  $p\text{CO}_2$ -Gap mit höheren Laktatspiegeln, einem niedrigeren HZV und einer niedrigeren  $\text{ScvO}_2$  einherging und signifikant mit der Mortalität korrelierte.<sup>129</sup> Auch Untersuchungen bei Patienten, welche sich großen abdominalchirurgischen Eingriffen unterziehen mussten, zeigten, dass ein erhöhter  $p\text{CO}_2$ -Gap, sowohl intraoperativ als auch bei Aufnahme auf die Intensivstation mit einem schlechteren postoperativen Outcome assoziiert war.<sup>130,131</sup>

### **2.3 Scores zur Beurteilung intensivmedizinischer Patienten**

Scoring-Systeme werden in der Intensivmedizin als Hilfsmittel eingesetzt, um komplexe Einzelsituationen als Zahlenwerte darzustellen und vergleichbar zu machen. Sie decken unterschiedliche Bereiche ab und werden qualitativ durch die Kriterien Validität, Reliabilität, Anwendbarkeit und Relevanz beschrieben und gemessen.<sup>132</sup> Im Bereich der Prognose und Schweregradklassifikation werden weltweit vor allem der Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II (APACHE II), Simplified Acute Physiology Score II (SAPS II) und der Sequential Organ Failure Assessment Score (SOFA-Score) verwendet.<sup>133</sup> Insbesondere der SOFA-Score, ist ein einfach zu erhebender und etablierter Score, der es ermöglicht den Grad der Dysfunktion einzelner Organsystemen täglich neu zu bewerten. Primär wird er zur Diagnosestellung einer Sepsis herangezogen.<sup>134,135</sup> Mithilfe verschiedener Messwerte können Aussagen über die Organfunktionen eines Patienten getroffen werden. Im Scoring-System werden Oxygenierungsindex ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ), Thrombozytenzahl, Bilirubingehalt, Blutdruck, Glasgow-Coma-Scale (GCS) und Plasmakreatiningehalt (oder Urinproduktion) beurteilt und je nach Wert mit ein bis vier Punkten bewertet. Laut aktueller Definition liegt ab einer Verschlechterung des primär erhobenen Scores um mindestens 2 Punkte eine Sepsis vor. In der Intensivmedizin wird der SOFA-Score im Verlauf zur Beurteilung der Schwere der vorliegenden Organdysfunktionen und als Prädiktor der Mortalität bei Patienten mit Sepsis herangezogen.<sup>135,136</sup> Neben der Beurteilung des Verlaufs von septischen Patienten wurde der SOFA-Score auch bei nicht-septischen kritisch kranken Patienten untersucht. In einer klinisch prospektiven Studie mit 352 Patienten zeigte sich, dass die Beurteilung der Organdysfunktion mittels SOFA-Score während der ersten Tage nach der Aufnahme auf der Intensivstation ein guter Indikator für die Prognose ist. Unabhängig vom Ausgangsscore prognostizierte ein Anstieg des SOFA-Scores während der ersten 48 Stunden auf der Intensivstation eine Sterblichkeitsrate von mindestens 50 %.<sup>136</sup> Zudem kann der SOFA-Score auch zuverlässig die Organdysfunktion bei Trauma-Patienten beschreiben und Patienten identifizieren, welche ein erhöhtes Risiko für einen längeren Aufenthalt auf der Intensivstation oder Tod aufweisen.<sup>137</sup> Auch bei herzchirurgischen Patienten konnte ein Zusammenhang zwischen Höhe des postoperativen SOFA-Scores und dem Langzeit-Überleben aufgezeigt werden.<sup>138</sup>

## 2.4 Fragestellung

Der Zusammenhang zwischen operativem Trauma, Makro- und Mikrozirkulationsstörungen und dem Nachweis von löslichen Glykokalyxbestandteilen ist bisher unzureichend untersucht worden. Im Rahmen der vorliegenden Studie sollen folgende Fragen geklärt werden:

1. Führt ein abdominal-chirurgischer Eingriff unabhängig davon, ob Komplikationen und Störungen von Makro- oder Mikrozirkulation vorliegen zu einem Anstieg der postoperativ messbaren Glykokalyxbestandteile Syndecan-1, Heparansulfat und Hyaluronsäure?

Unsere Hypothese 1 lautet, dass es bei Patienten mit abdominal-chirurgischen Eingriff unabhängig davon, ob Komplikationen und Störungen von Makro- oder Mikrozirkulation vorliegen zu einem Anstieg der messbaren Glykokalyxbestandteile Syndecan-1, Heparansulfat und Hyaluronsäure kommt.

2. Besteht ein Zusammenhang zwischen dem perioperativ benötigtem Noradrenalinbedarf zur Aufrechterhaltung einer adäquaten Makrozirkulation und dem Ausmaß einer Glykokalyxschädigung mit postoperativ höheren Syndecan-1-, Heparansulfat- und Hyaluronsäure-Serumkonzentrationen?

Unsere Hypothese 2 lautet, dass Patienten, die perioperativ einen höheren Noradrenalinbedarf haben, ein größeres Ausmaß einer Glykokalyxschädigung mit postoperativ höheren Syndecan-1-, Heparansulfat- und Hyaluronsäure-Serumkonzentrationen aufweisen.

3. Besteht ein Zusammenhang zwischen dem perioperativ benötigtem Volumenbedarf zur Aufrechterhaltung einer adäquaten Makrozirkulation und dem Ausmaß einer Glykokalyxschädigung?

Unsere Hypothese 3 lautet, dass Patienten, die perioperativ einen höheren Volumenbedarf haben, ein größeres Ausmaß einer Glykokalyxschädigung aufweisen.

4. Führt eine stärker gestörte Sauerstoffbilanz mit Laktatanstieg im Rahmen eines abdominal-chirurgischen Eingriffs zu einem ausgeprägteren Anstieg der postoperativ messbaren Glykokalyxbestandteile?

Unsere Hypothese 4 lautet, dass eine stärker gestörte Sauerstoffbilanz mit Laktatanstieg im Rahmen eines abdominal-chirurgischen Eingriffs zu einem ausgeprägteren Anstieg der postoperativ messbaren Glykokalyxbestandteile führt.

5. Weisen Patienten mit intakter Makro- und Mikrozirkulation und somit ohne Anzeichen eines Decouplings trotz hohem Ressourceneinsatz, postoperativ einen weniger stark ausgeprägten Anstieg der Glykokalyxbestandteile als Zeichen einer geringeren Glykokalyxschädigung auf?

Unsere Hypothese 5 lautet, dass Patienten mit intakter Makro- und Mikrozirkulation und somit ohne Anzeichen eines Decouplings trotz hohem Ressourceneinsatz, postoperativ einen weniger stark ausgeprägten Anstieg der Glykokalyxbestandteile als Zeichen einer geringeren Glykokalyxschädigung aufweisen.

6. Geht ein hoher  $pCO_2$ -Gap postoperativ mit einem stärkeren Anstieg der Sheddingparameter einher und dient der  $pCO_2$ -Gap als suffizienter Parameter zum Nachweis eines Decouplings, indem er mit den Outcome-Parametern SOFA-Score und Liegedauer auf der Intensivstation korreliert?

Unsere Hypothese 6 lautet, dass ein postoperativ hoher  $pCO_2$ -Gap mit einem stärkeren Anstieg der Sheddingparameter einhergeht und der  $pCO_2$ -Gap als suffizienter Parameter zum Nachweis eines Decouplings dient, indem er mit den Outcome-Parametern SOFA-Score und Liegedauer auf der Intensivstation korreliert.

7. Kommt es bei Patienten, welche nach einem abdominal-chirurgischen Eingriff einen höheren SOFA-Score aufweisen postoperativ zu einem ausgeprägteren Anstieg der Glykokalyxbestandteile?

Unsere Hypothese 7 lautet, dass Patienten, welche nach einem abdominal-chirurgischen Eingriff einen höheren SOFA-Score aufweisen, postoperativ einen stärkeren Anstieg der Glykokalyxbestandteile zeigen.

8. Kommt es bei Patienten, welche nach einem abdominal-chirurgischen Eingriff eine längere Liegedauer auf der Intensivstation haben postoperativ zu einem ausgeprägteren Anstieg der Glykokalyxbestandteile?

## Einleitung

Unsere Hypothese 8 lautet, dass Patienten, welche nach einem abdominal-chirurgischen Eingriff eine längere Liegedauer auf der Intensivstation haben, postoperativ einen ausgeprägteren Anstieg der Glykokalyxbestandteile zeigen.

9. Sind die Sheddingparameter ein besserer Prädiktor als der  $p\text{CO}_2$ -Gap hinsichtlich einer sich entwickelnden Organdysfunktion?

Unsere Hypothese 9 lautet, dass die Sheddingparameter ein besserer Prädiktor als der  $p\text{CO}_2$ -Gap hinsichtlich einer sich entwickelnden Organdysfunktion sind.

### **3 Material und Methoden**

#### **3.1 Material**

##### Dokumentation:

- Case Report Form

##### Blutentnahme:

- Cryoröhrchen: PP steril, 43mm, 1,2ml, Roth Chemie GmbH, Karlsruhe, Deutschland
- safePICO Aspirator 1ml Radiometer Medical ApS., Brønshøj, Dänemark
- S-Monovette EDTA 2,7ml rot Sarstedt AG& Co., Nümbrecht, Deutschland

##### ELISA:

- Heparansulfat-ELISA-Kit: Cusabio Houston, Texas, USA
- Hyaluronsäure-ELISA-Kit: Echelon Salt Lake City, Utah, USA
- Syndecan-1-ELISA-Kit (sCD138): Diaclone, Besoncon, France

##### Geräte:

- Blutgasanalyse-Gerät ABL-800 Flex, Radiometer, Kopenhagen, Dänemark
- Microplate-Reader / Lumineszenz VICTOR Nivo™ PerkinElmer, Rodgau, Deutschland
- Mikrozentrifuge Micro Star 17R VWR International bvba, Leuven, Belgien
- Ultra-low Temperature Freezer MDF-193, Panasonic Healthcare Co./Ltd., Sakata, Japan

##### Programme:

- Excel für Windows 10, Microsoft Corporation, Redmond, Washington, USA
- SPSS Statistics, IBM, Version 28.0, Armonk, New York, USA

#### **3.2 Rahmenbedingungen**

Die Studie wurde als prospektive klinische Beobachtungsstudie durchgeführt.

Die Ethikkommission der Universität zu Köln stimmte der Studie am 03.02.2020 unter dem Zeichen 19-1606\_1 zu.

### **3.3 Patientenkollektiv**

Die Rekrutierung der Probanden fand zwischen Februar 2020 und November 2020 im Rahmen der am Studienzentrum Köln durchgeführten multizentrischen „Decoupling of macrocirculation and microcirculation“ (CAUTION) Studie statt. Es wurden Probanden in die Studie aufgenommen, welche sich am Universitätsklinikum Köln einer viszeralchirurgischen, gynäkologischen oder urologischen Operation unterziehen mussten. Es erfolgte ein präoperatives Aufklärungsgespräch mit der anschließenden freiwilligen Einwilligung des Probanden. Jeder Patient erhielt zwecks Pseudonymisierung eine Patienten-ID. Insgesamt wurden 40 Probanden in die Studie eingeschlossen. Die Auswahl der Patienten erfolgte nach festgelegten Ein- und Ausschlusskriterien:

#### Einschlusskriterien:

- elektiver abdominal-chirurgischer operativer Eingriff mit einer Dauer von mehr als 2 Stunden (Allgemeinchirurgie, Gynäkologie, Urologie)
- postoperativ (geplante oder ungeplante) Aufnahme auf einer Überwachungsstation
- arterieller und zentralvenöser Katheter (unabhängig von der Studie aus klinischer Indikation)
- unterzeichnete Einwilligungserklärung des Patienten

#### Ausschlusskriterien:

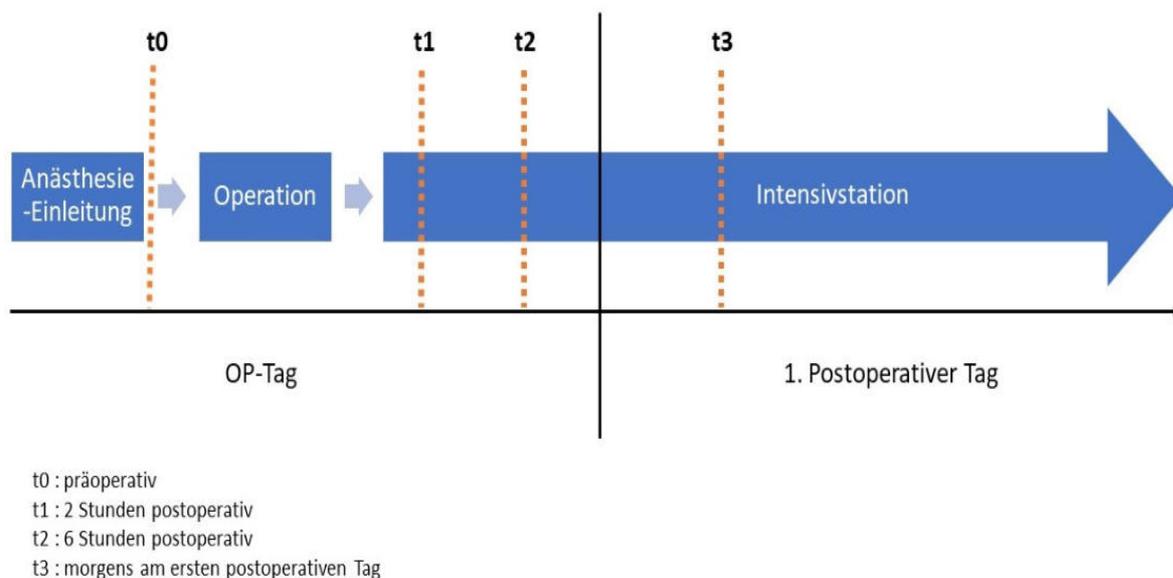
- Alter unter 18 Jahre
- bekannte Schwangerschaft
- Vasculitis
- periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) Stadium IIb oder höher
- fehlende Einwilligungsfähigkeit des Patienten

### 3.4 Studienmessungen

#### 3.4.1 Messzeitpunkte

Für jeden Proband gab es vier Messzeitpunkte ( $t_0$ ,  $t_1$ ,  $t_2$  und  $t_3$ ), an welchen die Datenerhebung stattfand:

- $t_0$ : präoperativ (unmittelbar vor der Operation, nach Anästhesieeinleitung)
- $t_1$ : 2 Stunden postoperativ
- $t_2$ : 6 Stunden postoperativ
- $t_3$ : morgens am ersten postoperativen Tag



**Abbildung 2: Übersicht zu den Messzeitpunkten.**

#### 3.4.2 Datenerhebung

Pro Messzeitpunkt erfolgte jeweils die Erhebung klinischer und laborchemischer Daten. Diese wurden schriftlich im Case Report Form dokumentiert. Bei der Datenerhebung wurde darauf geachtet, dass es mindestens 10 Minuten vor der Aufzeichnung zu keiner Mobilisation oder Lageänderung des Patienten kam. Bei einer bestehenden Katecholamintherapie wurde in dieser Zeit auf eine Manipulation der Laufraten oder Bolusgaben verzichtet. Bei beatmeten Patienten wurde, soweit medizinisch vertretbar, eine  $FiO_2$  von 0,4 eingestellt. Die klinischen Daten wurden vom Überwachungsmonitor abgelesen, sowie in einer kurzen klinischen Untersuchung erhoben. Anschließend wurde die Abnahme einer arteriellen und zentralvenösen Blutgasanalyse, sowie eines EDTA-Röhrchens über einliegende Katheter durchgeführt. Die Abnahme der beiden Blutgasanalysen fand weitestmöglich parallel statt. Anschließend wurden die Blutgasanalysen zügig an einem vor Ort befindlichen Blutgasanalysegerät ausgewertet. Das EDTA-Röhrchen wurde zunächst in einem

Kühlschrank mit einer Temperatur von 4°C gelagert. Zur Gewinnung von Plasma erfolgte binnen weniger als 12 Stunden die standardisierte Zentrifugation der Probe mit 1000 xg und einer Temperatur von 20°C für 15 Minuten. Das Plasma wurde bis zur laborchemischen Auswertung in einem Gefrierschrank bei -80°C gelagert. Die im Case Report Form schriftlich eingetragenen Messwerte wurden im Verlauf in eine Excel-Tabelle übertragen.

### **3.4.2.1 Klinische Parameter**

Folgende klinische Parameter wurden zu jedem Messzeitpunkt dokumentiert:

Arterieller Blutdruck, MAP, HF, Dosis verabreichter Katecholamine, Mottling-Score am Knie bzw. Bein, Rekapillarierungszeit am Finger, GCS-Wert

### **3.4.2.2 Laborchemische Parameter**

Folgende laborchemische Parameter wurden zu jedem Messzeitpunkt dokumentiert:

Arterieller pCO<sub>2</sub> (paCO<sub>2</sub>), zentralvenöser pCO<sub>2</sub> (pcvCO<sub>2</sub>) pCO<sub>2</sub>-Gap, ScvO<sub>2</sub>, zentralvenöser pO<sub>2</sub> (pcvO<sub>2</sub>), arterieller pO<sub>2</sub> (paO<sub>2</sub>), FiO<sub>2</sub>, Horowitz-Quotient (paO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>), Laktat arteriell, Laktat venös, pH arteriell, Hämatokrit arteriell, K<sup>+</sup> arteriell, Na<sup>+</sup> arteriell, Ca<sup>2+</sup> arteriell, Cl<sup>-</sup> arteriell, Glucose arteriell, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> arteriell, Base Excess arteriell

Hinzukommend wurden zu den Messzeitpunkten t1 (2 Stunden postoperativ) und t3 (erster postoperativer Tag) routinemäßig Standardlabore auf der Intensivstation abgenommen. Hier wurden zusätzlich folgende Laborwerte dokumentiert:

Bilirubin, Kreatinin, Thrombozytenzahl

### **3.4.2.3 Patienten- und Eingriffscharakteristika**

Durch die Auswertung von Aufnahmedokumenten, Narkoseprotokollen und Intensivkurven wurden folgende Daten erhoben:

Alter, Geschlecht, Hauptdiagnose, Nebendiagnosen, ASA-Klassifikation, Dauer der präoperativen Nüchternheit (fest/flüssig), Art und Dauer (Schnitt-Naht-Zeit) des operativen Eingriffs, Anästhesieverfahren und -dauer (Beginn Einleitung bis Ende Ausleitung), Blutverlust, Diurese, Transfusionsbedarf, Art und Volumen der Flüssigkeitssubstitution, Art und Dosierung der Katecholamine, anästhesiologische oder operative Komplikationen, postoperative erste Nahrungsaufnahme (fest/flüssig), erste Mobilisation

Bei Probanden deren Aufenthalt auf der Intensivstation länger andauerte wurden am 3. Und am 5. postoperativen Tag zusätzlich GCS-Wert, Horowitz-Quotient, Katecholamindosis und die Laborwerte aus dem Standardlabor dokumentiert.

### **3.5 Probenauswertung**

Die Bestimmung der Serumkonzentration von Syndecan-1, Heparansulfat und Hyaluronsäure erfolgte in Zusammenarbeit mit dem Forschungslabor der Klinik für Dermatologie des Universitätsklinikums Köln. Grundlage für die Konzentrationsbestimmung dieser Proteine ist der Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA), welcher nachfolgend genauer erläutert wird.

#### **3.5.1 ELISA-Technik**

Mit der ELISA-Technik kann der quantitative Nachweis bestimmter Substanzen wie Proteinen, Viren, Hormonen oder Antikörpern aus Körperflüssigkeiten erfolgen. Das Testprinzip beruht auf einer Antigen-Antikörper-Reaktion. Dazu werden spezifische Antikörper verwendet, welche an die nachzuweisende Substanz (Antigen) binden. Diese Antikörper sind mit Enzymen markiert. Gibt man ein zu dem Enzym passendes Substrat hinzu, wird eine Farbreaktion katalysiert. Anhand der Signalstärke bzw. Farbkonzentration kann mittels Photometer die Konzentration der Antigene ermittelt werden. Für den Nachweis werden Mikrotiterplatten benötigt, welche entweder mit einem spezifischen Antigen oder Antikörper beschichtet sind. Um eine Kalibrierungskurve für das Photometer zu erhalten, wird auf jeder Mikrotiterplatte eine Standardreihe mit bekannter Antigenkonzentration etabliert. Es existieren verschiedene Formate der Methode, wie Sandwich-ELISA oder kompetitiver ELISA.

##### *Sandwich-ELISA*

Für das Format des Sandwich-ELISA werden Mikrotiterplatten genutzt, welche mit einem spezifischen Antikörper (coat antibody oder capture antibody) gegen das zu bestimmende Antigen beschichtet sind. Nach Zugabe der Probe bindet das darin enthaltende Antigen an den spezifischen Antikörper. Anschließend wird die Platte ausgewaschen und es wird ein weiterer Antikörper (detection antibody) hinzugegeben, welcher an anderer Stelle an das Antigen binden. Es entsteht ein Antikörper-Antigen-Antikörper-Komplex. Der hinzugegebene Antikörper enthält entweder bereits ein gebundenes Enzym, durch welches durch Zugabe eines Substrates ein farbiges Produkt zur Bestimmung der Antigenkonzentration entsteht, oder es muss ein weiterer sekundärer Antikörper hinzugegeben werden, der ein solches Enzym trägt. Nach erneutem Auswaschen der Mikrotiterplatte wird das Substrat dazugegeben, welches die Farbreaktion katalysiert. Es erfolgt die Quantifizierung des Farbumschlags mittels Photometer, wobei ein intensiverer Farbumschlag einer höheren Antigen-Konzentration entspricht.

### *Kompetitiver ELISA*

Für das Format des kompetitiven ELISA werden Mikrotiterplatten genutzt, welche entweder mit einem unmarkierten Antikörper oder einem Antigen beschichtet sind. Ist die Platte mit einem Antigen beschichtet, wird neben der Probe auch ein spezifischer Antikörper hinzugefügt. So ergibt sich ein Antigen-Antikörper-Antigen-Komplex. Ist die Platte mit einem unmarkierten Antikörper beschichtet wird nur die Probe hinzugegeben und es ergibt sich entsprechend ein Antikörper-Antigen-Komplex. Im nächsten Schritt nun ein sogenanntes konjugiertes Kompetitor-Antigen bzw. konjugierter Antikörper hinzugefügt. Dieser Kompetitor bindet an die frei gebliebenen Antikörper bzw. Antigene auf der Mikrotiterplatte. Wie bei dem Sandwich-ELISA wird nun ein Substrat hinzugefügt, um eine Farbreaktion zu katalysieren. Die Stärke der Farbreaktion wird auch hier mittels Photometer gemessen, wobei sich die Konzentration des untersuchten Antigens umgekehrt proportional zur Intensität der Farbreaktion verhält.

#### **3.5.1.1 Syndecan-1-ELISA**

Die Messung der Plasmakonzentration von Syndecan-1 wurde mittels Sandwich-ELISA durchgeführt. Die eingefrorenen Plasma-Proben wurden zunächst aufgetaut und kurz vor der Auswertung auf Raumtemperatur (18-25°C) gebracht. Gemäß Protokoll wurden die Wells zunächst mit Standard-, Kontroll- und Nullreihen versehen und die Plasma-Proben einpipettiert. Anschließend wurden in alle Wells je 50µl biotinylierter Anti-CD138-Antikörper gegeben. Es folgte die Inkubation für eine Stunde bei Raumtemperatur. Danach wurde der Überstand abpipettiert und die Wells dreimal mit Waschpuffer gespült. Durch das Waschen wurden die konjugierten Antikörper entfernt, die keine Bindung mit dem Antigen eingegangen sind. Im nächsten Schritt wurden je 100µl Streptavidin-HRP-Lösung zugegeben und die Platte erneut für 30 Minuten bei Raumtemperatur inkubiert. Das Streptavidin-HRP fungierte als sekundärer konjugierter Antikörper. Nach dreimaligem Waschen wurden anschließend je 100µl der TMB(3,3',5,5'-Tetramethylbenzidin)-Substratlösung zugegeben, um die Farbreaktion zu katalysieren. Es folgte die Inkubation bei Raumtemperatur für 12-15 Minuten im Dunkeln. Um die Enzym-Substrat-Reaktion zu stoppen, wurden je 100µl H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>-Lösung zupipettiert. Es erfolgte die sofortige photometrische Messung der Absorption bei 450nm. Die Intensität der Farbreaktion war direkt proportional zu der Konzentration von Syndecan-1 in der Probe.

#### **3.5.1.2 Heparansulfat-ELISA**

Die Bestimmung der Heparansulfat-Plasmakonzentration erfolgte mittels Kompetitiven ELISA. Nach Protokoll des Herstellers wurden zunächst die Reagenzien vorbereitet und eine

Standardreihe mit unterschiedlicher Heparansulfat-Konzentration (8000, 2000, 500, 125, 31.25, 0 ng/ml), sowie eine Nullreihe erstellt. Anschließend wurden je 50 µl der Standard-Lösung oder je 50 µl der Serumproben in die Wells pipettiert. Es folgte die sofortige Zugabe von je 50 µl HS-Antikörper (ausgenommen der Nullreihe) und die Inkubation von 30 Minuten bei 37°C. Nach der Inkubation erfolgte die dreimalige Waschung mit Waschpuffer. Um den Waschpuffer zu entfernen wurde die Platte ausgeklopft. Danach wurden 100 µl HRP-Konjugat (mit Meerrettichperoxidase konjugierte Antikörper) hinzugegeben und eine erneute Inkubation durchgeführt. Danach erfolgte ein wie zuvor eine Waschung der Platte. Anschließend wurden 90 µl TMB-Substratlösung hinzugegeben, um die Farbreaktion zu starten. Die Platte wurde vor Licht geschützt für weitere 20 Minuten bei 37°C inkubiert. Nach der Inkubation wurden je 50 µl Stopplösung in die Wells pipettiert. Binnen 5 Minuten erfolgte die photometrische Messung der Absorption bei 450nm.

### **3.5.1.3 Hyaluronsäure-ELISA**

Die Plasmakonzentration der Hyaluronsäure wurde mittels kompetitiven ELISA nach Hersteller-Protokoll bestimmt. Zunächst erfolgte die Vorbereitung der Inkubationsplatte durch Pipettieren von HA-Standard-Lösung in die Standardreihe. Dabei wurde eine Verdünnungsreihe im Verhältnis 2:1 (1600, 800, 400, 200, 100 und 50 ng/mL) hergestellt. Des Weiteren wurden eine leere Kontroll- und eine Nullreihen bestimmt und die Plasmaproben pipettiert.

Anschließend wurde in alle Wells, mit Ausnahme der Kontrollreihe, 50µl HA-Detektor pipettiert und die Platte für 1 Stunde bei 37 °C inkubiert. Danach wurden je 100µl von jeder Probe aus der Inkubationsplatte in die korrespondierenden Wells der Detektionsplatte übertragen und es erfolgte eine weitere Inkubation für 30 Minuten bei 4°C. Danach erfolgte die viermalige Waschung der Platte mit Waschpuffer. Durch mehrfaches Ausklopfen der Platte auf Papiertüchern wurde der restlicher Waschpuffer entfernt. Anschließend wurden 100µl Enzym zu jedem Well der Detektionsplatte gegeben und erneut für 30 Minuten bei 37°C inkubiert. Nach wiederholtem Auswaschen, wurden je 100 µl der Substratlösung hinzugegeben. Nach ca. 20 Minuten wurde bei einer OD0/OD1600 Ratio über 3.0 und einer Absorption der Blanks unter 0.20 die Farbreaktion durch 50 µl Stopplösung pro Probe beendet und die Absorption bei 405 nm abgelesen.

Der Referenzbereich der Hyaluronsäure-Konzentration im Serum gesunder Probanden wird als kleiner 120ng/ml angegeben. Laut Hersteller ist zu beachten, dass die Plasmaspiegel von Hyaluronsäure bei gewissen Erkrankungen erhöht sein können. Dies betrifft unter anderem Hepatitis (>160 ng/mL) und Leberzirrhose (>250 ng/mL).

### 3.6 Gruppeneinteilung

#### *Decoupling - Gruppen*

Zur Untersuchung eines Zusammenhangs zwischen dem Auftreten einer Dissoziation von Makro- und Mikrozirkulation (Decoupling) und der Höhe der Sheddingparameter-Serumkonzentration erfolgte die Einteilung der Patienten nach dem am jeweiligen Messzeitpunkt dokumentierten Noradrenalinbedarf in 2 Gruppen. Dabei bildeten jeweils die Patienten mit einer Noradrenalinlauftrate von  $\leq 0,05 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  eine Gruppe (Gruppe 1: „Makrohäodynamisch stabile Patienten“). Die andere Gruppe beinhaltet die Patienten mit einer Noradrenalinlauftrate von  $\geq 0,051 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  (Gruppe 2: „Makrohäodynamisch instabile Patienten“). Diese Einteilung erfolgte jeweils für die Messzeitpunkte t1 und t3. Als Cut-Off-Wert wurde hier eine Noradrenalinlauftrate von  $0,051 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  gewählt, da eine geringe Kreislaufunterstützung in der Regel bei allen Patienten mit offener abdominal-chirurgischer Operation erforderlich ist und ein Abfall des Blutdrucks beispielsweise allein durch die vasodilatierende und negativ inotrope Wirkung der Anästhetika bedingt sein kann. Da es bekannt ist, dass ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten intraoperativer Blutdruckabfälle und dem postoperativen Outcome besteht, erhalten am Universitätsklinikum Köln alle Patienten mit großer abdominal-chirurgischer Operation vor der Narkoseeinleitung standardmäßig einen Noradrenalin-Perfusor, um auch Phasen mit geringem Blutdruckabfall schnell und effektiv behandeln zu können. Anschließend erfolgte eine weitere Unterteilung der Gruppe 1 („Makrohäodynamisch stabile Patienten“) bezüglich des Vorliegens von Zeichen einer Mikrozirkulationsstörung. Dafür wurden die Parameter Laktat, CRT und Mottling-Score herangezogen. So wurden Patienten der Gruppe 1.1. („makrohäodynamisch stabil ohne Zeichen eines Decouplings“) hinzugefügt, wenn sie einen Laktatwert  $\leq 1,9 \text{ mg}/\text{dl}$ , eine CRT  $\leq 1,9 \text{ sec}$  und einen Mottling Score von 0 aufwiesen. Die Patienten mit einem Laktatwert  $\geq 2 \text{ mg}/\text{dl}$ , einer CRT  $\geq 2 \text{ sec}$  und einem Mottling-Score von  $\geq 1$  wurden der Gruppe 1.2. („makrohäodynamisch stabil mit Zeichen eines Decouplings“) zugeordnet. Anhand dieser Gruppeneinteilung kann überprüft werden, ob Patienten, welche keine Anzeichen eines Decouplings aufweisen, einen weniger stark ausgeprägten Anstieg der Glykokalyxbestandteile als Zeichen einer geringeren Glykokalyxschädigung aufzeigen.

#### *pCO<sub>2</sub>-Gap - Gruppen*

Zur Überprüfung, ob der pCO<sub>2</sub>-Gap als suffizienter Parameter zum Nachweis eines Decouplings dient und ob ein postoperativ hoher pCO<sub>2</sub>-Gap mit einem stärkeren Anstieg der Sheddingparameter einhergeht, erfolgte die Einteilung der Patienten in 2 Gruppen. Die Einteilung erfolgte pro Messzeitpunkt und nach Höhe des pCO<sub>2</sub>-Gap. Dabei bildeten die Patienten mit einem pCO<sub>2</sub>  $\leq 8,0 \text{ mmHg}$  eine Gruppe (Gruppe 1: „pCO<sub>2</sub>-Gap low“). Die andere Gruppe beinhaltet die Patienten mit einem pCO<sub>2</sub>  $\geq 8,1 \text{ mmHg}$  (Gruppe 2: „pCO<sub>2</sub>-Gap high“).

An dieser Stelle soll erwähnt werden, dass der  $p\text{CO}_2$ -Gap bereits ab einem Wert von 6 mmHg als erhöht gilt.<sup>119</sup> Aufgrund der Verteilung der Daten und der geringen Fallzahl wurde für die statistische Analyse in dieser Arbeit ein Cut-off-Wert von 8 mmHg gewählt.

### *SOFA-Score - Gruppen*

Um zu untersuchen, ob es bei Patienten, welche nach einem abdominal-chirurgischen Eingriff einen höheren SOFA-Score aufweisen zu einem ausgeprägteren Anstieg der Glykokalyxbestandteile kommt, wurden die Patienten in 2 Gruppen eingeteilt. Die Einteilung erfolgte nach Höhe der Punktzahl im SOFA-Score zum Messzeitpunkt t1 und t3. Eine Gruppe beinhaltet Patienten mit einem SOFA-Score  $\leq 4$  (Gruppe 1: „SOFA-Score low“). Die andere Gruppe beinhaltet Patienten mit einem SOFA-Score  $\geq 5$  (Gruppe 2: „SOFA-Score high“). Die Trennung der Gruppen ab einem Punktwert zwischen 4 und 5, lässt sich wie folgt begründen: Insbesondere in der initialen postoperativen Phase, in die der Messzeitpunkt t1 fällt, erhält ein großer Teil der Patienten Punkte in der Bewertung der Organsysteme Nervensystem, Atmung, und Herzkreislaufsystem. Es gilt zu berücksichtigen, dass sich viele Patienten zu diesem Zeitpunkt noch unter dem Einfluss von Narkosemitteln und Schmerzmedikamenten befinden und diese Werte nicht auf eine relevante Organdysfunktion zurückzuführen sind. Beispielsweise zeigen Patienten anfänglich noch ein eingeschränktes Bewusstsein, wodurch sie schlechtere Werte in der Glasgow Coma Scale erhalten. Ebenso kann ein Überhang an Narkosemitteln mit einer Einschränkung der Atem- und Kreislauffunktion einhergehen, was zu einem niedrigeren Horowitz-Quotienten und der Fortführung einer niedrig dosierten Katecholamintherapie führt.

### *Liegedauer auf der Intensivstation - Gruppen*

Um zu analysieren, ob es bei Patienten, welche eine längere Liegedauer auf der Intensivstation haben postoperativ zu einem ausgeprägteren Anstieg der Glykokalyxbestandteile kommt, wurden die Patienten in 2 Gruppen eingeteilt. Eine Gruppe beinhaltet Patienten mit einer Liegedauer  $\leq 2$  Tagen (Gruppe 1: „Liegedauer kurz“). Die andere Gruppe beinhaltet Patienten mit einer Liegedauer von  $\geq 3$  Tagen (Gruppe 2: „Liegedauer verlängert“). Standardmäßig wird am Universitätsklinikum Köln nach einer großen abdominal-chirurgischen Operation eine Verlegung am 1. bis 2. postoperativen Tag angestrebt, weshalb hier die Trennung der Gruppen ab zwei postoperativen Tagen erfolgte.

### **3.7 Statistische Auswertung**

Um die Daten auf Normalverteilung zu prüfen wurden der Kolmogorov-Smirnov-Test und der Shapiro-Wilk-Test durchgeführt. Da für viele Variablen keine Normalverteilung gegeben war, werden die Ergebnisse in dieser Arbeit hauptsächlich als Median zusammen mit dem Interquartils-Abstand (IQR) angegeben. In anderen Fällen werden die Daten als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung und Häufigkeit (in Prozent) angegeben. Für den Vergleich verbundener Werte wurde zunächst der Friedman-Test angewendet und anschließend ein Post-Hoc-Test nach Bonferroni-Korrektur durchgeführt. Waren die Variablen normalverteilt, wurde für den Mittelwertvergleich die einfaktorielle Varianzanalyse (ANOVA) mit Messwiederholung (parametrischer Test) verwendet. Bei Verletzung der Sphärizität, wurde eine Huynh-Feldt-Korrektur der Freiheitsgrade vorgenommen. Um Unterschiede zwischen Gruppen zu untersuchen wurde der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test (Mann-Whitney-U-Test) durchgeführt. Die Korrelations-Analysen wurden nach Spearman berechnet. Um Effekte zwischen den Gruppen in einer Kombination mit weiteren Effekten zu vergleichen und zu testen wurde das gemischte lineare Modell berechnet. Unterschiede zwischen zu vergleichenden Werten wurden als signifikant gewertet, wenn  $p < 0,05$  war. Für alle statistischen Analysen wurde IBM SPSS Statistics, Version 28.0, Armonk, New York, benutzt.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Patienten und Operationen

#### 4.1.1 Studienpopulation

Insgesamt wurden 40 Patienten, welche sich einem großen bauchchirurgischen Eingriff unterziehen mussten, in die Studie aufgenommen. Das Patientenkollektiv umfasst 20 Frauen (50%) und 20 Männer (50%). Das Alter lag zwischen 19 und 86 Jahren, im Mittel lag es bei 61,18 Jahren. Nach der Klassifikation der American Society of Anesthesiologists (ASA) wurden 20 Patienten (50%) der ASA-Gruppe III, 18 Patienten (45%) der ASA-Gruppe II und 2 Patient (5%) der ASA-Gruppe I zugeordnet. Tabelle 1 zeigt eine Übersicht der demografischen und epidemiologischen Daten der Patienten.

**Tabelle 1: Patientencharakteristika (n = 40).**

<b>Alter</b>	61,18 ± 15,101
<b>Geschlecht</b>	
Weiblich	20 (50)
Männlich	20 (50)
<b>Nebendiagnosen*</b>	
Arterielle Hypertonie	19 (47,5)
Diabetes mellitus	6 (15)
Thrombose oder Lungenembolie	5 (12,5)
Koronare Herzkrankheit	2 (5)
COPD	2 (5)
Chronische Niereninsuffizienz	1 (2,5)
<b>OP-Indikation</b>	
Lebermetastase bei Karzinom	11 (27,5)
Pankreaskarzinom	9 (22,5)
Magenkarzinom	7 (17,5)
Cholangiozelluläres Karzinom	4 (10)
GIST des Magens	2 (5)
Mirizzi-Syndrom	1 (2,5)
Chronische Pankreatitis	1 (2,5)
Urothelkarzinom	1 (2,5)
Duodenales Adenom	1 (2,5)
Prostatakarzinom	1 (2,5)
Leiomyosarkom	1 (2,5)
Alveoläre Echinokokkose	1 (2,5)

Die Daten sind als Mittelwert ± Standardabweichung und Häufigkeit (in Prozent) angegeben

\* Die angegebenen Prozente beziehen sich auf die Gesamtzahl der aufgeführten Nebendiagnosen (n=35), bei 15 Patienten lag keine dieser Nebendiagnosen vor

### 4.1.2 Eingriffscharakteristika

Alle operativen Eingriffe wurden in Vollnarkose durchgeführt. Diese erfolgte entweder als balancierte Anästhesie oder als totale intravenöse Anästhesie (TIVA). Außerdem wurde bei 39 Patienten eine zusätzliche rückenmarksnaher Regionalanästhesie mittels Periduralkatheter durchgeführt. Die Dauer der Operationen betrug zwischen 123 und 627 Minuten. Der perioperative Ressourceneinsatz umfasst den Zeitraum von der Narkoseeinleitung bis 2h postoperativ (Messzeitpunkt t1). Die Verlegung von der Intensivstation erfolgte im Mittel nach 1,85 Tagen. Tabelle 2 zeigt eine Übersicht der eingriffsspezifischen Daten.

**Tabelle 2: Eingriffscharakteristika (n = 40).**

Operationsdauer (min)	248 [188-340,5]
Intensivtage	1,85 ± 1,329
<b>Anästhesieverfahren</b>	
Balancierte Anästhesie	39 (97,5)
TIVA	1 (2,5)
<b>Regionalanästhesieverfahren</b>	
Periduralkatheter	39 (97,5)
Kein	1 (2,5)
<b>Perioperativer Ressourcen-Einsatz</b>	
Noradrenalin (µg)	2639 [1770,75-4783,25]
Vollelektrolytlösung (ml)	4700 [3700-6000]
Intraoperativer Blutverlust (ml)	625 [300-1437,5]

Die Daten sind als Median [1.Quartil-3.Quartil], als Mittelwert ± Standardabweichung und Häufigkeit (in Prozent) angegeben

## 4.2 Serumkonzentrationen der Sheddingparameter im Verlauf

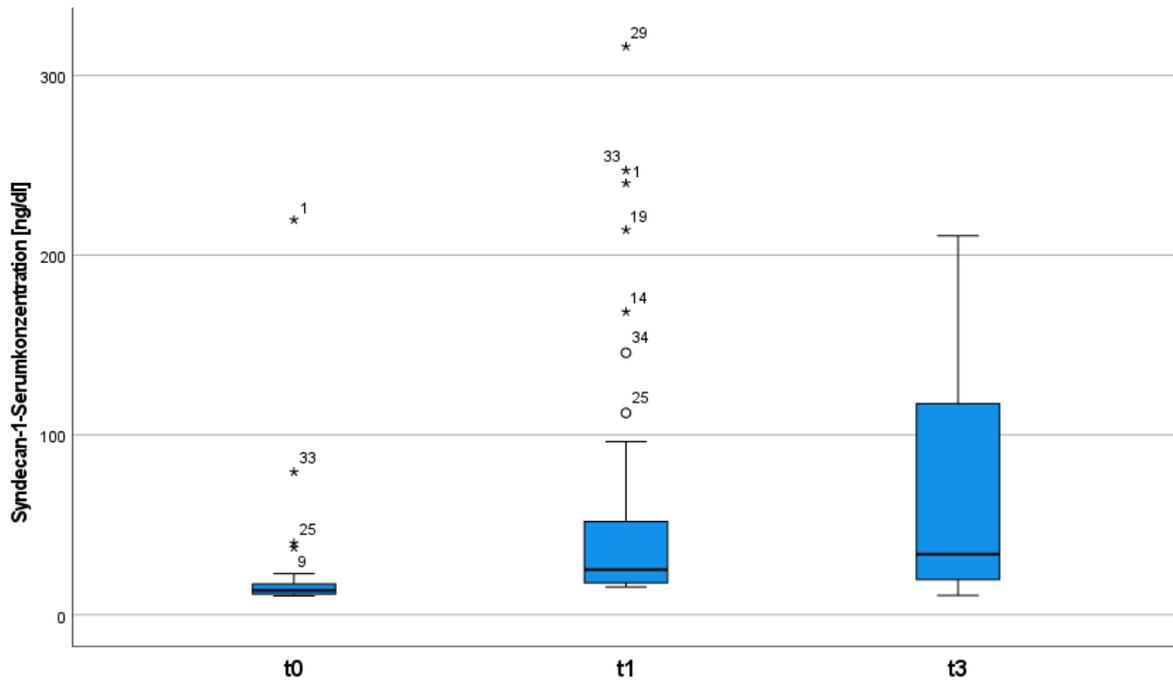
### 4.2.1 Syndecan-1-Serumkonzentration

Die nachfolgende Tabelle zeigt den Median, sowie das 1. und 3. Quartil der Syndecan-1-Serumkonzentration zu den Messzeitpunkten t0, t1 und t3. Diese wurden jeweils in ng/ml berechnet. Die grafische Darstellung erfolgte als Box-Plot-Diagramm. Die Länge der Whisker reicht bis zum 1,5-fachen des Interquartilabstands (1,5 x IQR).

**Tabelle 3: Syndecan-1-Serumkonzentration [ng/ml] im Verlauf.**

Messzeitpunkt der Bestimmung der Syndecan-1-Serumkonzentration	Median	1. Quartil	3.Quartil
t0 = präoperativ	13,57	11,56	17,29
t1 = 2h postoperativ	25,1	17,69	52,07
t3 = 1. postoperativer Tag	33,66	19,48	119,01

## Ergebnisse



**Abbildung 3: Verlauf der Syndecan-1-Serumkonzentration.**

Der Friedman-Test zeigt, dass ein signifikanter Unterschied ( $p < 0,001$ ) der Syndecan-1-Serumkonzentration zu den Messzeitpunkten t0, t1 und t3 besteht. Der anschließend durchgeführte Post-Hoc-Test zeigte jeweils einen signifikanten Unterschied zwischen t0 und t1 ( $p < 0,001$ ), sowie t0 und t3 ( $p < 0,001$ ). Kein signifikanter Unterschied lässt sich zwischen t1 und t3 ( $p = 1,000$ ) nachweisen. Auch der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test erbrachte diese Ergebnisse. Somit lässt sich ein signifikanter Anstieg der Syndecan-1-Serumkonzentration zwischen prä- und postoperativ nachweisen.

**Tabelle 4: Paarweise Vergleiche Syndecan-1-Serumkonzentration zu t0, t1 und t3.**

Messzeitpunkt	Teststatistik	Std.-Fehler	Standardteststatistik	Signifikanz	Angepasste Signifikanz*
<b>t0 – t3</b>	-1,325	0,224	-5,926	<0,001	<0,001
<b>t0 – t1</b>	-1,525	0,224	-6,820	<0,001	<0,001
<b>t3 – t1</b>	0,200	0,224	0,894	0,371	1,000

\*Bei der angepassten Signifikanz handelt es sich um die Bonferroni-Korrektur für multiples Testen

### 4.2.2 Heparansulfat-Serumkonzentration

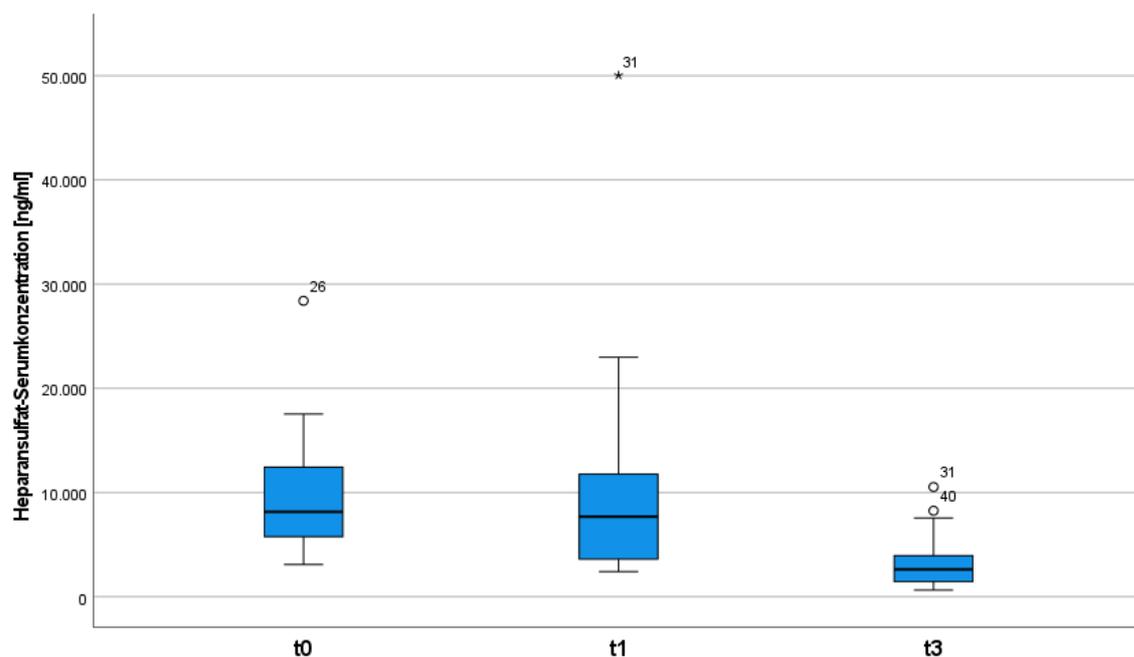
Die nachfolgende Tabelle zeigt den Median, sowie das 1. und 3. Quartil der Heparansulfat-Serumkonzentration zu den Messzeitpunkten t0, t1 und t3. Diese wurden jeweils in ng/ml berechnet. Die grafische Darstellung erfolgte als Box-Plot-

## Ergebnisse

Diagramm. Die Länge der Whisker reicht bis zum 1,5-fachen des Interquartilabstands ( $1,5 \times \text{IQR}$ ).

**Tabelle 5: Heparansulfat-Serumkonzentration [ng/ml] im Verlauf.**

Messzeitpunkt der Bestimmung der Heparansulfat-Serumkonzentration	Median	1.Quartil	3. Quartil
t0 = präoperativ	8164,50	5770,31	12601,85
t1 = 2h postoperativ	7689,18	3599,51	12022,79
t3 = 1. postoperativer Tag	2622,32	1442,40	3977,49



**Abbildung 4: Verlauf der Heparansulfat-Serumkonzentration.**

Der Friedman-Test zeigt, dass ein signifikanter Unterschied ( $p < 0,001$ ) der Heparansulfat-Serumkonzentration zu den Messzeitpunkten t0, t1 und t3 besteht. Der anschließend durchgeführte Post-Hoc-Test zeigte jeweils einen signifikanten Unterschied zwischen t0 und t3 ( $p < 0,001$ ), sowie t1 und t3 ( $p < 0,001$ ). Kein signifikanter Unterschied lässt sich zwischen t0 und t1 ( $p = 1,000$ ) nachweisen. Auch der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test erbrachte diese Ergebnisse. Somit lässt sich ein signifikanter Abfall der Heparansulfat-Serumkonzentration zwischen präoperativ bis zum ersten postoperativen Tag nachweisen.

**Tabelle 6: Paarweise Vergleich Heparansulfat-Serumkonzentration zu t0, t1 und t3.**

Messzeitpunkt	Teststatistik	Std.-Fehler	Standardteststatistik	Signifikanz	Angepasste Signifikanz*
<b>t0 – t3</b>	1,375	0,224	6,149	<0,001	<0,001
<b>t0 – t1</b>	0,125	0,224	0,559	0,576	1,000
<b>t3 – t1</b>	1,250	0,224	5,590	<0,001	<0,001

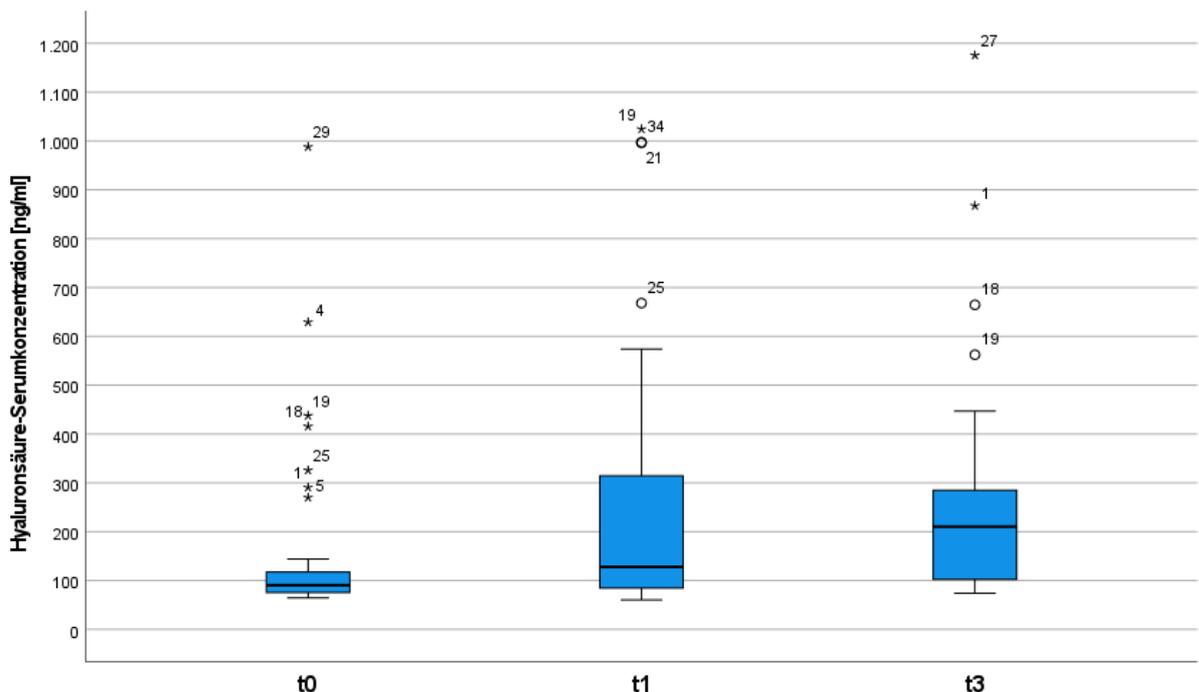
Bei der angepassten Signifikanz handelt es sich um die Bonferroni-Korrektur für multiples Testen

### 4.2.3 Hyaluronsäure-Serumkonzentration

Die nachfolgende Tabelle zeigt den Median, sowie das 1. und 3. Quartil der Hyaluronsäure-Serumkonzentration zu den Messzeitpunkten t0, t1 und t3. Diese wurden jeweils in ng/ml berechnet. Die grafische Darstellung erfolgte als Box-Plot-Diagramm. Die Länge der Whisker reicht bis zum 1,5-fachen des Interquartilabstands (1,5 x IQR).

**Tabelle 7: Hyaluronsäure-Serumkonzentration [ng/ml] im Verlauf.**

Messzeitpunkt der Bestimmung der Hyaluronsäure-Serumkonzentration	Median	1. Quartil	3. Quartil
t0 = präoperativ	90,645	75,50	117,90
t1 = 2h postoperativ	128,16	82,81	348,27
t3 = 1. postoperativer Tag	210,49	101,81	298,54



**Abbildung 5: Verlauf der Hyaluronsäure-Serumkonzentration.**

## Ergebnisse

Der Friedman-Test zeigt, dass ein signifikanter Unterschied ( $p < 0,001$ ) der Hyaluronsäure-Serumkonzentration zu den Messzeitpunkten t0, t1 und t3 besteht. Der anschließend durchgeführte Post-Hoc-Test zeigte jeweils einen signifikanten Unterschied zwischen t0 und t3 ( $p < 0,001$ ), zwischen t1 und t3 ( $p < 0,001$ ), sowie zwischen t1 und t3 ( $p = 0,004$ ). Auch der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test (Mann-Whitney-U-Test) erbrachte diese Ergebnisse. Somit lässt sich ein signifikanter Anstieg der Hyaluronsäure-Serumkonzentration im zeitlichen Verlauf nachweisen.

**Tabelle 8: Paarweise Vergleich Hyaluronsäure-Serumkonzentration zu t0, t1 und t3.**

Messzeitpunkt	Teststatistik	Std.-Fehler	Standardteststatistik	Signifikanz	Angepasste Signifikanz*
<b>t0 – t3</b>	-1,450	0,224	-6,485	<0,001	<0,001
<b>t0 – t1</b>	-0,725	0,224	-3,242	0,001	0,004
<b>t3 – t1</b>	-0,725	0,224	-3,242	0,001	0,004

\*Bei der angepassten Signifikanz handelt es sich um die Bonferroni-Korrektur für multiples Testen

## 4.3 Ressourceneinsatz zur Aufrechterhaltung der Makrozirkulation

### 4.3.1 Noradrenalinbedarf und Sheddingparameter

Die nachfolgende Tabelle zeigt die deskriptive Statistik zum perioperativen Noradrenalinbedarf. Die Summe des Noradrenalinbedarfs zum Messzeitpunkt t1 entspricht dabei der Menge an Noradrenalin, welche bis 2 Stunden postoperativ verabreicht wurde. Die Summe des Noradrenalinbedarfs zum Messzeitpunkt t3 entspricht der gesamten Menge Noradrenalin bis zum Morgen des ersten postoperativen Tages.

**Tabelle 9: Perioperativer Noradrenalinbedarf.**

	Summe Noradrenalin [ $\mu\text{g}$ ]	
	t1	t3
Mittelwert	3840,06	6483,68
Median	2639,00	3524,50
Minimum	357,0	357
Maximum	20642,0	45176

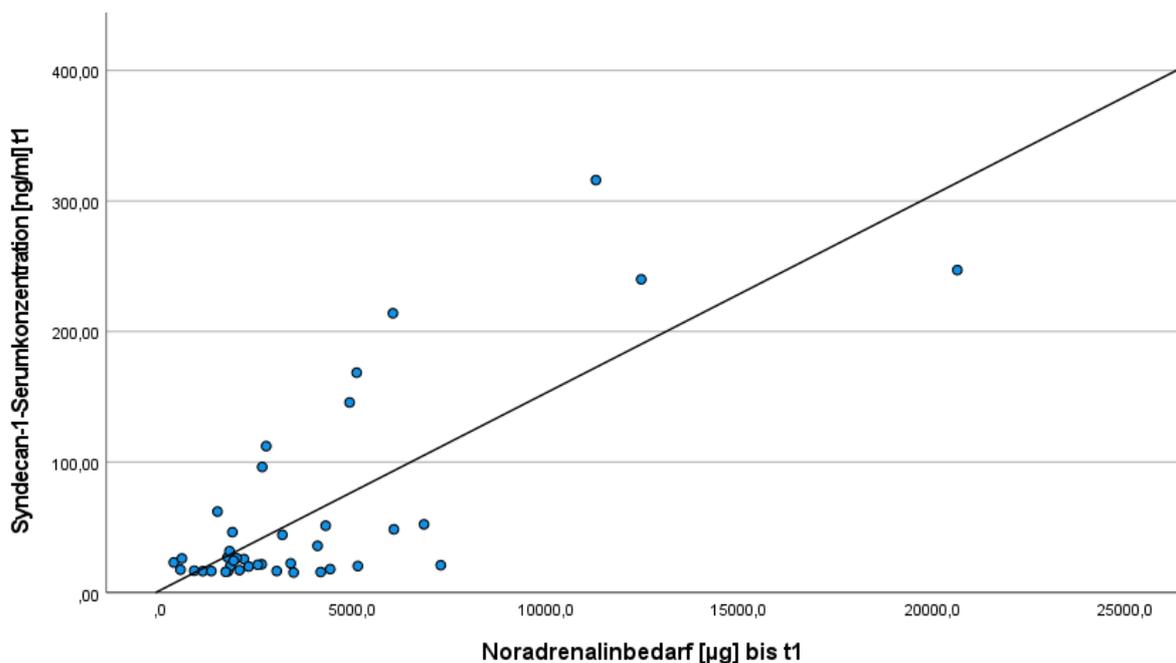
Zur Prüfung eines Zusammenhangs zwischen den Serumkonzentrationen der Sheddingparameter zu den Messzeitpunkten t1 und t3 und dem Noradrenalinbedarf wurde jeweils die Spearman-Korrelation berechnet.

### Syndecan-1

Die Auswertung ergab, dass sich zwischen der Syndecan-1-Serumkonzentration zu t1 und dem Noradrenalinbedarf bis t1 eine moderate Korrelation (Spearman's  $\rho = 0,477$ ;  $p = 0,002$ ) zeigt. Die Syndecan-1-Serumkonzentration zu t3 und der Noradrenalinbedarf bis t3 korrelierten ebenfalls moderat miteinander (Spearman's  $\rho = 0,378$ ;  $p = 0,016$ ). Eine starke Korrelation konnte zwischen der Syndecan-1-Serumkonzentration zu t1 und dem Noradrenalinbedarf bis t3 aufgezeigt werden (Spearman's  $\rho = 0,510$ ;  $p < 0,001$ ). Keine Korrelation konnte zwischen der Syndecan-1-Serumkonzentration zu t3 und dem Noradrenalinbedarf bis t1 aufgezeigt werden (Spearman's  $\rho = 0,302$ ;  $p = 0,058$ ).

Mit diesen Ergebnissen lässt sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem perioperativen Noradrenalinbedarf und dem Anstieg der Syndecan-1-Serumkonzentration nachweisen.

Die folgenden Diagramme zeigen den Zusammenhang zwischen der Syndecan-1-Serumkonzentration und dem perioperativen Noradrenalinbedarf.



**Abbildung 6: Syndecan-1-Serumkonzentration t1 und Noradrenalinbedarf bis t1.**

## Ergebnisse

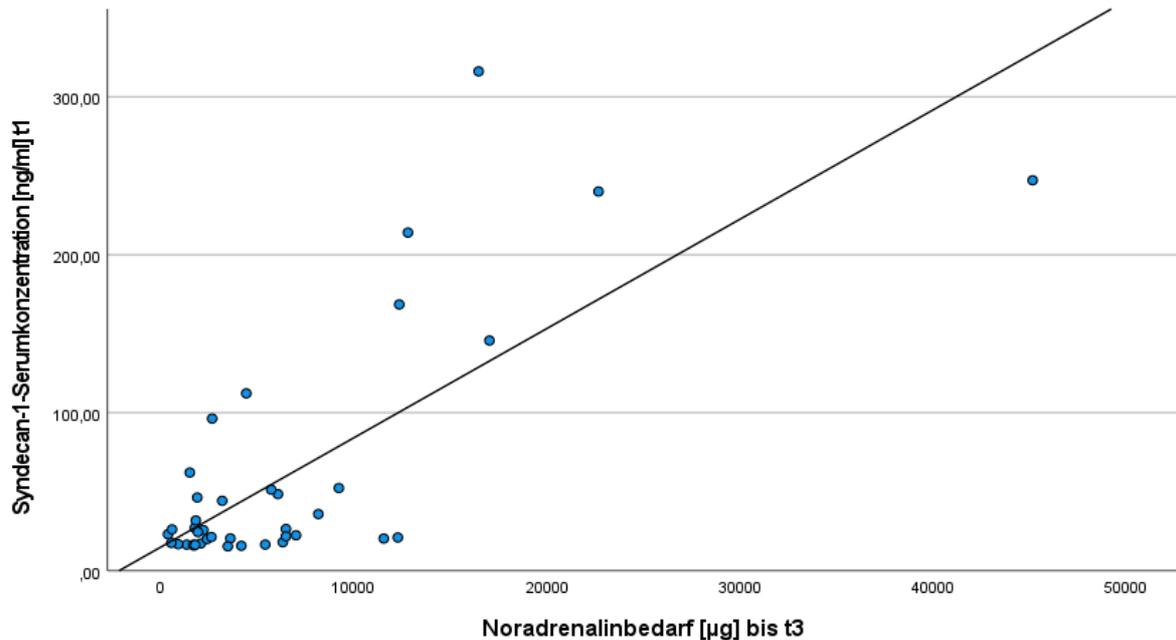


Abbildung 7: Syndecan-1-Serumkonzentration bei t1 und Noradrenalinbedarf bis t3.

### Heparansulfat

Zwischen der Heparansulfat-Serumkonzentration und dem perioperativen Noradrenalinbedarf konnte zu den verschiedenen Messzeitpunkten jeweils kein statistischer Zusammenhang aufgezeigt werden.

### Hyaluronsäure

Die Auswertung erbrachte, dass die Hyaluronsäure-Serumkonzentration zu t1 und der Noradrenalinbedarf bis t1 moderat miteinander korrelieren (Spearman's  $\rho = 0,352$ ;  $p = 0,026$ ). Die Hyaluronsäure-Serumkonzentration zu t3 und der Noradrenalinbedarf bis t3 korrelierten ebenfalls moderat miteinander (Spearman's  $\rho = 0,418$ ;  $p = 0,007$ ). Zwischen der Hyaluronsäure-Serumkonzentration zu t1 und dem Noradrenalinbedarf bis t3 konnte eine moderate Korrelation aufgezeigt werden (Spearman's  $\rho = 0,471$ ;  $p = 0,002$ ). Keine Korrelation konnte zwischen der Hyaluronsäure-Serumkonzentration zu t3 und dem Noradrenalinbedarf bis t1 aufgezeigt werden (Spearman's  $\rho = 0,262$ ;  $p = 0,103$ ).

Mit diesen Ergebnissen lässt sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem perioperativen Noradrenalinbedarf und dem Anstieg der Hyaluronsäure-Serumkonzentration nachweisen.

### 4.3.2 Volumenbedarf und Sheddingparameter

In den folgenden Abschnitten wird der Zusammenhang zwischen der Serumkonzentration der Sheddingparameter und dem perioperativen Volumenbedarf dargestellt. Der Volumenbedarf entspricht der Summe an verabreichter kristalloider Lösung (Vollelektrolytlösung). Der Volumenbedarf zum Messzeitpunkt t1 entspricht der kristalloiden Lösung, welche bis 2 Stunden postoperativ verabreicht wurde. Der Volumenbedarf bis zum Messzeitpunkt t3 entspricht der gesamten Menge an verabreichter kristalloider Lösung bis zum Morgen des ersten postoperativen Tages. Die nachfolgende Tabelle zeigt die deskriptive Statistik zum perioperativen Volumenbedarf.

**Tabelle 10: Perioperativer Volumenbedarf.**

	Volumenbedarf [ml]	
	t1	t3
Mittelwert	4859,25	7263,50
Median	4700,00	7000,00
Minimum	1700	4100
Maximum	9700	13700

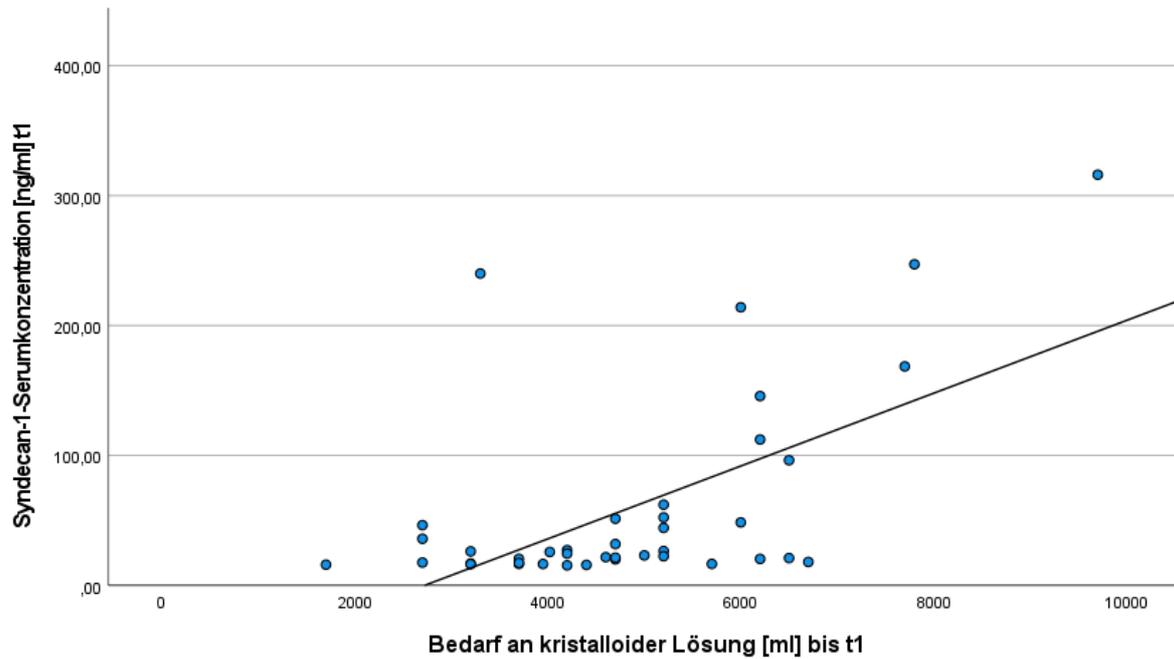
Zur Prüfung eines Zusammenhangs zwischen den Serumkonzentrationen der Sheddingparameter zu den Messzeitpunkten t1 und t3 und dem Volumenbedarf wurde jeweils die Spearman-Korrelation berechnet.

#### *Syndecan-1*

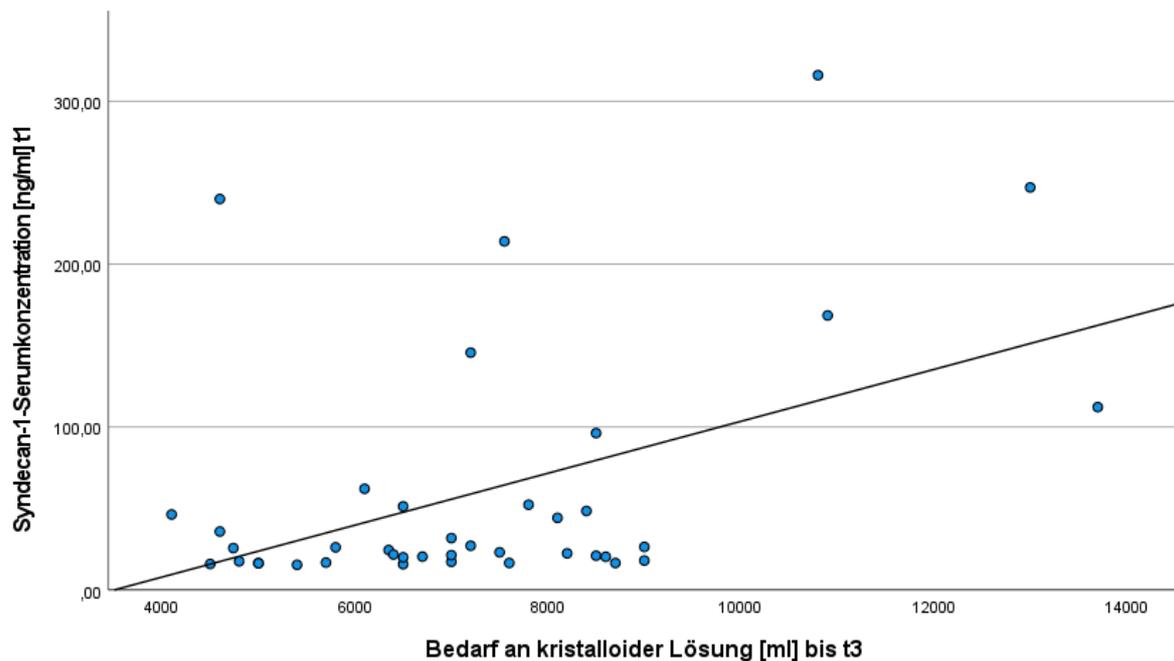
Die Ergebnisse zeigten, dass die Syndecan-1-Serumkonzentration bei t1 und der Bedarf an kristalloider Lösung bis t1 moderat miteinander korrelieren (Spearman's  $\rho = 0,485$ ;  $p = 0,002$ ). Es zeigte sich kein Zusammenhang zwischen der Syndecan-1-Serumkonzentration zu t3 und dem Bedarf an kristalloider Lösung bis t3 (Spearman's  $\rho = 0,205$ ;  $p = 0,206$ ). Es zeigte sich ein moderater Zusammenhang zwischen der Syndecan-1-Serumkonzentration zu t1 und dem Bedarf an kristalloider Lösung bis t3 (Spearman's  $\rho = 0,339$ ;  $p = 0,032$ ). Es zeigte sich ein moderater Zusammenhang zwischen der Syndecan-1-Serumkonzentration zu t3 und dem Bedarf an kristalloider Lösung bis t1 (Spearman's  $\rho = 0,329$ ;  $p = 0,038$ ).

Somit lässt sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem perioperativen Volumenbedarf und dem Anstieg der Syndecan-1-Serumkonzentration nachweisen. Die folgenden Diagramme verdeutlichen diesen Zusammenhang.

## Ergebnisse



**Abbildung 8: Syndecan-1-Serumkonzentration  $t_1$  und Volumenbedarf bis  $t_1$ .**



**Abbildung 9: Syndecan-1-Serumkonzentration  $t_1$  und Volumenbedarf bis  $t_3$ .**

### Heparansulfat

Zwischen der Heparansulfat-Serumkonzentration und dem perioperativen Volumenbedarf konnte zu den verschiedenen Messzeitpunkten jeweils kein statistischer Zusammenhang aufgezeigt werden.

### *Hyaluronsäure*

Die statistische Auswertung zeigte, dass die Hyaluronsäure-Serumkonzentration bei t1 und der Bedarf an kristalloider Lösung bis t1 moderat miteinander korrelieren (Spearman's  $\rho = 0,436$ ;  $p = 0,005$ ). Es zeigte sich kein Zusammenhang zwischen der Hyaluronsäure-Serumkonzentration zu t3 und dem Bedarf an kristalloider Lösung bis t3 (Spearman's  $\rho = 0,265$ ;  $p = 0,099$ ). Es zeigte sich eine moderate Korrelation zwischen der Hyaluronsäure-Serumkonzentration zu t1 und dem Bedarf an kristalloider Lösung bis t3 (Spearman's  $\rho = 0,382$ ;  $p = 0,015$ ). Es zeigte sich eine moderate Korrelation zwischen der Hyaluronsäure-Serumkonzentration zu t3 und dem Bedarf an kristalloider Lösung bis t1 (Spearman's  $\rho = 0,448$ ;  $p = 0,004$ ).

Anhand dieser Ergebnisse lässt sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem perioperativen Volumenbedarf und dem Anstieg der Hyaluronsäure-Serumkonzentration nachweisen.

## **4.4 Dissoziation von Makro- und Mikrozirkulation und Sheddingparameter**

### **4.4.1 Laktatkonzentration und Sheddingparameter**

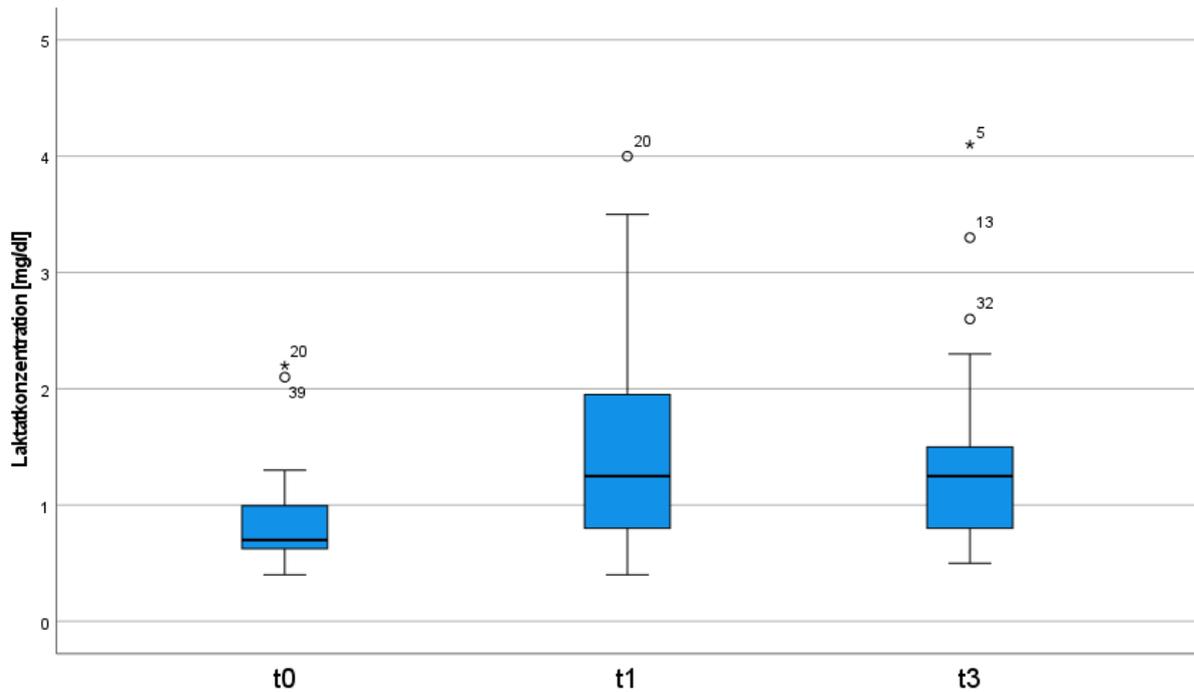
Im folgenden Abschnitt wird zunächst der Verlauf der perioperativ gemessenen Laktatkonzentration dargestellt. Anschließend erfolgt die Darstellung der Zusammenhänge zwischen der Laktatkonzentration und den Sheddingparametern.

Die deskriptive Statistik zum Verlauf der arteriellen Laktatkonzentration wird nachfolgend als Tabelle mit Präsentation der Lagemaße und anschließend als grafische Darstellung als Box-Plot-Diagramm gezeigt. Die Länge der Whisker reicht bis zum 1,5-fachen des Interquartilabstands ( $1,5 \times \text{IQR}$ ).

**Tabelle 11: Arterielle Laktatkonzentration.**

<b>Messzeitpunkt</b>	<b>Mittelwert</b>	<b>Median</b>	<b>1. Quartil</b>	<b>3.Quartil</b>
t0 = präoperativ	0,853	0,7	0,613	0,998
t1 = 2h postoperativ	1,706	1,25	0,8	2,025
t3 = 1. postoperativer Tag	1,493	1,25	0,8	1,5

## Ergebnisse



**Abbildung 10: Arterielle Laktatkonzentration im Verlauf.**

### *Syndecan-1*

Es zeigte sich, dass die Syndecan-1-Serumkonzentration zu t1 und die arterielle Laktatkonzentration zu t1 moderat miteinander korrelieren (Spearman's  $\rho = 0,492$ ;  $p = 0,001$ ). Die Syndecan-1-Serumkonzentration zu t3 und die arterielle Laktatkonzentration zu t3 korrelierten stark miteinander (Spearman's  $\rho = 0,513$ ;  $p < 0,001$ ). Eine moderate Korrelation konnte zwischen der Syndecan-1-Serumkonzentration zu t3 und der arteriellen Laktatkonzentration zu t1 aufgezeigt werden (Spearman's  $\rho = 0,470$ ;  $p = 0,002$ ). Keine Korrelation konnte zwischen der Syndecan-1-Serumkonzentration zu t1 und der arteriellen Laktatkonzentration zu t3 aufgezeigt werden (Spearman's  $\rho = 0,311$ ;  $p = 0,051$ ).

Diese Ergebnisse zeigen, dass zwischen arterieller Laktatkonzentration und dem Anstieg von Syndecan-1-Serumkonzentration ein signifikanter Zusammenhang besteht.

### *Heparansulfat*

Zwischen der Heparansulfat-Serumkonzentration und der arteriellen Laktatkonzentration zeigte sich zu den unterschiedlichen Messzeitpunkten jeweils kein statistischer Zusammenhang.

### *Hyaluronsäure*

Die Hyaluronsäure-Serumkonzentration zu t1 und die arterielle Laktatkonzentration zu t1 korrelierten nicht miteinander (Spearman's  $\rho = 0,262$ ;  $p = 0,102$ ). Die Hyaluronsäure-Serumkonzentration zu t3 und die arterielle Laktatkonzentration zu t3 korrelierten moderat miteinander (Spearman's  $\rho = 0,332$ ;  $p = 0,036$ ). Keine Korrelation konnte zwischen der Hyaluronsäure-Serumkonzentration zu t3 und der arteriellen Laktatkonzentration zu t1 aufgezeigt werden (Spearman's  $\rho = 0,0270$ ;  $p = 0,092$ ). Keine Korrelation konnte zwischen der Hyaluronsäure-Serumkonzentration zu t1 und der arteriellen Laktatkonzentration zu t3 aufgezeigt werden (Spearman's  $\rho = 0,253$ ;  $p = 0,116$ ).

#### **4.4.2 Capillary Refill Time und Sheddingparameter**

Für den Messzeitpunkt t1 konnte eine moderate Korrelation (Spearman's  $\rho = 0,409$ ;  $p = 0,09$ ) zwischen der Länge der CRT und der Syndecan-1-Serumkonzentration aufgezeigt werden. Für den Messzeitpunkt t3 ließ sich zwischen diesen beiden Variablen kein statistischer Zusammenhang nachweisen (Spearman's  $\rho = 0,306$ ;  $p = 0,055$ ). Bezüglich der übrigen Sheddingparameter (Heparansulfat und Hyaluronsäure) zeigte sich jeweils kein statistischer Zusammenhang.

#### **4.4.3 Mottling-Score und Sheddingparameter**

In der Korrelations-Analyse zeigte sich bezüglich eines Zusammenhangs zwischen der Höhe des Mottling-Scores und den Sheddingparametern (Syndecan-1, Heparansulfat und Hyaluronsäure) kein statistischer Zusammenhang an den postoperativen Messzeitpunkten t1 und t3.

#### **4.4.4 Decoupling und Sheddingparameter**

Um zu überprüfen, ob Patienten, welche kein Decoupling aufzeigen, postoperativ einen weniger stark ausgeprägten Anstieg der Glykokalyx als Zeichen einer geringeren Glykokalyxschädigung aufweisen, erfolgte die Einteilung der Patienten zunächst in die beiden Gruppen „Makrohämodynamisch stabile Patienten“ (Gruppe 1) und „Makrohämodynamisch instabile Patienten“ (Gruppe 2). Die folgende Tabelle gibt einen Überblick zu den Häufigkeiten in den jeweiligen Gruppen.

**Tabelle 12: Gruppeneinteilung: Makrohämodynamisch stabile Patienten (Gruppe 1) und makrohämodynamisch instabile Patienten (Gruppe 2).**

	t1		t3	
	Häufigkeit	Prozent	Häufigkeit	Prozent
<b>n</b>	40		39	
<b>Gruppe 1</b>	26	65	30	76,9
<b>Gruppe 2</b>	14	35	9	23,1

Anschließend erfolgte eine weitere Unterteilung der Gruppe 1 bezüglich des Vorliegens von Zeichen einer Mikrozirkulationsstörung. So ergaben sich für den Messzeitpunkt t1 und t3 jeweils die Gruppen „Makrohämodynamisch stabil ohne Zeichen eines Decouplings“ (Gruppe 1.1.) und „Makrohämodynamisch stabil mit Zeichen eines Decouplings“ (Gruppe 1.2.). Die folgende Tabelle zeigt eine Übersicht zu den Gruppen.

**Tabelle 13: Decoupling – Gruppen.**

	t1		t3	
	Gruppe 1.1.	Gruppe 1.2.	Gruppe 1.1.	Gruppe 1.2.
<b>n</b>	14	12	25	6

Im Anschluss erfolgte die Untersuchung eines Zusammenhangs zwischen der Höhe der Sheddingparameter-Serumkonzentrationen und den Gruppen. Hierfür wurde der Wilcoxon-Rangsummen-Test (Mann-Whitney-U-Test) verwendet.

In der statistischen Analyse zeigte sich, dass postoperativ sowohl zum Messzeitpunkt t1 als auch zum Messzeitpunkt t3 jeweils höhere Syndecan-1-Serumkonzentrationen in der Gruppe mit Hinweis auf ein Decoupling vorlagen, wie die unten aufgeführte Tabelle verdeutlicht. Allerdings waren diese Ergebnisse nach Durchführung des Mann-Whitney-U-Test nicht signifikant (t1:  $p = 0,123$ ; t3:  $p = 0,317$ ).

Für die Heparansulfat- und Hyaluronsäure-Serumkonzentration ergab sich ebenfalls kein statistischer Zusammenhang.

**Tabelle 14: Decoupling – Syndecan-1-Serumkonzentration [ng/ml].**

	t1		t3	
	Gruppe 1.1.	Gruppe 1.2.	Gruppe 1.1.	Gruppe 1.2.
<b>n</b>	14	12	25	6
<b>Mittelwert</b>	27,34	30,82	42,16	80,44
<b>Median</b>	17,64	25,94	24,76	38,28
<b>Minimum</b>	15,42	15,78	11,53	13,15
<b>Maximum</b>	96,30	52,32	165,32	208,19
<b>1. Quartil</b>	16,44	18,27	16,56	17,86
<b>3. Quartil</b>	24,11	45,81	50,25	176,03

#### 4.4.5 pCO<sub>2</sub>-Gap und Outcome

##### 4.4.5.1 pCO<sub>2</sub>-Gap und SOFA-Score

Es erfolgte die Überprüfung eines Zusammenhangs zwischen dem pCO<sub>2</sub>-Gap zu den Messzeitpunkten t1 und t3 und dem SOFA-Score postoperativ und am ersten postoperativen Tag. Mit Hilfe der Spearman-Korrelation konnte aufgezeigt werden, dass weder ein statistischer Zusammenhang zwischen dem pCO<sub>2</sub>-Gap zu t1 und dem SOFA-Score postoperativ oder am ersten postoperativen Tag ( $p = 0,198$ ;  $p = 0,268$ ), noch zwischen dem pCO<sub>2</sub>-Gap zu t3 und dem SOFA-Score postoperativ oder am ersten postoperativen Tag ( $p = 0,862$ ;  $p = 0,179$ ) besteht.

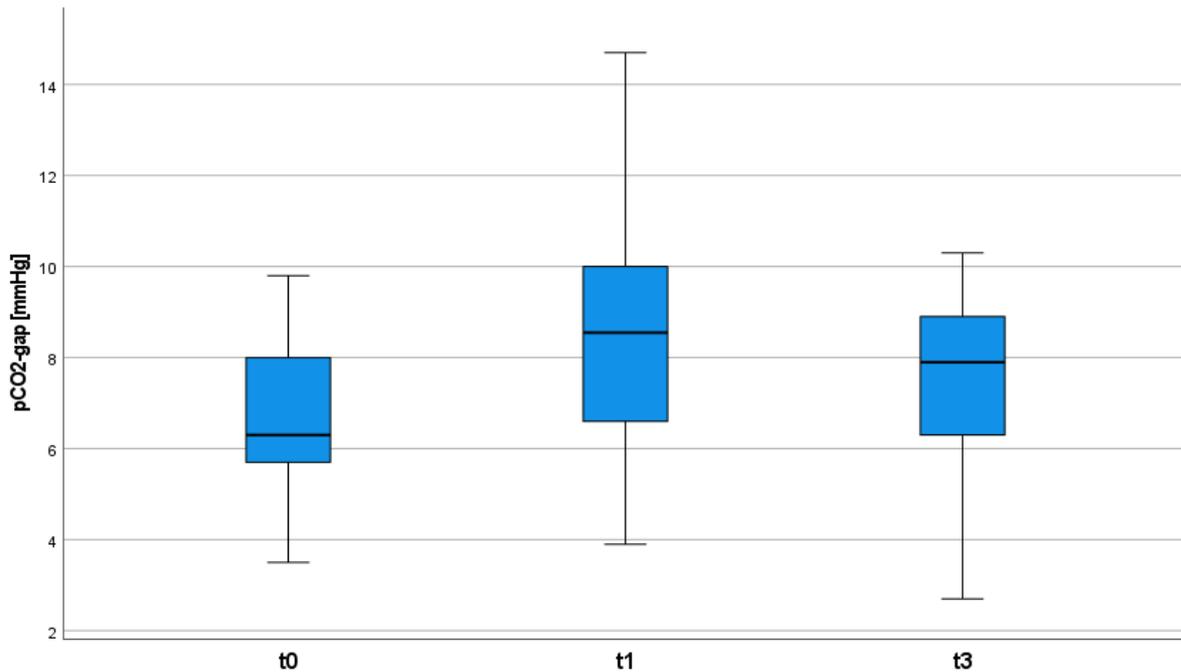
##### 4.4.5.2 pCO<sub>2</sub>-Gap und Liegedauer Intensivstation

Zur Prüfung eines Zusammenhangs zwischen der Höhe des pCO<sub>2</sub>-Gap zu t1 und der Liegedauer auf der Intensivstation wurde die Spearman-Korrelation berechnet. Diese zeigte, dass keine Korrelation besteht ( $p = 0,092$ ). Ebenfalls konnte keine Korrelation zwischen der Höhe des pCO<sub>2</sub>-Gaps zu t3 und der Liegedauer auf der Intensivstation nachgewiesen werden ( $p = 0,292$ ).

#### 4.5 pCO<sub>2</sub>-Gap und Sheddingparameter

Die nachfolgende Abbildung zeigt den Median des pCO<sub>2</sub>-Gaps im Verlauf zu den Messzeitpunkten t0, t1 und t3. Die Länge der Whisker reicht bis zum 1,5-fachen des Interquartilabstands (1,5 x IQR).

## Ergebnisse



**Abbildung 11: pCO<sub>2</sub>-Gap im Verlauf.**

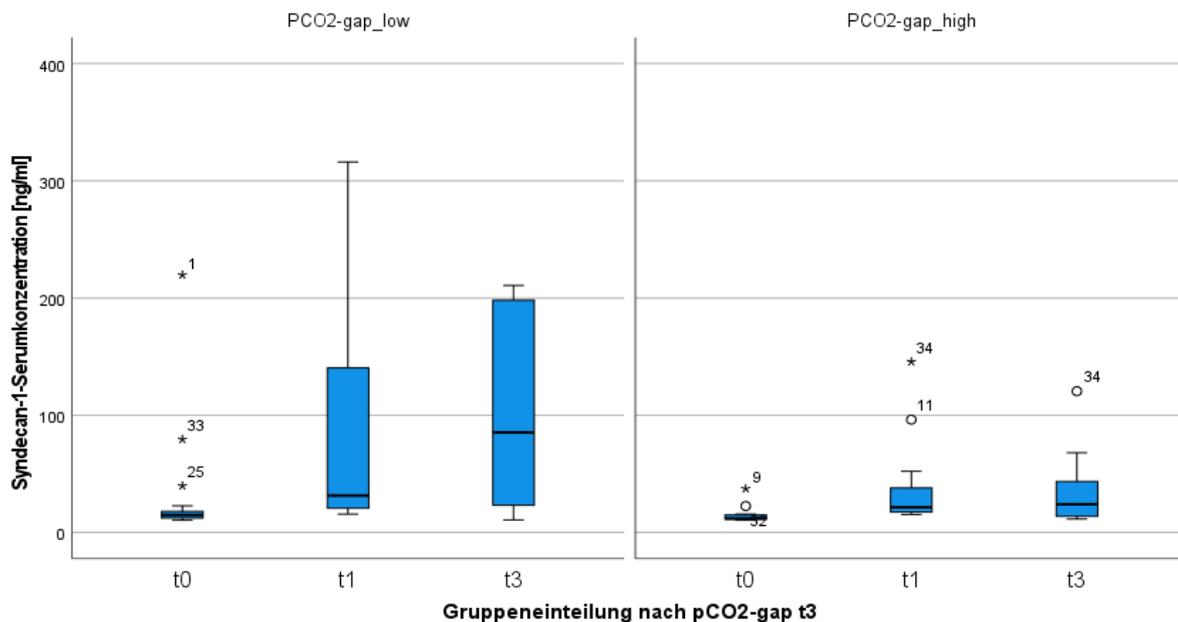
Die explorative Datenanalyse zeigt, dass die Stichprobenwerte für den pCO<sub>2</sub>-Gap normalverteilt sind (Kolmogorov-Smirnov-Test und Shapiro-Wilk-Test). Da es sich um eine abhängige Stichprobe handelt wurde für den Mittelwertvergleich die einfaktorielle Varianzanalyse (ANOVA) mit Messwiederholung (parametrischer Test) verwendet. Da eine Verletzung der Voraussetzung der Sphärizität vorlag, wurde eine Huynh-Feldt-Korrektur der Freiheitsgrade vorgenommen. Die ANOVA zeigt, dass sich mindestens zwei Gruppen statistisch signifikant voneinander unterscheiden  $F(1.79, 66.04) = 10.47, p < 0,001$ . Nach Prüfung der Effektstärke nach Cohen zeigt sich ein starker Effekt ( $r$ -Wert = 0,52).

Im Bonferroni-korrigierten Post-Hoc-Test zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen t0 und t1 ( $p < 0,001$ ), sowie t0 und t3 ( $p = 0,022$ ). Kein signifikanter Unterschied konnte zwischen t1 und t3 ( $p = 0,079$ ) nachgewiesen werden.

Anschließend erfolgte mit der Spearman-Korrelation die Prüfung eines Zusammenhangs zwischen der Höhe des pCO<sub>2</sub>-Gap und den Serumkonzentrationen der Sheddingparameter (Syndecan-1, Heparansulfat und Hyaluronsäure) zu den verschiedenen Messzeitpunkten. Hier zeigte sich jeweils kein statistischer Zusammenhang.

Zur genaueren Analyse bezüglich eines statistischen Unterschieds erfolgte pro Messzeitpunkt die Einteilung nach Höhe des pCO<sub>2</sub>-Gap in die beiden Gruppen „pCO<sub>2</sub>-Gap high“ (pCO<sub>2</sub>-Gap  $\geq 8,1$  mmHg) und „pCO<sub>2</sub>-Gap low“ (pCO<sub>2</sub>-Gap  $\leq 8,0$  mmHg). Die nachfolgende Abbildung zeigt exemplarisch den Verlauf der Syndecan-1-Serumkonzentration nach pCO<sub>2</sub>-Gap-Gruppierung zu t3.

## Ergebnisse



**Abbildung 12: Verlauf der Syndecan-1-Serumkonzentration nach pCO<sub>2</sub>-Gap-Gruppierung t3.**

Anschließend wurde für die pCO<sub>2</sub>-Gap-Gruppen nach t3 ein gemischtes lineares Modell berechnet. Mit dem gemischten linearen Modell können die Effekte zwischen den Gruppen in einer Kombination mit weiteren Effekten verglichen und getestet werden.

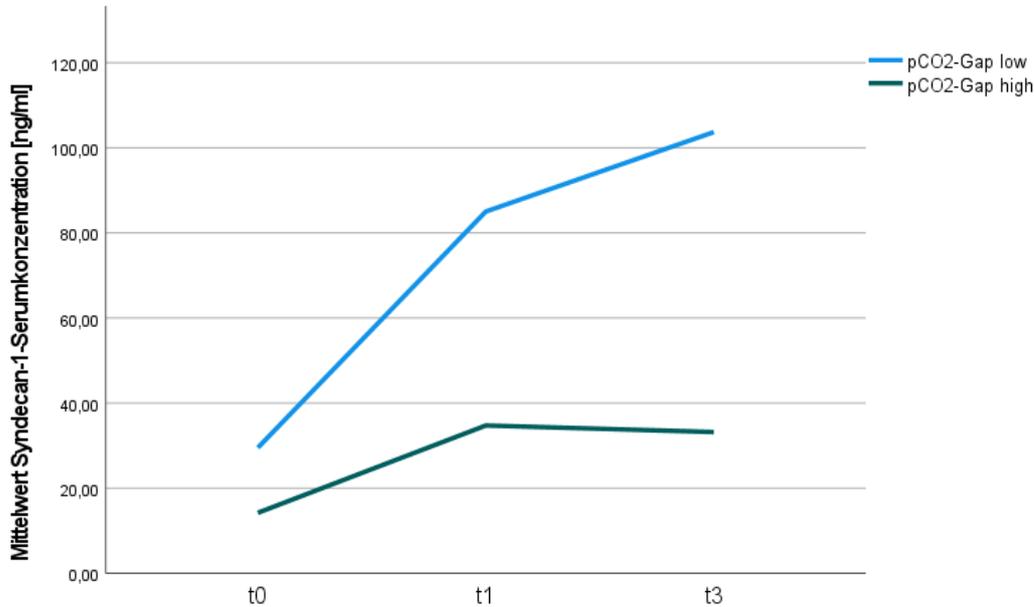
Hier wurde es genutzt um die Gruppen bezüglich der Syndecan-1-, Heparansulfat- und Hyaluronsäure-Serumkonzentration über die Messzeitpunkte t0, t1 und t3 zu vergleichen und zu testen. Die univariaten Tests basieren auf dem linear unabhängigen paarweisen Vergleich zwischen den geschätzten Randmitteln.

### *Syndecan-1*

Insgesamt zeigte sich, dass sich die Syndecan-1-Serumkonzentration zwischen den drei Zeitpunkten signifikant voneinander unterscheidet ( $p < 0,001$ ). Der paarweise Vergleich zwischen den Gruppen „pCO<sub>2</sub>-Gap low“ und „pCO<sub>2</sub>-Gap high“ zeigte, dass sich die Gruppen bezüglich der Syndecan-1-Serumkonzentration statistisch voneinander unterscheiden ( $p = 0,004$ ). Des Weiteren wurde ein paarweiser Vergleich zwischen den Gruppen „pCO<sub>2</sub>-Gap low“ und „pCO<sub>2</sub>-Gap high“ zu den einzelnen Messzeitpunkten t0, t1 und t3 durchgeführt. Für den Messzeitpunkt t0 konnte kein statistischer Unterschied zwischen den Gruppen nachgewiesen werden ( $p = 0,186$ ). Für den Messzeitpunkt t1 zeigte sich ein Unterschied zwischen den Gruppen ( $p = 0,033$ ) und für den Messzeitpunkt t3 ebenfalls ( $p < 0,001$ ). Außerdem konnte gezeigt werden, dass innerhalb der Gruppen im Verlauf Veränderungen der Syndecan-1-Serumkonzentration auftraten. So zeigt sich in der Gruppe „pCO<sub>2</sub>-Gap low“ jeweils ein

## Ergebnisse

signifikanter Unterschied zwischen den Messzeitpunkten t0 und t1 ( $p < 0,001$ ), sowie t0 und t3 ( $p < 0,001$ ) bezüglich der Syndecan-1-Serumkonzentration. Kein signifikanter Unterschied besteht zwischen t1 und t3 ( $p = 0,142$ ). In der Gruppe „pCO<sub>2</sub>-Gap high“ konnte zwischen den Messzeitpunkten t1 jeweils kein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden. Das nachfolgende Verlaufsdiagramm dient der Veranschaulichung dieser Ergebnisse.



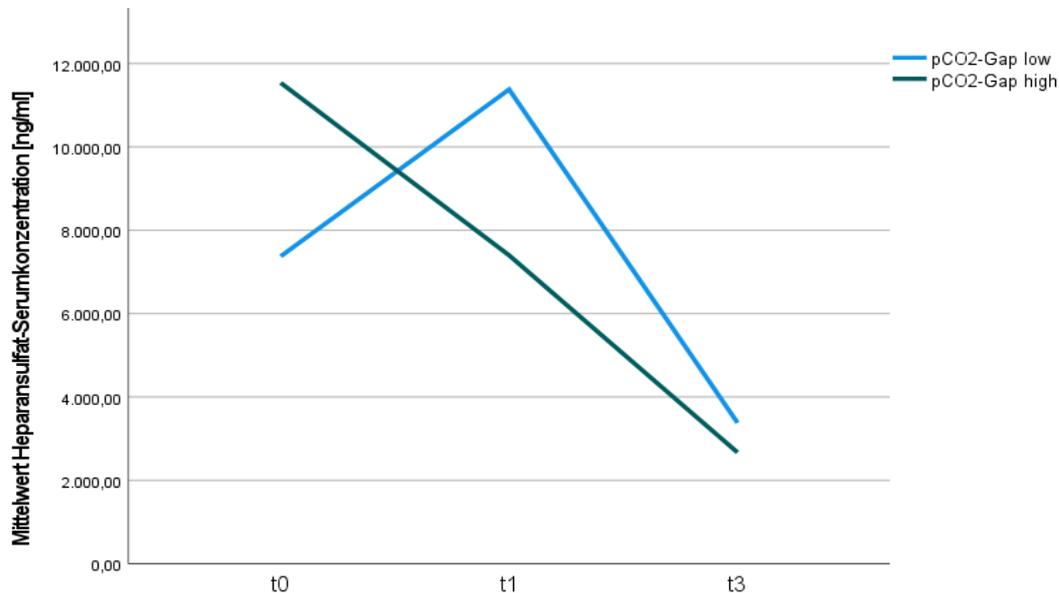
**Abbildung 13: Verlauf der Mittelwerte der Syndecan-1-Serumkonzentration nach pCO<sub>2</sub>-Gap Gruppen.**

### Heparansulfat

Insgesamt zeigte sich, dass sich die Heparansulfat-Serumkonzentration zwischen den drei Zeitpunkten signifikant voneinander unterscheidet ( $p < 0,001$ ). Der paarweise Vergleich zwischen den Gruppen „pCO<sub>2</sub>-Gap low“ und „pCO<sub>2</sub>-Gap high“ zeigte, dass sich die Gruppen bezüglich der Heparansulfat-Serumkonzentration statistisch nicht voneinander unterscheiden ( $p = 0,897$ ). Des Weiteren wurde ein paarweiser Vergleich zwischen den Gruppen „pCO<sub>2</sub>-Gap low“ und „pCO<sub>2</sub>-Gap high“ zu den einzelnen Messzeitpunkten t0, t1 und t3 durchgeführt. Für den Messzeitpunkt t0 konnte ein statistischer Unterschied zwischen den Gruppen nachgewiesen werden ( $p = 0,018$ ). Für den Messzeitpunkt t1 zeigte sich jeweils kein Unterschied zwischen den Gruppen ( $p = 0,140$ ) und für den Messzeitpunkt t3 ebenfalls nicht ( $p = 0,257$ ). Außerdem konnte gezeigt werden, dass innerhalb der Gruppen im Verlauf Veränderungen der Heparansulfat-Serumkonzentration auftraten. So zeigt sich in der Gruppe „pCO<sub>2</sub>-Gap low“ jeweils ein signifikanter Unterschied zwischen den Messzeitpunkten t0 und t1 ( $p = 0,019$ ), t1 und t3 ( $p < 0,001$ ) sowie t0 und t3 ( $p < 0,001$ ) bezüglich der Heparansulfat-Serumkonzentration. In der Gruppe „pCO<sub>2</sub>-Gap high“ konnte zwischen den Messzeitpunkten

## Ergebnisse

ebenfalls jeweils ein signifikanter Unterschied zwischen t0 und t1 ( $p = 0,015$ ), t1 und t3 ( $p = 0,008$ ), sowie t0 und t3 ( $p < 0,001$ ) nachgewiesen werden. Das nachfolgende Verlaufsdiagramm dient der Veranschaulichung dieser Ergebnisse.



**Abbildung 14: Verlauf Mittelwerte der Heparansulfat-Serumkonzentration nach pCO<sub>2</sub>-Gap Gruppen.**

### Hyaluronsäure

Insgesamt zeigte sich, dass sich die Hyaluronsäure-Serumkonzentration zwischen den drei Zeitpunkten nicht signifikant voneinander unterscheidet ( $p = 0,120$ ). Der paarweise Vergleich zwischen den Gruppen „pCO<sub>2</sub>-Gap low“ und „pCO<sub>2</sub>-Gap high“ zeigte, dass sich die Gruppen bezüglich der Hyaluronsäure-Serumkonzentration statistisch nicht voneinander unterscheiden ( $p = 0,158$ ). Des Weiteren wurde ein paarweiser Vergleich zwischen den Gruppen „pCO<sub>2</sub>-Gap low“ und „pCO<sub>2</sub>-Gap high“ zu den einzelnen Messzeitpunkten t0, t1 und t3 durchgeführt. Hier konnte jeweils kein Unterschied zwischen den Gruppen nachgewiesen werden ((t0 und t1 ( $p = 0,146$ ), t1 und t3 ( $p = 0,185$ ), t1 und t3 ( $p = 0,175$ )). Außerdem konnte gezeigt werden, dass innerhalb der Gruppen im Verlauf Veränderungen der Hyaluronsäure-Serumkonzentration auftraten. So zeigt sich in der Gruppe „pCO<sub>2</sub>-Gap low“ jeweils ein signifikanter Unterschied zwischen den Messzeitpunkten t0 und t1 ( $p = 0,022$ ) und t0 und t3 ( $p = 0,042$ ) bezüglich der Hyaluronsäure-Serumkonzentration. Zwischen den Messzeitpunkten t1 und t3 zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied ( $p = 0,134$ ).

## Ergebnisse

In der Gruppe pCO<sub>2</sub>-Gap high konnte zwischen den Messzeitpunkten jeweils kein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden ((t0 und t1 (p = 0,567), t1 und t3 (p = 0,938), t1 und t3 (p = 0,843)). Aufgrund der Streuung der Daten wurde hier zur Veranschaulichung der Ergebnisse ein Boxplot-Diagramm gewählt.

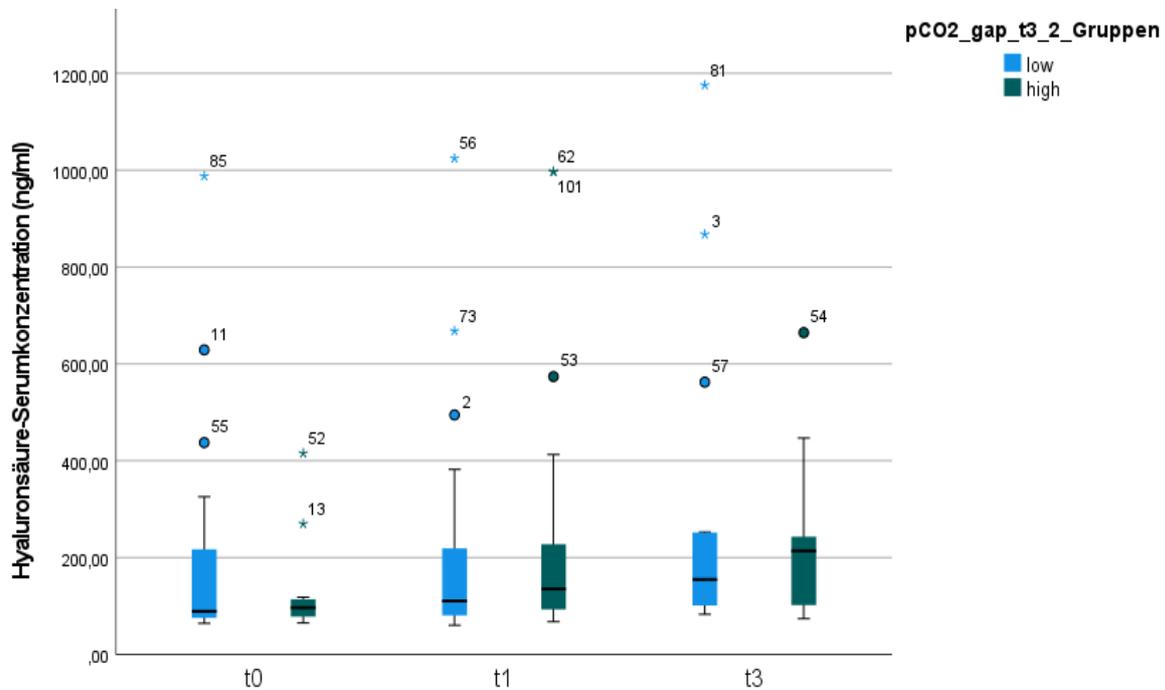


Abbildung 15: Verlauf der Hyaluronsäure-Serumkonzentration nach pCO<sub>2</sub>-Gap Gruppen.

## 4.6 Postoperativer Verlauf

### 4.6.1 SOFA-Score und Sheddingparameter

Zur Untersuchung eines Zusammenhangs zwischen der Punktzahl im SOFA-Score und der Höhe der Serumkonzentration der Sheddingparameter (Syndecan-1, Heparansulfat und Hyaluronsäure) erfolgte die Berechnung der Spearman-Korrelation. Zur genaueren Analyse wurden die Patienten im Folgenden nach dem postoperativen SOFA-Score zum Messzeitpunkt t1 und t3 in die beiden Gruppen „SOFA-Score low“ (Gruppe 1: SOFA-Score ≤ 4) und „SOFA-Score high“ (Gruppe 2: SOFA-Score ≥ 5) eingeteilt. Zur Prüfung ob in den beiden Gruppen Unterschiede bezüglich der Sheddingparameter-Serumkonzentration bestehen, wurde der Wilcoxon-Rangsummen-Test (Mann-Whitney-U-Test) durchgeführt.

Die folgende Tabelle zeigt die deskriptive Statistik zum SOFA-Score bei t1 und t3 und den Gruppen.

**Tabelle 15: SOFA-Score im Verlauf.**

Messzeitpunkt	t1	t3
<b>n</b>	40 (100)	40 (100)
<b>Mittelwert</b>	4,25 ± 2,9	2,98 ± 3,317
<b>Median</b>	4 [2-6]	2 [1-4,75]
<b>Minimum</b>	0	0
<b>Maximum</b>	13	15
<b>SOFA-Score ≤ 4 (Gruppe 1)</b>	25 (62,5)	30 (75)
<b>SOFA-Score ≥ 5 (Gruppe 2)</b>	15 (37,5)	10 (25)

Die Daten sind als Häufigkeit (in Prozent), als Mittelwert ± Standardabweichung und als Median [1. Quartil-3. Quartil] angegeben.

### Syndecan-1

Es zeigte sich, dass zwischen der Höhe des SOFA-Scores zu t3 und der postoperativen Syndecan-1-Serumkonzentration zu t1 eine starke Korrelation besteht (Spearman's  $\rho = 0,573$ ;  $p < 0,001$ ). Ebenso zeigt sich zwischen der Höhe des SOFA-Scores zu t3 und der postoperativen Syndecan-1-Serumkonzentration zu t3 eine starke Korrelation (Spearman's  $\rho = 0,522$ ;  $p < 0,001$ ). Zwischen der Höhe des SOFA-Scores zu t1 und der Syndecan-1-Serumkonzentration zu t1 oder t3 konnte jeweils kein statistischer Zusammenhang aufgezeigt werden.

Die Analyse bezüglich Unterschiede zwischen den beiden Gruppen „SOFA-Score low“ und „SOFA-Score high“ erfolgte zunächst für den Messzeitpunkt t1. Diese ergab, dass ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen bezüglich der Syndecan-1-Serumkonzentration zu t1 ( $p = 0,037$ ) besteht. Es liegt eine mittlere Effektstärke ( $r = 0,33$ ) vor. Ebenso konnte ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen bezüglich der Syndecan-1-Serumkonzentration zu t3 ( $p = 0,046$ ) aufgezeigt werden. Es liegt eine mittlere Effektstärke ( $r = 0,36$ ) vor.

In der Analyse für die Gruppen zum Messzeitpunkt t3 zeigte sich ebenfalls, dass ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen bezüglich der Syndecan-1-Serumkonzentration zu t1 ( $p < 0,001$ ) besteht. Es liegt eine starke Effektstärke ( $r = 0,5$ ) vor. Außerdem zeigte sich, dass ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen bezüglich der Syndecan-1-Serumkonzentration zu t3 ( $p = 0,004$ ) besteht. Es liegt eine mittlere Effektstärke ( $r = 0,46$ ) vor.

Die folgenden Diagramme veranschaulichen die Unterschiede zwischen den Gruppen für den Messzeitpunkt t3.

Ergebnisse

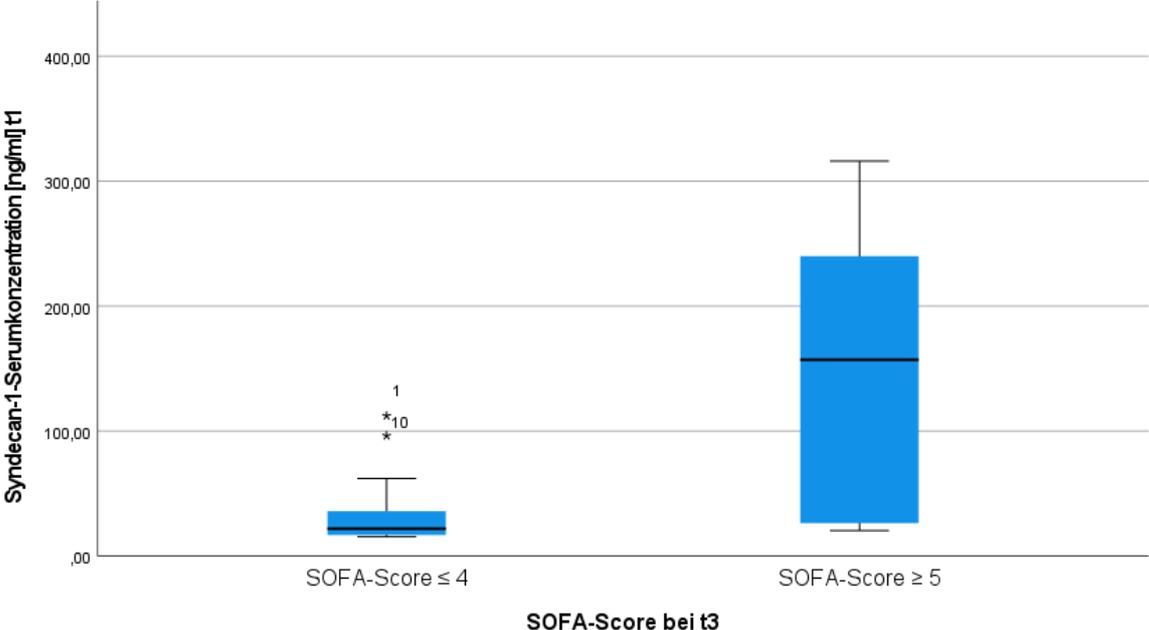


Abbildung 16: Syndecan-1-Serumkonzentration bei t1 und SOFA-Score bei t3 – Gruppen.

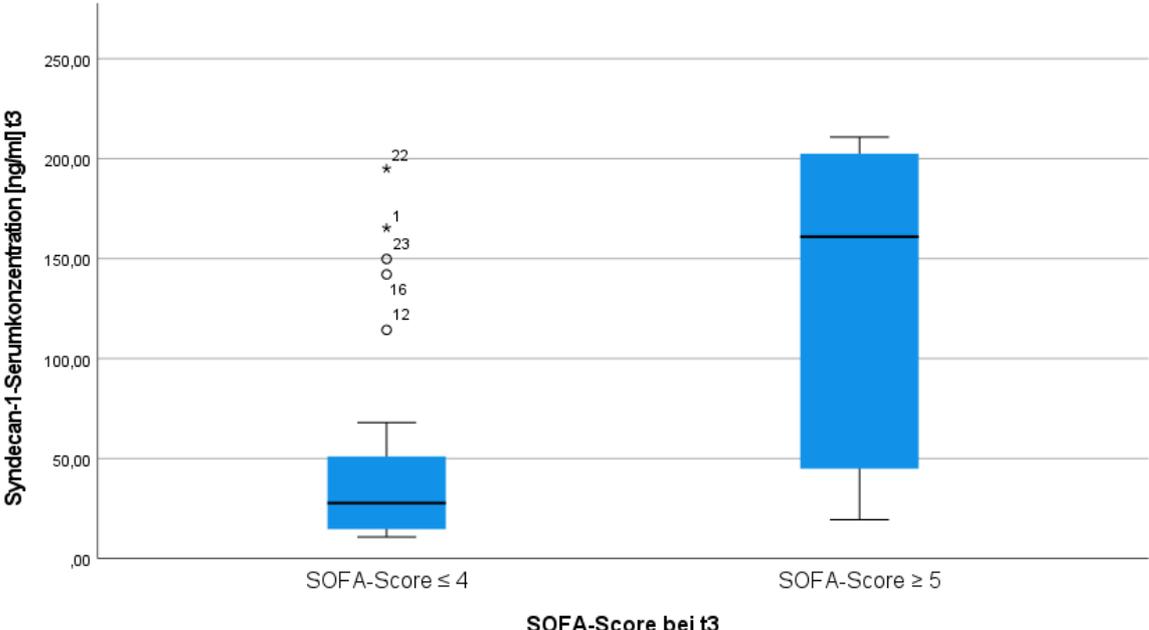


Abbildung 17: Syndecan-1-Serumkonzentration bei t3 und SOFA-Score bei t3.

### *Heparansulfat*

Es konnte kein statistischer Zusammenhang zwischen der Höhe des SOFA-Scores zum Messzeitpunkt t1 oder t3 und der Heparansulfat-Serumkonzentration zu den verschiedenen Messzeitpunkten aufgezeigt werden. Auch in der Analyse der Gruppen zeigten sich keine Unterschiede bezüglich der Serumkonzentrationen.

### *Hyaluronsäure*

Es zeigte sich, dass zwischen der Höhe des SOFA-Scores zu t1 und der postoperativen Hyaluronsäure-Serumkonzentration zu t1 eine moderate Korrelation besteht (Spearman's  $\rho = 0,363$ ;  $p = 0,021$ ). Keine Korrelation konnte zwischen der Höhe des SOFA-Scores zu t1 und der postoperativen Hyaluronsäure-Serumkonzentration zu t3 nachgewiesen werden. (Spearman's  $\rho = 0,295$ ;  $p = 0,064$ ).

Die Höhe des SOFA-Scores zu t3 und die postoperative Hyaluronsäure-Serumkonzentration zu t1 wiesen eine starke Korrelation auf (Spearman's  $\rho = 0,577$ ,  $p < 0,001$ ). Ebenso zeigte sich, dass zwischen der Höhe des SOFA-Scores zu t3 und der postoperativen Hyaluronsäure-Serumkonzentration eine starke Korrelation besteht (Spearman's  $\rho = 0,540$ ;  $p < 0,001$ ).

Die Analyse bezüglich Unterschiede zwischen den beiden Gruppen „SOFA-Score low“ und „SOFA-Score high“ erfolgte zunächst für den Messzeitpunkt t1. Hier zeigte sich, dass ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen bezüglich der Hyaluronsäure-Serumkonzentration zu t1 ( $p < 0,001$ ) besteht. Es liegt eine starke Effektstärke ( $r = 0,52$ ) vor. Außerdem zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen bezüglich der Hyaluronsäure-Serumkonzentration zu t3 ( $p = 0,015$ ). Es liegt eine mittlere Effektstärke ( $r=0,39$ ) vor. In der Analyse für die Gruppen zum Messzeitpunkt t3 zeigte sich, dass ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen bezüglich der Hyaluronsäure-Serumkonzentration zu t1 ( $p < 0,001$ ) besteht. Es liegt eine starke Effektstärke ( $r = 0,68$ ) vor. Auch für die Hyaluronsäure-Serumkonzentration zu t3 ( $p < 0,001$ ) zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen. Es liegt eine starke Effektstärke ( $r = 0,51$ ) vor. Die folgenden Diagramme veranschaulichen die Unterschiede zwischen den Gruppen für den Messzeitpunkt t1 und t3 und der Hyaluronsäure-Serumkonzentration zu t1.

Ergebnisse

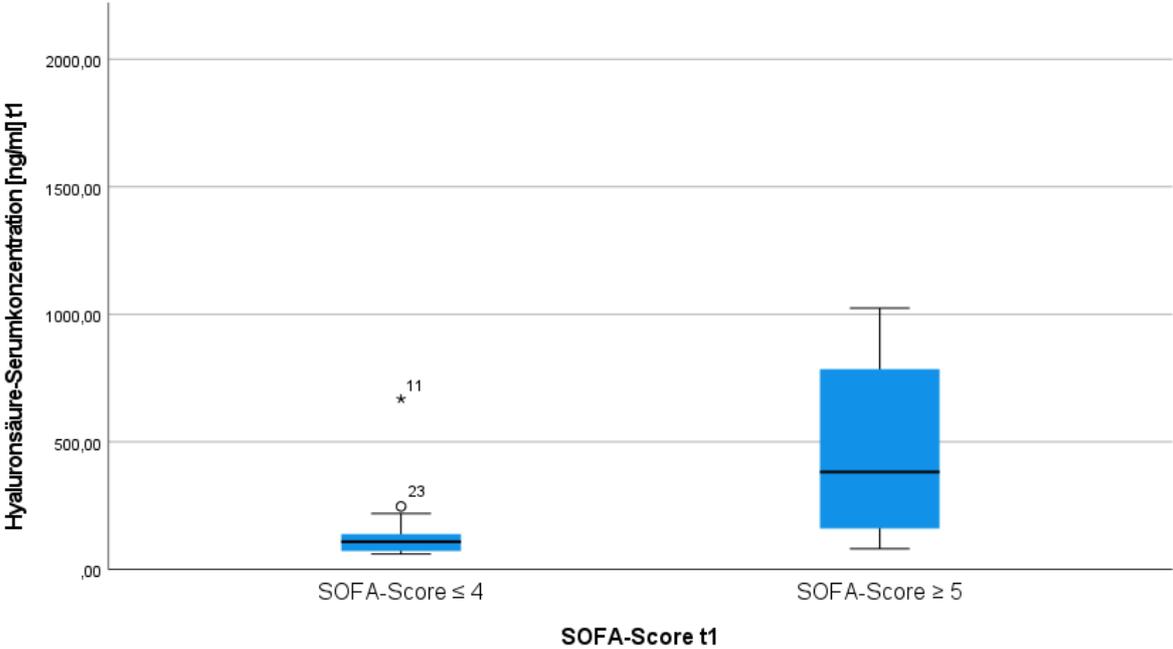


Abbildung 18: Hyaluronsäure-Serumkonzentration zu t1 und SOFA-Score bei t1 – Gruppen.

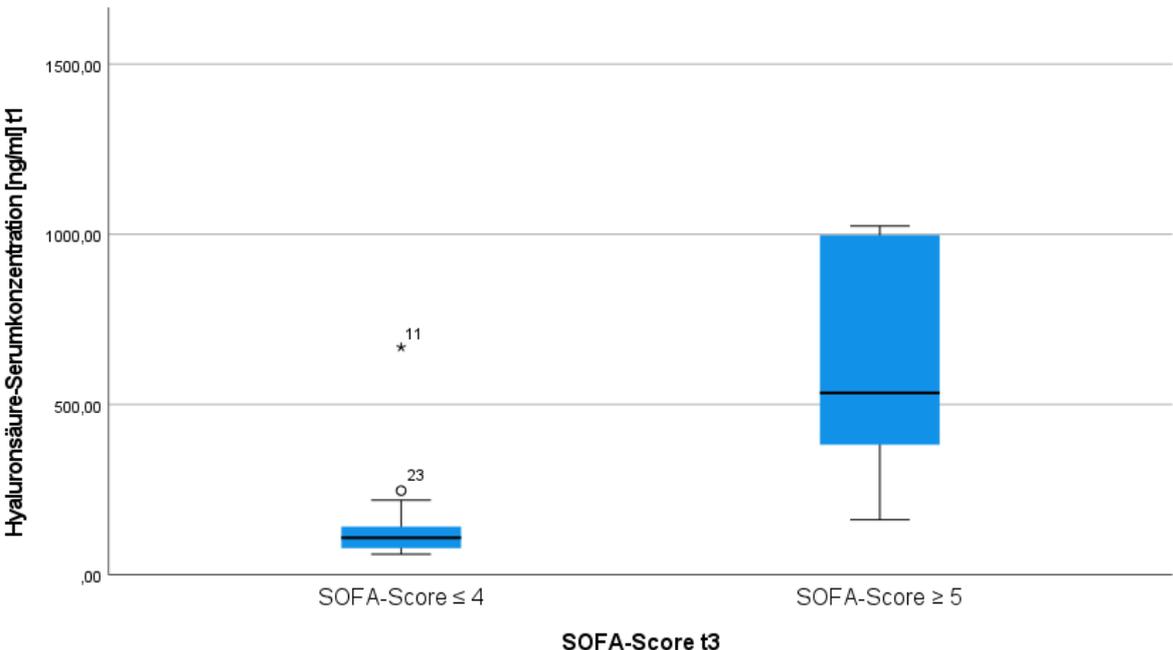


Abbildung 19: Hyaluronsäure-Serumkonzentration zu t1 und SOFA-Score bei t3 – Gruppen.

#### 4.6.2 Liegedauer Intensivstation und Sheddingparameter

Zur Untersuchung eines Zusammenhangs zwischen der Liegedauer auf der Intensivstation und der Höhe der Serumkonzentration der Sheddingparameter (Syndecan-1, Heparansulfat und Hyaluronsäure) erfolgte die Berechnung der Spearman-Korrelation. Zur genaueren Analyse wurden die Patienten im Folgenden nach der Länge der Liegedauer auf der Intensivstation in die beiden Gruppen „Liegedauer kurz“ (Gruppe 1: Liegedauer  $\leq 2$  Tagen) und „Liegedauer verlängert“ (Gruppe 2: Liegedauer von  $\geq 3$  Tagen) eingeteilt. Zur Prüfung ob in den beiden Gruppen Unterschiede bezüglich der Sheddingparameter-Serumkonzentration bestehen, wurde der Wilcoxon-Rangsummen-Test (Mann-Whitney-U-Test) durchgeführt.

Die folgende Tabelle zeigt die deskriptive Statistik zur Liegedauer auf der Intensivstation und den Gruppen.

**Tabelle 16: Intensivtage – Gruppen.**

<b>n</b>	40 (100)
<b>Mittelwert</b>	1,85 $\pm$ 1,32
<b>Minimum</b>	1
<b>Maximum</b>	6
<b><math>\leq 2</math> Tage (Gruppe 1)</b>	32 (80)
<b><math>\geq 3</math> Tage (Gruppe 2)</b>	8 (20)

Die Daten sind als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung und Häufigkeit (in Prozent) angegeben

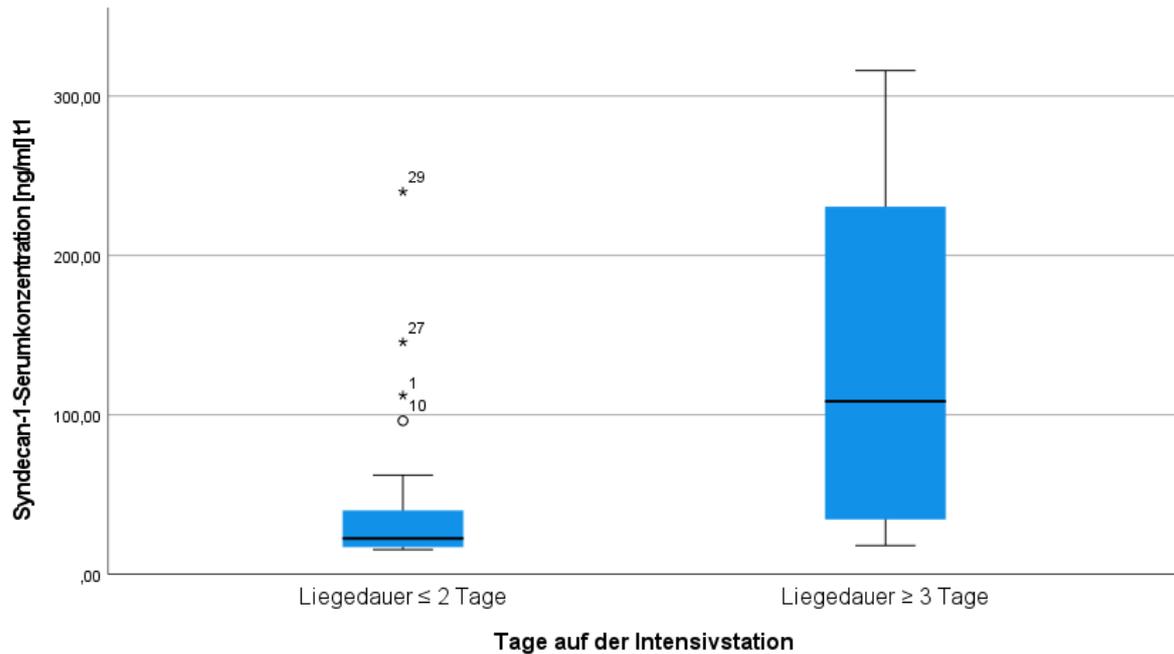
#### Syndecan-1

Die Ergebnisse zeigen, dass zwischen der Liegedauer auf der Intensivstation und der postoperativen Syndecan-1-Serumkonzentration zu t1 eine moderate Korrelation besteht (Spearman's  $\rho = 0,357$ ;  $p = 0,024$ ). Keine Korrelation konnte zwischen der Liegedauer auf der Intensivstation und dem postoperativen Syndecan-1-Serumkonzentration zu t3 nachgewiesen werden (Spearman's  $\rho = 0,249$ ;  $p = 0,122$ ).

Anschließend erfolgte die Analyse der Gruppen „Liegedauer kurz“ und „Liegedauer verlängert“. Es zeigte sich, dass ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen bezüglich der Liegedauer auf der Intensivstation und der Syndecan-1-Serumkonzentration zu t1 ( $p = 0,012$ ) besteht. Es liegt eine mittlere Effektstärke ( $r = 0,4$ ) vor. Bezüglich der Syndecan-1-Serumkonzentration zu t3 ließen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen nachweisen ( $p = 0,153$ ).

Das folgende Diagramm dient zur Veranschaulichung der Ergebnisse bezüglich der Syndecan-1-Serumkonzentration zu t1.

## Ergebnisse



**Abbildung 20: Syndecan-1-Serumkonzentration bei t1 und Intensivtage Gruppen.**

### *Heparansulfat*

Es konnte kein statistischer Zusammenhang zwischen der Liegedauer auf der Intensivstation und der Heparansulfat-Serumkonzentration zu den verschiedenen Messzeitpunkten aufgezeigt werden. Auch in der Analyse der Gruppen zeigten sich keine Unterschiede bezüglich der Serumkonzentrationen.

### *Hyaluronsäure*

Es konnte kein statistischer Zusammenhang zwischen der Liegedauer auf der Intensivstation und der Hyaluronsäure-Serumkonzentration zu den verschiedenen Messzeitpunkten aufgezeigt werden. Auch in der Analyse der Gruppen zeigten sich keine Unterschiede bezüglich der Serumkonzentrationen.

Nachfolgend werden die Hauptergebnisse in Bezug auf die eingangsformulierten Fragestellungen 1 bis 9 präsentiert:

1. Zwischen prä- und postoperativ zeigte sich jeweils ein signifikanter Anstieg der Syndecan-1- und der Hyaluronsäure-Serumkonzentration. Für die Heparansulfat-Serumkonzentration ließ sich zwischen prä- und postoperativ ein signifikanter Abfall nachweisen.

2. Es besteht ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem perioperativ benötigten Noradrenalinbedarf und der postoperativen Syndecan-1-, sowie der Hyaluronsäure-Serumkonzentration zu den Messzeitpunkten t1 und t3. Insbesondere zwischen der Syndecan-1-Serumkonzentration zu t1 und dem Noradrenalinbedarf bis t3 ließ sich ebenfalls eine starke Korrelation nachweisen. Auch zwischen der Hyaluronsäure-Serumkonzentration zu t1 und dem Noradrenalinbedarf bis t3 bestand eine moderate Korrelation. Zwischen dem perioperativ benötigten Noradrenalinbedarf und der postoperativen Heparansulfat-Serumkonzentration ließ sich kein statistischer Zusammenhang nachweisen.
3. Es besteht ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem perioperativ benötigten Bedarf an kristalloider Lösung und der postoperativen Syndecan-1- und Hyaluronsäure-Serumkonzentration bis zum Messzeitpunkt t1. Für den Messzeitpunkt t3 zeigt sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang. Zwischen dem postoperativ benötigten Bedarf an kristalloider Lösung und der Heparansulfat-Serumkonzentration ließ sich kein statistischer Zusammenhang nachweisen.
4. Es konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen der postoperativen Laktatkonzentration und der Syndecan-1-Serumkonzentration nachgewiesen werden. Hier zeigt sich eine moderate Korrelation zwischen den beiden Parametern zum Messzeitpunkt t1 und eine starke Korrelation zu t3. Auch zwischen der Laktatkonzentration zu t1 und der Syndecan-1-Serumkonzentration zu t3 ließ sich eine moderate Korrelation nachweisen. Zwischen der Hyaluronsäure-Serumkonzentration und der Laktatkonzentration zeigt sich lediglich eine Korrelation zum Messzeitpunkt t3. Bezüglich der Heparansulfat-Serumkonzentration und der Laktatkonzentration ließ sich kein statistischer Zusammenhang nachweisen.
5. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen 1.1 („Makrohämodynamisch stabil ohne Zeichen eines Decouplings“) und 1.2. („Makrohämodynamisch stabil mit Zeichen eines Decouplings“) bezüglich der Höhe der postoperativen Syndecan-1-, Heparansulfat- oder Hyaluronsäure-Serumkonzentration zum Messzeitpunkt t1 oder t3.
6. Es ließ sich kein statistischer Zusammenhang zwischen der Höhe des postoperativen pCO<sub>2</sub>-Gap und der Syndecan-1-, Heparansulfat- oder Hyaluronsäure-Serumkonzentration zu den Messzeitpunkten t1 oder t3 nachweisen. Dafür zeigte sich ein statistischer Unterschied bezüglich der Syndecan-1-Serumkonzentration zwischen

der Gruppe 1 („pCO<sub>2</sub>-Gap low“) und Gruppe 2 („pCO<sub>2</sub>-Gap high“), eingeteilt nach pCO<sub>2</sub>-Gap zum Messzeitpunkt t3: Die Patienten der Gruppe „pCO<sub>2</sub>-Gap low“ zeigten postoperativ einen statistisch signifikanten Anstieg der Syndecan-1-Serumkonzentration, während bei den Patienten der Gruppe „pCO<sub>2</sub>-Gap high“ kein Unterschied bezüglich der Syndecan-1-Serumkonzentration nachgewiesen werden konnte. Des Weiteren ließ sich keine Korrelation zwischen pCO<sub>2</sub>-Gap und den Outcome-Parametern SOFA-Score und Liegedauer auf der Intensivstation nachweisen.

7. Es ließ sich jeweils eine starke Korrelation zwischen der Syndecan-1-, sowie der Hyaluronsäure-Serumkonzentration zu t1 und t3 und dem SOFA-Score am ersten postoperativen Tag (t3) nachweisen. Es ließ sich kein statistischer Zusammenhang zwischen der Höhe SOFA-Scores und Heparansulfat-Serumkonzentration nachweisen.

Des Weiteren zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen der Gruppe 1 („SOFA-Score low“) und der Gruppe 2 („SOFA-Score high“) sowohl zum Messzeitpunkt t1 als auch t3 bezüglich der Syndecan-1- und der Hyaluronsäure-Serumkonzentration zu t1 und t3.

8. Die postoperative Syndecan-1-Serumkonzentration zum Messzeitpunkt t1 korrelierte moderat mit der Liegedauer auf der Intensivstation. Des Weiteren konnte ein signifikanter Unterschied zwischen der Gruppe 1 („Liegedauer kurz“) und Gruppe 2 („Liegedauer lang“) bezüglich der Syndecan-1-Serumkonzentration nachgewiesen werden. Die Heparansulfat- und Hyaluronsäure-Serumkonzentration korrelierten jeweils nicht mit der Liegedauer auf der Intensivstation.
9. Es zeigte sich kein statistischer Zusammenhang zwischen dem pCO<sub>2</sub>-Gap und der Höhe des SOFA-Scores. Auch zwischen pCO<sub>2</sub>-Gap und der Liegedauer ließ sich kein statistischer Zusammenhang nachweisen.

## 5 Diskussion

Diese Studie beschäftigt sich mit dem Einfluss von Makro- und Mikrozirkulationsstörungen auf die endotheliale Glykokalyx im Rahmen von abdominal-chirurgischen Eingriffen. Es ist bekannt, dass Störungen der Mikrozirkulation zur Entstehung von Organdysfunktionen beitragen, was mit einer erhöhten Letalität einhergeht.<sup>37,66</sup> Veränderungen der globalen Hämodynamik (Makrozirkulation) und des mikrozirkulatorischen Blutflusses (Mikrozirkulation) wurden dementsprechend bei Patienten mit Sepsis, Blutung, großen chirurgischen Eingriffen und kardiogenen Schock beschrieben.<sup>66,139–141</sup> In Studien konnte gezeigt werden, dass es bei Sepsis oder Trauma im Rahmen einer Gefäßdysfunktion zu einem Anstieg der Konzentration von Glykokalyxbestandteilen im Plasma dem sog. „Shedding“ kommt.<sup>92,142</sup> Insbesondere die Syndecan-1-Plasmakonzentration korreliert mit der Schwere einer Sepsis gemessen am SOFA-Score.<sup>91</sup> Es liegen einige Studien zur Untersuchung einer Glykokalyxschädigung im Rahmen von kardiochirurgischen und gefäßchirurgischen Eingriffen vor wie aus der Übersichtsarbeit von Hahn et al. aus dem Jahr 2021 hervorgeht.<sup>1</sup> Bei der Untersuchung des Glykokalyxsheddings im Rahmen von operativen Eingriffen gilt es zu beachten, dass das Vorliegen von schweren kardialen und vaskulären Erkrankungen, bereits mit einer vorgeschädigten Glykokalyx einhergehen kann.<sup>143,144</sup> Um das Shedding der endothelialen Glykokalyx im Rahmen von abdominal-chirurgischen Eingriffen und dessen Zusammenhang mit vorliegenden Makro- und Mikrozirkulationsstörungen genauer zu erforschen, ist es daher sinnvoll ein Patientenkollektiv zu wählen, welches keine limitierenden kardialen oder vaskulären Erkrankungen aufweist, wie es in der vorliegenden Studie der Fall ist. Der Arbeit von Hahn et al. ist auch zu entnehmen, dass bis dato nur wenige Studien existieren, welche eine Schädigung der endothelialen Glykokalyx bei abdominal-chirurgischen Eingriffen nachweisen konnten.<sup>2,98,99</sup> Zudem beschäftigten sich einige interventionelle Studien bereits mit dem Zusammenhang zwischen Glykokalyxshedding und der Menge an perioperativ verabreichter Flüssigkeit.<sup>145,146</sup> Allerdings ist es noch nicht ausreichend untersucht welche Rolle Störungen der Makro- bzw. Mikrozirkulation bezüglich des Glykokalyxsheddings einnehmen und ob die Sheddingparameter als Biomarker für den postoperativen Verlauf herangezogen werden sollten.

Die zentralen Ergebnisse dieser Studie können zum genaueren Verständnis dieser Thematik beitragen und werden nachfolgend in Bezug auf die zuvor formulierten Hypothesen aufgeführt:

1. Die Hypothese 1 kann teilweise angenommen werden: Bei einem abdominal-chirurgischen Eingriff lässt sich unabhängig davon, ob Komplikationen und Störungen von Makro- oder Mikrozirkulation vorliegen ein

signifikanter Anstieg der postoperativen Syndecan-1- und Hyaluronsäure-Serumkonzentration nachweisen. Bezüglich der Heparansulfat-Serumkonzentration ließ sich im Gegensatz dazu ein signifikanter Abfall der Serumkonzentration nachweisen.

2. Die Hypothese 2 kann teilweise angenommen werden: Es besteht ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem perioperativ benötigten Noradrenalinbedarf zur Aufrechterhaltung der Makrozirkulation und dem Ausmaß einer Glykokalyschädigung mit postoperativ erhöhter Syndecan-1- und Hyaluronsäure-Serumkonzentration. Bezüglich der Heparansulfat-Serumkonzentration ließ sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang nachweisen.
3. Die Hypothese 3 kann teilweise angenommen werden: Es besteht ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem perioperativ benötigten Volumenbedarf zur Aufrechterhaltung der Makrozirkulation und dem Ausmaß einer Glykokalyschädigung mit postoperativ erhöhter Syndecan-1- und Hyaluronsäure-Serumkonzentration. Bezüglich der Heparansulfat-Serumkonzentration ließ sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang nachweisen.
4. Die Hypothese 4 kann teilweise angenommen werden: Eine stärker gestörte Sauerstoffbilanz mit Laktatanstieg im Rahmen eines abdominal-chirurgischen Eingriffs führt zu einem signifikanten postoperativen Anstieg der Syndecan-1-Serumkonzentration. Für den ersten postoperativen Tag zeigte sich auch ein statistischer Zusammenhang zwischen Laktatwert und der Hyaluronsäure-Serumkonzentration. Bezüglich der Heparansulfat-Serumkonzentration ließ sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang nachweisen.
5. Die Hypothese 5 wird abgelehnt: Patienten mit intakter Makro- und Mikrozirkulation und somit ohne Anzeichen eines Decouplings trotz hohem Ressourceneinsatz, zeigen statistisch keinen weniger stark ausgeprägten Anstieg der Glykokalysbestandteile als Zeichen einer geringeren Glykokalyschädigung.
6. Die Hypothese 6 wird abgelehnt: ein hoher postoperativer pCO<sub>2</sub>-Gap geht statistisch nicht mit einem stärkeren Anstieg der Sheddingparameter einher. Zudem korreliert der pCO<sub>2</sub>-Gap nicht mit den Outcome-Parametern SOFA-Score und Liegedauer auf der Intensivstation und dient auf diese Weise nicht als suffizienter Parameter zum Nachweis eines Decouplings.

7. Die Hypothese 7 kann teilweise angenommen werden: Bei Patienten welche postoperativ einen höheren SOFA-Score aufweisen, kommt es postoperativ zu einem signifikanten Anstieg der Syndecan-1- und Hyaluronsäure-Serumkonzentration. Bezüglich der Heparansulfat-Serumkonzentration ließ sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang nachweisen.
8. Die Hypothese 8 kann teilweise angenommen werden: Patienten, welche nach einem abdominal-chirurgischen Eingriff eine längere Liegedauer auf der Intensivstation haben, zeigen postoperativ einen signifikanten Anstieg der Syndecan-1-Serumkonzentration. Für die Heparansulfat- und Hyaluronsäure-Serumkonzentration ließ sich diesbezüglich kein statistischer Zusammenhang nachweisen.
9. Die Hypothese 9 kann angenommen werden: Bei Patienten welche postoperativ einen höheren SOFA-Score und somit eine sich entwickelnde Organdysfunktion aufweisen, kommt es postoperativ zu einem signifikanten Anstieg der Syndecan-1- und Hyaluronsäure-Serumkonzentration. Bei diesen Patienten zeigt sich allerdings kein statistischer Zusammenhang mit der postoperativen Höhe des pCO<sub>2</sub>-Gaps. Demnach sind die Sheddingparameter ein besserer Prädiktor hinsichtlich einer sich entwickelnden Organdysfunktion als der pCO<sub>2</sub>-Gap.

### **5.1 Perioperativer Verlauf der Sheddingparameter-Serumkonzentrationen**

In der vorliegenden Arbeit wurde die perioperative Messung der Serumkonzentrationen der Glykokalyxbestandteile Syndecan-1, Heparansulfat und Hyaluronsäure durchgeführt. Die Messungen erfolgten unmittelbar nach der Anästhesieeinleitung vor der Operation (t<sub>0</sub>), 2 Stunden nach Aufnahme auf die Intensivstation (t<sub>1</sub>) und am Morgen des ersten postoperativen Tages (t<sub>3</sub>). Es zeigte sich, dass sowohl die Syndecan-1- als auch die Hyaluronsäure-Serumkonzentration im Verlauf anstiegen. Die Heparansulfat-Serumkonzentration fiel im Verlauf ab. 2018 zeigten Holzmann et al. in einer Studie mit 55 Patienten, dass es im Rahmen von abdominal-chirurgischen Operationen zu einem perioperativen Anstieg der Syndecan-1-Serumkonzentration kam.<sup>2</sup> Auch Steppan et al. und Weinberg et al. erbrachten den Nachweis eines perioperativen Syndecan-1- und Heparansulfat-Anstiegs.<sup>98,99</sup> Diese Ergebnisse untermauern, dass es während einer großen abdominal-chirurgischen Operation zu einem Shedding der endothelialen Glykokalyx kommt, was anhand der steigenden Syndecan-1-Serumkonzentration nachgewiesen werden kann. Bei der Recherche konnte nur eine Studie gefunden werden, welche die Hyaluronsäure-Serumkonzentration in diesem Kontext untersuchte. So untersuchten Nemme et al. 2017 den perioperativen Verlauf der Glykokalyxbestandteile Syndecan-1, Heparansulfat und Hyaluronsäure bei Patientinnen mit

abdomineller Hysterektomie in dem Zeitraum präoperativ bis 2 Stunden postoperativ.<sup>147</sup> In der Studie zeigte sich ein Abfall der Syndecan-1- und der Hyaluronsäure-Konzentration, sowie ein moderater Anstieg der Heparansulfat-Serumkonzentration. Diese Ergebnisse sind allerdings nicht mit denen der vorliegenden Studie oder den oben genannten Studien vergleichbar, da es sich im Vergleich um einen kürzeren und weniger invasiven Eingriff handelt bei dem die durchschnittliche OP-Zeit weniger als 2 Stunden betrug. Zudem handelt es sich um ein sehr kleines Patientenkollektiv mit einer Fallzahl von 7 Patientinnen.

Bezüglich des Verlaufs der Heparansulfat-Serumkonzentration zeigen sich im Vergleich zu den beiden oben genannten Studien konträre Ergebnisse. In der vorliegenden Arbeit kam es im Verlauf zu einem Abfall der Heparansulfat-Serumkonzentration, wohin entgegen es bei Steppan et al. und Weinberg et al. jeweils zu einem Anstieg der Konzentrationen kam. Ein Anstieg der Heparansulfat-Serumkonzentration als Zeichen einer Glykokalyxschädigung konnte auch in anderen Studien nachgewiesen werden, die ein Shedding bei kardiovaskulären Operationen untersuchten und scheint plausibler als der perioperative Abfall der Serumkonzentration.<sup>96</sup> Andererseits existieren auch Studien, welche einen perioperativen Abfall der Heparansulfat-Serumkonzentration beobachteten. So zeigten Passov et al. in einer Untersuchung der endothelialen Glykokalyx bei Lebertransplantation, dass die Heparansulfat-Serumkonzentration perioperativ abfiel und diese auch insbesondere nach der Reperfusion des Transplantats in der Vena cava niedriger war als im Portalvenenblut. Aufgrund dieser Beobachtung vermuten die Autoren, dass es im Rahmen der Reperfusion zu einer Heparansulfat-Aufnahme in der transplantierten Leber gekommen sein könnte, um beschädigte endotheliale Glykokalyx zu regenerieren.<sup>148</sup> In einer weiteren experimentellen Studie konnte gezeigt werden, dass die exogene Zugabe von Heparansulfat zu chemisch geschädigter Glykokalyx zu einer Wiederherstellung der endothelialen Glykokalyx führte.<sup>149</sup> Demnach besteht die Möglichkeit, dass es auch im Rahmen von abdominal-chirurgischen Eingriffen zu einem Abfall der Heparansulfat-Serumkonzentration kommt, da zirkulierendes Heparansulfat für die Resynthese bereits geschädigter endothelialer Glykokalyx verwendet wird. Um diese Annahme zu beweisen, müssten allerdings weitere experimentelle und klinische Studien durchgeführt werden.

Neue Studien zeigen, dass die Plasmakonzentrationen der Sheddingparameter abhängig von der Nierenfunktion sind und eine Funktionseinschränkung der Niere bei Verbrennungspatienten zum Anstieg der Syndecan-1- und Heparansulfat-Serumkonzentration führen kann.<sup>150,151</sup> Möglicherweise liegen auch Unterschiede bei der Geschwindigkeit der renale Ausscheidung vor, sodass die Heparansulfat-Serumkonzentration schneller absinkt als die der anderen Sheddingparameter.

Schließlich kann in Zusammenschau der eigenen Ergebnisse und der oben erwähnten Arbeiten postuliert werden, dass es bei großen bauchchirurgischen Operationen perioperativ zu einem Anstieg der Syndecan-1- und Hyaluronsäure-Serumkonzentration im Rahmen eines Glykokalyxsheddings kommt.

## **5.2 Makrozirkulation und Shedding der endothelialen Glykokalyx**

### *Noradrenalin*

In dieser Studie konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Syndecan-1- sowie der Hyaluronsäure-Serumkonzentration und dem perioperativen Gesamtnoradrenalinbedarf dargestellt werden. Auch die postoperativen Noradrenalinlaufzeiten korrelierten mit der Syndecan-1- und Hyaluronsäure-Serumkonzentration. Besonders hervorzuheben ist, dass die Syndecan-1-Serumkonzentration 2 Stunden postoperativ gemessen stark mit der Höhe des Gesamtnoradrenalinbedarfs bis zum ersten postoperativen Tag korrelierte (Spearman's  $\rho = 0,510$ ;  $p < 0,001$ ). Auch für die Hyaluronsäure-Serumkonzentration ließ sich für diesen Zusammenhang eine moderate Korrelation nachweisen (Spearman's  $\rho = 0,471$ ;  $p = 0,002$ ). Anhand der vorliegenden Daten kann daher angenommen werden, dass die Schwere einer Makrozirkulationsstörung, die mit Noradrenalin behandelt wird, mit dem Ausmaß des Sheddings der endothelialen Glykokalyx assoziiert ist. Zudem scheint eine 2 Stunden postoperativ gemessene hohe Serumkonzentration von Syndecan-1 bzw. Hyaluronsäure als Prädiktor für einen größeren Gesamtnoradrenalin-Bedarf zu dienen und somit eine postoperative Makrozirkulationsstörung vorherzusagen. Zwischen der Heparansulfat-Serumkonzentration und dem perioperativen Noradrenalinbedarf konnte kein Zusammenhang notiert werden. Im Rahmen der Recherche nach vergleichbaren Studien ist aufgefallen, dass es einige Analysen gibt, welche sich mit dem Zusammenhang zwischen Plasmakatecholaminkonzentrationen und der Schädigung der endothelialen Glykokalyx bei kritisch kranken Patienten im Rahmen von akutem Myokardinfarkt oder Trauma beschäftigten. Ostrowski et al. zeigten beispielsweise, dass die Plasmakonzentrationen von Katecholaminen und Syndecan-1 bei Patienten mit STEMI vor perkutaner Intervention miteinander korrelierten und, dass die Höhe der Adrenalin- und Syndecan-1-Serumkonzentration mit der Mortalität assoziiert waren.<sup>152</sup> Auch Johansson et al. konnten bei Patienten mit Trauma aufzeigen, dass die bei Aufnahme gemessenen Plasmakonzentrationen von Adrenalin und Noradrenalin mit dem Ausmaß der Schädigung der endothelialen Glykokalyx in Zusammenhang standen.<sup>153</sup> Allerdings existieren bisher keinerlei Arbeiten, welche die Sheddingparameter-Serumkonzentrationen und die verabreichte Katecholamin-Dosis im zeitlichen Verlauf untersuchten.

### *Volumentherapie*

Des Weiteren wurde in dieser Studie der Zusammenhang zwischen der Sheddingparameter-Serumkonzentration und dem Bedarf an kristalloider Lösung untersucht. Die Ergebnisse zeigten, dass sowohl die 2 Stunden nach Operation gemessene Syndecan-1- als auch die Hyaluronsäure-Serumkonzentration mit dem perioperativen Bedarf an kristalloider Lösung korrelierten. Anhand der vorliegenden Daten können zwei unterschiedliche Annahmen diskutiert werden. Einerseits besteht die Möglichkeit, dass ein vermehrtes Shedding der endothelialen Glykokalyx die Folge einer größeren Volumengabe ist und somit durch den Ressourcen-Einsatz von kristalloider Lösung bedingt ist. Andererseits könnte auch eine Makrozirkulationsstörung selbst das vermehrte Shedding der endothelialen Glykokalyx bedingt haben, was wiederum zu einem gesteigerten Ressourcen-Einsatz von kristalloider Lösung geführt haben könnte. Letzteres wäre im Rahmen einer individuell auf den Patienten angepassten Flüssigkeitstherapie (Goal-directed fluid therapy) möglich. Nach aktuellem Stand der Forschung ist es unklar, ob das Glykokalyxshedding Ursache oder Folge von einer liberalen Volumentherapie ist. So existieren einige Studien die auf eine Hypervolämie als Ursache für ein Glykokalyxshedding hindeuten. Chappell et al. zeigten 2014, dass es bei gesunden Patienten, die sich einer elektiven Operation unterzogen nach induzierter Hypervolämie durch die Gabe von 6%iger Hydroxyethylstärke zu einer vermehrten Freisetzung von ANP kam, welches nachweislich zu einer Schädigung der endothelialen Glykokalyx führt. In der Studie konnten neben einem Anstieg der ANP-Serumkonzentration auch ein Anstieg der Serumkonzentrationen von Syndecan-1 und Hyaluronsäure beobachtet werden.<sup>88,146</sup> In einer weiteren Studie von Belavic et al. wurden Patienten, welche sich einer laparoskopischen Operation unterziehen mussten in 3 Gruppen aufgeteilt, welche intraoperativ unterschiedlich große Mengen an Ringerlaktat-Lösung verabreicht bekamen. Es zeigte sich, dass die Gruppe, welche die größte Menge an Flüssigkeit erhielt, signifikant höhere Konzentration von ANP, Syndecan-1 und Hyaluronsäure aufwies.<sup>154</sup>

Im Gegensatz dazu existieren auch Arbeiten, welche den Zusammenhang zwischen ANP-Anstieg, Hypervolämie und Glykokalyxshedding kritisch hinterfragen und die schwache Evidenz der dazu vorliegenden Studien bemängeln.<sup>155</sup> Aktuelle klinische Studien zeigen, dass zwischen liberaler und restriktiver perioperativer Volumentherapie keine Unterschiede bezüglich einer Glykokalyx-Schädigung vorliegen.<sup>145,156</sup> So untersuchten Bihari et al. bei 161 Patienten, die sich einer abdominal-chirurgischen Operation unterzogen, in einer randomisierten und verblindeten Studie die Serumkonzentrationen von Glykokalyxbestandteilen im zeitlichen Verlauf von präoperativ bis zum 3. Postoperativen Tag. Die Patienten wurden präoperativ in 2 Gruppen eingeteilt. Je nach Gruppe erhielten sie entweder eine restriktive oder einer liberale Volumentherapie. Hierbei zeigte sich zwischen den Gruppen kein Unterschied bezüglich des Anstiegs der Syndecan-1-Serumkonzentration.

Lediglich Patienten welche bis zum ersten postoperativen Tag > 5000ml Volumen erhalten hatten, zeigten einen Anstieg der Angiopoietin-2- und ICAM-1-Serumkonzentrationen (Marker einer endothelialen Lungenschädigung).<sup>145</sup> Auch in tierexperimentellen Studien wurde der Zusammenhang zwischen Hypervolämie und Glykokalyxshedding im Rahmen von hämorrhagischen Schock untersucht. Pudjadi et al. zeigten im Tiermodell, dass eine aggressive Volumentherapie zur Behandlung in der Initialphase des hämorrhagischen Schocks nicht zu einem Anstieg der Syndecan-1-Serumkonzentration führte.<sup>157</sup> Um die kausale Beziehung zwischen Glykokalyxshedding und Volumentherapie zu verstehen sind demnach noch weitere Untersuchungen notwendig. Es stellt sich die Frage ob klinische Studien dazu ausreichende Ergebnisse liefern können oder ob eine experimentelle Herangehensweise sinnvoller ist.

Anhand der Ergebnisse der vorliegenden Arbeit bleibt festzuhalten, dass das Ausmaß des Glykokalyxsheddings mit dem perioperativen Ressourceneinsatz von Nordadrenalin und der Volumengabe zusammenhängt. Es zeigte sich, dass insbesondere die Höhe der Syndecan-1- und die Hyaluronsäure-Serumkonzentration mit dem jeweiligen Ressourceneinsatz korrelierten. Bezüglich der Noradrenalingesamtdosis lässt sich hervorheben, dass 2 Stunden postoperativ gemessene hohe Sheddingparameter-Serumkonzentrationen mit einem erhöhten Gesamtnoradrenalinbedarf bis zum ersten postoperativen Tag assoziiert sind und an dieser Stelle als prognostischer Marker dienen können. Ob eine restriktive oder liberale Volumentherapie zu einem jeweils unterschiedlich starken Shedding der endothelialen Glykokalyx führt, kann anhand dieser Daten nicht beurteilt werden, da in der vorliegenden Arbeit diesbezüglich keine Untersuchung stattgefunden hat und die verabreichte Menge an Flüssigkeit an den individuellen Bedarf der Patienten angepasst wurde (Goal-directed fluid therapy).

### **5.3 Mikrozirkulation und Shedding der endothelialen Glykokalyx**

#### *Laktat, CRT und Mottling-Score*

In der vorliegenden Arbeit wurde ein möglicher Zusammenhang zwischen Glykokalyxshedding und klinisch etablierten Parametern zur Überwachung der Mikrozirkulation untersucht. Die arterielle Laktatkonzentration dient in der klinischen Praxis insbesondere bei kritisch kranken Patienten als Parameter für das Vorhandensein einer Mikrozirkulationsstörung.<sup>158,159</sup> In der vorliegenden Arbeit konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Syndecan-1- und Hyaluronsäure-Serumkonzentration und der arteriellen Laktatkonzentration im postoperativen Verlauf dargestellt werden. Zudem ließ sich beobachten, dass die zwei Stunden nach Operationsende gemessene Laktatkonzentration (t1) mit der Syndecan-1-Serumkonzentration am ersten postoperativen Tag (t3) korrelierte. Diese Ergebnisse zeigen, dass die

Laktatkonzentration vor der Syndecan-1-Serumkonzentration ansteigt, was den Zusammenhang zwischen einer vorhandenen Mikrozirkulationsstörung und einer zeitlich folgenden Glykokalyx-Schädigung verdeutlicht. Da es im Rahmen einer Gewebhypoxie in tierexperimentellen Studien nachweislich zu einem Glykokalyxshedding kommt, wie Annecke et al. 2011 zeigen konnten, ist der oben präsentierte Zusammenhang zwischen postoperativ erhöhter Laktatkonzentration und Anstieg der Syndecan-1-Serumkonzentration im weiteren Verlauf plausibel.<sup>86</sup> Des Weiteren ließ sich in dieser Arbeit ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Länge der CRT und der Syndecan-1-Serumkonzentration postoperativ für den Messzeitpunkt t1 darstellen. Bis dato liegen keine Studien vor, die diesen Zusammenhang untersuchten. Andere Studien konnten zeigen, dass die CRT eine gute Interrater-Reabilität aufweist.<sup>160</sup> Die Analyse bezüglich einer Korrelation zwischen der Höhe des Mottling-Scores und der Serumkonzentrationen der Sheddingparameter zeigte in dieser Arbeit keinen statistischen Zusammenhang. Dieses Ergebnis erbrachte auch die Studie von Kazune et al., welche unter anderem den Zusammenhang zwischen Mottling-Score und Biomarkern der endothelialen Glykokalyx bei Patienten mit Sepsis untersuchte.<sup>161</sup> Weitere Studien, welche diesen Zusammenhang auch bei anderen kritisch kranken Patienten oder perioperativ prüfen, existieren bis dato nicht.

Anhand der vorliegenden Arbeit kann der Zusammenhang zwischen perioperativen Laktatanstieg, sowie verlängerter CRT und Glykokalyxshedding bei einem abdominalchirurgischen Eingriff verdeutlicht werden. Allerdings liegen insgesamt nur wenige Fälle vor, wo überhaupt ein Mottling-Score von mindestens 1 dokumentiert wurde (t1: n = 9, t3: n = 3). Diese geringen Fallzahlen könnten in der statistischen Analyse dazu geführt haben, dass Zusammenhänge möglicherweise unentdeckt blieben. Zudem könnten Pigmentierung der Haut, unterschiedliche Lichtverhältnisse und nicht standardisierte Beurteilung des Untersuchers zu ungenauen Bewertungen des Mottling Scores geführt haben. Ob sich der Mottling-Score eignet, um Rückschlüsse auf eine Schädigung der endothelialen Glykokalyx im Rahmen von bauchchirurgischen Eingriffen zu ziehen, sollte in einer weiteren Studie mit größerer Fallzahl erneut untersucht werden. Außerdem muss betont werden, dass es sich bei der Bestimmung des Laktatwertes und der CRT um jeweils indirekte Beurteilungen der Mikrozirkulation handelt. In den letzten Jahren konnten sich neue Messmethoden etablieren, welche eine direkte Messung der Mikrozirkulation und der endothelialen Glykokalyx ermöglichen. So hat sich die Anwendung von Intravitalmikroskopie wie „Sidestream Dark Field Imaging“ (SDF) unter Anwendung von Hand-held vital microscopes (HVMS) in Studien an den sublingualen Gefäßen von Intensivpatienten als leicht durchführbar erwiesen.<sup>108</sup> Um den Zusammenhang zwischen Mikrozirkulationsstörungen und Glykokalyxshedding bei bauchchirurgischen Eingriffen noch genauer zu untersuchen, sollte diese Technik in zukünftigen Untersuchungen angewendet werden.

#### **5.4 Auftreten eines „Decouplings“ und Shedding der endothelialen Glykokalyx**

Im Rahmen dieser Studie wurde auch der Zusammenhang zwischen einer Schädigung der endothelialen Glykokalyx und des Auftretens eines Decouplings, also einer Dissoziation von Makro- und Mikrozirkulation untersucht. Dafür wurden die Patienten in 2 Gruppen unterteilt. Die Einteilung erfolgte pro Messzeitpunkt und nach Höhe der Noradrenalinlaufrate in makrohämodynamisch stabil (Noradrenalinlaufrate  $\leq 0,05 \mu\text{g/kg/min}$ ) und makrohämodynamisch instabil (Noradrenalinlaufrate  $\geq 0,051 \mu\text{g/kg/min}$ ). Anschließend wurde die makrohämodynamisch stabile Gruppe genauer untersucht, um ein mögliches Vorliegen einer Dissoziation von Makro- und Mikrozirkulation zu diskriminieren. Dafür wurde überprüft, bei welchen Patienten dieser Gruppe, Hinweise für eine Mikrozirkulationsstörung vorlagen. Diesbezüglich wurden die CRT, der Mottling-Score und der Laktatwert der Patienten berücksichtigt und erneut 2 Gruppen gebildet. Eine Gruppe enthielt die Patienten mit Hinweis auf ein Decoupling, also makrohämodynamisch stabile Patienten mit Zeichen einer Mikrozirkulationsstörung. Die andere Gruppe enthielt die Patienten ohne Hinweis auf ein Decoupling, also makrohämodynamisch stabile Patienten ohne Zeichen einer Mikrozirkulationsstörung. In der statistischen Analyse zeigte sich, dass postoperativ sowohl zum Messzeitpunkt t1 als auch zum Messzeitpunkt t3 jeweils höhere Syndecan-1-Serumkonzentrationen in der Gruppe mit Hinweis auf ein Decoupling vorlagen. Allerdings waren diese Ergebnisse nicht signifikant ( $p = 0,123$ ). Für die Heparansulfat- und Hyaluronsäure-Serumkonzentration ergab sich ebenfalls kein statistischer Zusammenhang.

Diese Ergebnisse sprechen nicht dafür, dass ein Zusammenhang zwischen eines Decouplings und der Sheddingparameter-Serumkonzentration besteht. Bei der kritischen Betrachtung der Methodik der Studie muss betont werden, dass für diese Subgruppenanalysen jeweils nur geringe Fallzahlen vorlagen (Messzeitpunkt t1:  $n=26$ , Messzeitpunkt t3:  $n=31$ ). Möglicherweise reichen diese Fallzahlen nicht aus, um eine ausreichende Teststärke für die analytischen Tests zu liefern und einen tatsächlich vorhandenen Effekt zu erkennen.

Des Weiteren besteht die Möglichkeit, dass ein signifikanter Anstieg der Syndecan-1-Serumkonzentration beim Auftreten eines Decouplings erst später nachweisbar ist. Wie im vorherigen Abschnitt erläutert wurde, steigt die Laktatkonzentration vor der Syndecan-1-Serumkonzentration an. Kommt es also zum Decoupling mit Anstieg der Laktatkonzentration durch die Mikrozirkulationsstörung, kann davon ausgegangen werden, dass es in diesem Rahmen zu einer Ischämie am Endothel kommt, welche im Verlauf zu einer Schädigung der endothelialen Glykokalyx führt, was zeitlich erst später nachgewiesen werden kann. Um dies zu überprüfen, müsste die Studie wiederholt werden und um zusätzliche spätere Messzeitpunkte ergänzt werden.

Außerdem sollte berücksichtigt werden, dass es bei der Datenerhebung zu ungenauen Messungen der CRT und des Mottling-Scores gekommen sein könnte, da die Messungen von unterschiedlichen Untersuchern durchgeführt wurden und diese bei der Einweisung zur Durchführung der Messungen teilweise noch nicht ausreichend mit diesen Testverfahren vertraut waren. Ein weiterer Kritikpunkt ist, dass CRT, Mottling-Score und Laktatwert womöglich nicht in der Lage sind eine vorhandene Mikrozirkulationsstörung ausreichend zu diskriminieren, wie im vorangegangenen Abschnitt bereits erörtert wurde. Welche Methoden sich für einen sicheren Nachweis eines Decouplings eignen, sollte in zukünftigen Studien untersucht werden.

### **5.5 pCO<sub>2</sub>-Gap und Shedding der endothelialen Glykokalyx**

Ein weiteres Ziel dieser Studie war es einen möglichen Zusammenhang zwischen dem pCO<sub>2</sub>-Gap als Parameter einer Mikrozirkulationsstörung und dem Verlauf der Sheddingparameter darzustellen. Nach aktuellem Kenntnisstand liegen nach der Recherche nach vergleichbaren Beobachtungen keine Studien oder wissenschaftlichen Arbeiten vor, die sich mit diesem Zusammenhang auseinandersetzen.

In dieser Studie kam es postoperativ zu einem signifikanten Anstieg des pCO<sub>2</sub>-Gap. Es zeigte sich allerdings keine Korrelation zwischen der Höhe des pCO<sub>2</sub>-Gap und der Syndecan-1-, Heparansulfat- oder Hyaluronsäure-Serumkonzentration. Um mögliche Unterschiede zwischen Patienten mit niedrigen oder hohen pCO<sub>2</sub>-Gap festzustellen, erfolgte die Einteilung der Patienten in zwei Gruppen. Die Einteilung erfolgte pro Messzeitpunkt und nach Höhe des pCO<sub>2</sub>-Gaps in pCO<sub>2</sub>-Gap low (pCO<sub>2</sub> ≤ 8,0 mmHg) und pCO<sub>2</sub>-Gap high (pCO<sub>2</sub> ≥ 8,1 mmHg). Dabei zeigte sich, dass die Patienten in der Gruppe pCO<sub>2</sub>-Gap low höhere Syndecan-1-Serumkonzentrationen aufwiesen als die Patienten der Gruppe pCO<sub>2</sub>-Gap high. Am ausgeprägtesten war dieser Unterschied am ersten postoperativen Tag (t3) (p = 0,004): So zeigten die Patienten der Gruppe pCO<sub>2</sub>-Gap low im Verlauf einen statistisch signifikanten Anstieg der Syndecan-1-Serumkonzentration, während bei den Patienten der Gruppe pCO<sub>2</sub>-Gap high keine statistischen Unterschiede bezüglich der Syndecan-1-Serumkonzentrationen im Verlauf nachgewiesen werden konnten.

Bei einem normwertigen pCO<sub>2</sub>-Gap ist davon auszugehen, dass keine Perfusionsstörung vorliegt. Jedoch kann auch bei normwertigen pCO<sub>2</sub>-Gap eine Gewebhypoxie vorliegen.<sup>119,123,124</sup> Eine mögliche Erklärung für die erhöhte Syndecan-1-Serumkonzentration bei Patienten mit pCO<sub>2</sub>-Gap < 8,0 mmHg wäre demnach, dass es aufgrund einer adäquaten Pumpfunktion des Herzens und somit einer besseren Gewebepfusion zu einem stärkeren Auswaschen des Syndecan-1 kommt und dessen Serumkonzentration dadurch ansteigt. Allerdings bleibt zu diskutieren, warum sich die Komponenten in der Gruppe pCO<sub>2</sub>-Gap high

genau umgekehrt verhalten. Dazu ist folgender Sachverhalt wichtig: Bekannterweise steigt der  $p\text{CO}_2$ -Gap entweder im Falle einer Minderperfusion im Gewebe an oder im Falle eines gesteigerten Sauerstoffbedarfs, was beides zur Gewebehypoxie führt.<sup>119,123,124</sup> Aufgrund dessen, kann angenommen werden, dass in der Gruppe  $p\text{CO}_2$ -Gap high überwiegend eine Minderperfusion des Gewebes stattgefunden hat und es aufgrund der Stagnation des Syndecan-1, bei reduziertem Blutfluss zu keinem Anstieg der Syndecan-1-Serumkonzentration gekommen ist. Im Gegensatz zu  $\text{CO}_2$ , welches als Gas frei im Gewebe diffundieren kann und dem Bestreben seines Partialdruckausgleichs folgt, kann Syndecan-1 als Protein nicht frei durchs Gewebe diffundieren. Infolgedessen steigt der  $p\text{CO}_2$ -Gap an, während sich die Syndecan-1-Serumkonzentration kaum verändert.

Die Tatsache, dass es in der Gruppe  $p\text{CO}_2$ -Gap high, im Gegensatz zu der Gruppe  $p\text{CO}_2$ -Gap low, zu keinem Anstieg der Sheddingparameter gekommen ist spricht dafür, dass es sich beim  $p\text{CO}_2$ -Gap zumindest um keinen validen Parameter zur Beurteilung der Integrität der endothelialen Glykokalyx handelt und darüber keine Rückschlüsse auf das Vorhandensein einer Mikrozirkulationsstörung getroffen werden können. Ob sich der  $p\text{CO}_2$ -Gap per se als geeigneter Parameter zum Nachweis einer Mikrozirkulationsstörung bei abdominalchirurgischen Eingriffen eignet, lässt sich mit den erhobenen Daten nicht klären. Dazu wäre es notwendig die Mikrozirkulation direkt zu messen, beispielsweise via Intravitalmikroskopie und die Ergebnisse direkt mit dem gemessenen  $p\text{CO}_2$ -Gap zu vergleichen. Eine solche Untersuchung wurde in einer Studie von Ospina-Tascón bei septischen Patienten durchgeführt. Es konnte nachgewiesen werden, dass erhöhte  $p\text{CO}_2$ -Gap-Werte mit einer mikrozirkulatorischen Dysfunktion bei septischem Schock assoziiert waren.<sup>127</sup> Die Autoren der Studie führen aber auf, dass aufgrund dieser Beobachtung kein kausaler Zusammenhang zwischen den mikrozirkulatorischen Variablen gemessen an der Mundschleimhaut und dem  $p\text{CO}_2$ -Gap hergestellt ist, auch wenn es physiologisch logisch erscheint. Um diesen kausalen Zusammenhang zu beweisen wären weitere Untersuchungen notwendig. Zudem ist nicht auszuschließen, dass der  $p\text{CO}_2$ -Gap auch durch andere Variablen wie beispielsweise metabolische Störungen beeinflusst werden könnte.

Des Weiteren wurde in dieser Arbeit überprüft, ob der  $p\text{CO}_2$ -Gap im Zusammenhang mit dem Outcome-Parametern SOFA-Score und Liegedauer auf der Intensivstation steht. Es zeigte sich, dass der  $p\text{CO}_2$ -Gap weder mit der Höhe des SOFA-Scores noch mit der Liegedauer auf der Intensivstation korrelierte. Diese Beobachtung ist mit der vorab angeführten Annahme kompatibel, dass der  $p\text{CO}_2$ -Gap kein guter Parameter für den Nachweis einer Mikrozirkulationsstörung ist. Um ein Decoupling nachzuweisen wird ein Parameter benötigt, welcher sicher in kausalem Zusammenhang mit einer Mikrozirkulationsstörung steht. Dies ist beim  $p\text{CO}_2$ -Gap zumindest laut den vorliegenden Daten nicht der Fall.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass der  $p\text{CO}_2$ -Gap und die Sheddingparameter in keinem Zusammenhang stehen und der  $p\text{CO}_2$ -Gap womöglich ein schlechter Parameter zum Nachweis einer Mikrozirkulationsstörung bei Patienten mit abdominal-chirurgischen Operationen ist. Zudem scheint es sich beim  $p\text{CO}_2$ -Gap nicht um einen Parameter zu handeln, mit dem der Nachweis eines Decouplings reliabel möglich ist.

## **5.6 Postoperativer Verlauf und Shedding der endothelialen Glykokalyx**

### *SOFA-Score*

In der vorliegenden Arbeit konnte jeweils eine starke Korrelation ( $p < 0,001$ ) zwischen postoperativer Syndecan-1- sowie Hyaluronsäure-Serumkonzentration (t1) und SOFA-Score an ersten postoperativen Tag (t3) dargestellt werden. Zusätzlich zeigte sich, dass sich die Serumkonzentrationen von Syndecan-1 und Hyaluronsäure bei Patienten mit einem SOFA-Score  $\geq 5$  Punkte gegenüber Patienten mit einem SOFA-Score  $\leq 4$  Punkte signifikant voneinander unterschieden ( $p < 0,001$ ).

Holzmann et al. zeigten bereits 2018 in einer prospektiven Beobachtungsstudie an 55 Patienten, die sich einer bauchchirurgischen Operation unterziehen mussten, dass die Syndecan-1-Serumkonzentration am ersten postoperativen Tag mit der Progression einer Inflammation in eine Sepsis assoziiert ist und die Syndecan-1-Serumkonzentration somit als Prädiktor für septische Komplikationen und das Überleben dienen kann. Dabei konnte aufgezeigt werden, dass die postoperative Syndecan-1-Serumkonzentration eine höhere Sensitivität und Spezifität als der SOFA-Score bezüglich des Auftretens einer Sepsis und der Mortalität aufwies, auch wenn diese Ergebnisse nicht signifikant waren.<sup>2</sup> In der vorliegenden Arbeit wurde während der Datenerhebung nicht explizit das Auftreten einer Sepsis dokumentiert, sondern lediglich der SOFA-Score im postoperativen Verlauf auf der Intensivstation erhoben. Die Höhe des SOFA-Scores korrelierte sowohl postoperativ als auch am ersten postoperativen Tag stark mit der Liegedauer auf der Intensivstation ( $p < 0,001$ ), sodass bei Patienten mit hohem SOFA-Score von einem komplizierteren postoperativen Verlauf ausgegangen werden kann. Diese Ergebnisse untermauern, dass sowohl die Syndecan-1- als auch die Hyaluronsäure-Serumkonzentration potenzielle Marker sind, welche den postoperativen Verlauf vorhersagen könnten.

### *Liegedauer Intensivstation*

Die Höhe der postoperativen Syndecan-1-Serumkonzentration (t1) korrelierte in dieser Studie mit der Liegedauer auf der Intensivstation (Spearman's  $\rho = 0,357$ ;  $p = 0,024$ ). Bei genauerer Betrachtung der Patienten, konnte festgestellt werden, dass Patienten mit einer Liegedauer auf der Intensivstation von mindestens 3 Tagen, postoperativ eine signifikant höhere

Syndecan-1-Serumkonzentration aufzeigten als Patienten mit einer Liegedauer auf der Intensivstation von 2 Tagen oder weniger ( $p = 0,012$ ). Somit scheint die postoperative Syndecan-1-Serumkonzentration als Parameter in Frage zu kommen, welcher eine längere Liegedauer auf der Intensivstation vorhersagen kann.

In der Recherche konnten bis dato keine Studien gefunden werden, welche diesen Zusammenhang untersuchten.

#### *Sheddingparameter vs. pCO<sub>2</sub>-Gap*

Hinsichtlich der Fragestellung, ob die Sheddingparameter oder der pCO<sub>2</sub>-Gap ein besserer Prädiktor bezüglich einer Organfunktionsstörung bei abdominal-chirurgischen Patienten sind, zeigen die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit klare Ergebnisse: So konnte bei Patienten welche postoperativ einen höheren SOFA-Score aufweisen ein signifikanter Anstieg der Syndecan-1- und Hyaluronsäure-Serumkonzentration nachgewiesen werden. Auch die Länge der Liegedauer auf der Intensivstation war mit höheren Syndecan-1-Serumkonzentrationen assoziiert. Bei diesen Patienten zeigte sich allerdings kein Zusammenhang bezüglich der Höhe des pCO<sub>2</sub>-Gaps. In anderen Studien bei septischen Patienten ging ein hoher pCO<sub>2</sub>-Gap mit der schwere eines Organversagens gemessen am SOFA-Score und einer höheren Mortalität einher.<sup>162,163</sup> Allerdings waren in den Studien ausschließlich septische Patienten eingeschlossen. Ob sich der pCO<sub>2</sub>-Gap auch bei einem breiteren Patientenkollektiv als Prädiktor für eine Organdysfunktionsstörung eignet kann anhand der vorliegenden Arbeit angezweifelt werden.

Zusammenfassend kann postuliert werden, dass die Sheddingparameter ein besserer Prädiktor hinsichtlich einer sich entwickelnden Organdysfunktion sind als der pCO<sub>2</sub>-Gap.

### **5.7 Ausblick und Therapieansätze**

Große chirurgische Eingriffe können eine nicht infektiöse und noch nicht umfassend verstandene systemische Entzündungsreaktion hervorrufen, die zu Gewebeerstörung und Organfunktionsstörungen führen kann.<sup>10</sup> Im Rahmen einer solchen Entzündungsreaktion spielt insbesondere die Schädigung der endothelialen Glykokalyx eine wichtige Rolle, da ihr eine zentrale Bedeutung für die Aufrechterhaltung der vaskulären Barriere, der Mikrozirkulation und letzten Endes der Organdurchblutung zukommt.<sup>3,10,164</sup> Da erhöhte Plasmakonzentrationen von Glykokalyxbestandteilen bei kritisch kranken Patienten eindeutig im Zusammenhang mit einer schlechten Prognose stehen, bieten sich hier Angriffspunkte hinsichtlich der Vermeidung und der Therapie von perioperativen Organfunktionsstörungen.<sup>2,3</sup> Auch bezüglich der Prädiktion von postoperativem Verlauf und Outcome können anhand der Serumkonzentrationen der Glykokalyxbestandteile Rückschlüsse gezogen werden.

In Vitro Studien zeigten, dass durch die Gabe von Sphingosin-1-phosphat ein Shedding der endothelialen Glykokalyx aktiv verhindert werden kann. Darüber hinaus fand dieselbe Gruppe heraus, dass Sphingosin-1-phosphat eine wichtige Rolle in der Synthese der endothelialen Glykokalyx spielt, die über den Phosphoinositid-3-Kinase-Weg vermittelt wird. <sup>165,166</sup>

Auch die Kombination aus Hyaluronsäure und Chondroitinsulfat, zwei in der Glykokalyx reichlich vorhandene GAG, regenerierte teilweise die durch Hyaluronidase geschädigte kapilläre Glykokalyx bei Hamstern. <sup>167</sup>

An isolierten perfundierten Meerschweinchenherzen konnte gezeigt werden, dass die Glykokalyx durch eine Vorbehandlung mit Hydrocortison oder Antithrombin vor einem Ischämie/Reperfusionsschaden oder einem durch TNF- $\alpha$  initiierten entzündlichen Abbau geschützt werden konnte. <sup>85,94,168,169</sup>

Eine weitere Studie an isolierten Meerschweinchenherzen zeigte, dass die exogene Verabreichung von Stickstoffmonoxid, während der Reperfusion, die Glykokalyx schützt. <sup>170</sup>

In einem hämorrhagischen Schockmodell bei Ratten, konnte aufgezeigt werden, dass die Gabe von gefrorenen Frischplasma (FFP) einen regenerierenden Effekt auf die endotheliale Glykokalyx hatte. So zeigte sich nach FFP-Gabe eine größere Dicke der endothelialen Glykokalyx, sowie eine Abnahme der Syndecan-1-Plasmakonzentration im Gegensatz zur Gabe von Ringer-Laktat-Lösung oder 6%iger Hydroxyethylstärke. <sup>171</sup>

In klinischen Studien konnte auch beim Menschen nachgewiesen werden, dass es durch Gabe von FFP bei schwer verletzten Patienten zu einer Abnahme der Syndecan-1-Plasmaspiegel kommt, was darauf hindeutet, dass nach der Verabreichung von FFP eine teilweise Wiederherstellung der endothelialen Glykokalyx stattfindet. <sup>172</sup>

Auch in einer randomisierten prospektiven Studie bei septischen Patienten konnte eine Abnahme des Syndecan-1-Plasmaspiegels bei Patienten die FFP erhielten nachgewiesen werden. <sup>173</sup> Welcher Mechanismus dafür verantwortlich ist, bleibt bis heute allerdings unklar und bedarf weiterer Forschung. <sup>167</sup>

In Zusammenschau existieren also verschiedene Therapieansätze, welche auf eine Regeneration der endothelialen Glykokalyx nach ihrer Schädigung abzielen. Dadurch könnten in Zukunft auch neue Möglichkeiten entstehen Komplikationen bei Patienten mit großen chirurgischen Eingriffen, die in Zusammenhang mit einer Schädigung der endothelialen Glykokalyx stehen, zu reduzieren und den postoperativen Verlauf zu optimieren.

## 5.8 Schlussfolgerungen

Die vorliegende Studie zeigt, dass es perioperativ zu einem Anstieg der Sheddingparameter Syndecan-1 und Hyaluronsäure im Rahmen von abdominal-chirurgischen Operationen kommt.

Bezüglich der Prädiktion von postoperativem Verlauf und Organdysfunktion konnte diese Studie zu neuen Erkenntnissen beitragen: So zeigte sich, dass insbesondere die Sheddingparameter Syndecan-1 und Hyaluronsäure als Prädiktor für einen größeren Ressourceneinsatz von Noradrenalin bis zum ersten postoperativen Tag dienen. Außerdem korrelierten beide Bestandteile postoperativ gemessen stark mit dem SOFA-Score am ersten postoperativen Tag. Die postoperative Syndecan-1- und Hyaluronsäure-Serumkonzentration können dementsprechend als frühzeitiger Parameter zur Abschätzung des Weiteren postoperativen Verlaufs und der Entwicklung einer Organdysfunktion bei abdominal-chirurgischen Patienten herangezogen werden.

Generell konnte nachgewiesen werden, dass der Ressourceneinsatz (von Noradrenalin und kristalloider Flüssigkeit) zur Behandlung einer Makrozirkulationsstörung mit der Höhe der Syndecan-1- und Hyaluronsäure-Serumkonzentration zusammenhängt.

Zusätzlich zeigte sich, dass der Peak des Laktatwertes bereits postoperativ erreicht wurde und der Anstieg der Syndecan-1- und Hyaluronsäure-Serumkonzentration bis zum ersten postoperativen Tag anhielt. Demzufolge kann davon ausgegangen werden, dass eine Mikrozirkulationsstörung mit Laktatanstieg zu einer im Verlauf folgenden Schädigung der endothelialen Glykokalyx führen kann.

Die Untersuchung bezüglich des Auftretens eines Decouplings und dem Nachweis eines vermehrten Sheddings der endothelialen Glykokalyx konnte in dieser Studie nicht nachgewiesen werden. Es zeigte sich zwar ein größerer Anstieg der Sheddingparameter in der Gruppe mit Patienten, welche ein Decoupling zeigten, allerdings waren die Ergebnisse nicht signifikant. Womöglich steigen die Sheddingparameter im Rahmen der Mikrozirkulationsstörung beim Vorliegen eines Decouplings im Verlauf weiter an und es zeigt sich erst später ein statistischer Zusammenhang. Dafür müsste die Studie allerdings wiederholt und um weitere Messzeitpunkte ergänzt werden.

Der  $p\text{CO}_2$ -Gap stand in keinem statistischen Zusammenhang mit den Sheddingparametern und es zeigte sich keine Korrelation mit dem SOFA-Score oder der Liegedauer auf der Intensivstation, sodass er sich als schlechter Parameter für den Nachweis eines Decouplings erwies.

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass es mit dieser Studie gelang den Zusammenhang zwischen Makro- und Mikrozirkulationsstörung und der Schädigung der

## Diskussion

endothelialen Glykokalyx darzustellen und insbesondere die Sheddingparameter Syndecan-1 und Hyaluronsäure als Prädiktoren für das postoperative Outcome bei abdominalchirurgischen Operationen zu demaskieren.

## 6 Literaturverzeichnis

- 1 Hahn RG, Patel V, Dull RO. Human glycocalyx shedding: Systematic review and critical appraisal. *Acta Anaesthesiol Scand* 2021; **65**: 590–606.
- 2 Holzmann MS, Winkler MS, Strunden MS, *et al.* Syndecan-1 as a biomarker for sepsis survival after major abdominal surgery. *Biomark Med* 2018; **12**: 119–27.
- 3 Jedlicka J, Becker BF, Chappell D. Endothelial Glycocalyx. *Crit Care Clin* 2020; **36**: 217–32.
- 4 Weiser TG, Haynes AB, Molina G, *et al.* Estimate of the global volume of surgery in 2012: an assessment supporting improved health outcomes. *The Lancet* 2015; **385**: 11.
- 5 Wappler F. Preoperative evaluation of patients with cardiopulmonary risks. *Anästh Intensiv* 2016; **57**: 258–73.
- 6 Boehm O, Pfeiffer MKA, Baumgarten G, *et al.* Perioperatives Risiko und Letalität nach großen chirurgischen Eingriffen. *Anaesthesist* 2015; **64**: 814–27.
- 7 Kristensen S, Knuuti J, Saraste A, *et al.* 2014 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management: The Joint Task Force on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Anaesthesiology (ESA). *Eur Heart J* 2014; **35**: 2383–431.
- 8 Fleisher LA, Fleischmann KE, Auerbach AD, *et al.* 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2014; **130(23)**: 199–267.
- 9 International Surgical Outcomes Study group. Global patient outcomes after elective surgery: prospective cohort study in 27 low-, middle- and high-income countries. *Br J Anaesth* 2016; **117**: 601–9.
- 10 Margraf A, Ludwig N, Zarbock A, *et al.* Systemic Inflammatory Response Syndrome After Surgery: Mechanisms and Protection. *Anesth Analg* 2020; **131**: 1693–707.
- 11 Hackett NJ, De Oliveira GS, Jain UK, *et al.* ASA class is a reliable independent predictor of medical complications and mortality following surgery. *Int J Surg* 2015; **18**: 184–90.
- 12 Nicklas JY, Diener O, Leistenschneider M, *et al.* Personalised haemodynamic management targeting baseline cardiac index in high-risk patients undergoing major abdominal surgery: a randomised single-centre clinical trial. *Br J Anaesth* 2020; **125**: 122–32.
- 13 Dubin A, Pozo MO, Casabella CA, *et al.* Increasing arterial blood pressure with norepinephrine does not improve microcirculatory blood flow: a prospective study. *Crit Care* 2009; **13**: R92.
- 14 Schmidt RF, Lang F, Heckmann M. Physiologie des Menschen - mit Pathophysiologie, 31st edn. Berlin, Heidelberg: Springer Verlag, 2010.
- 15 Gekle M, Wischmeyer E, Gründer S, *et al.* Taschenlehrbuch Physiologie, 2nd edn. Stuttgart: Thieme, 2015.

- 16 Wilhelm W. Praxis der Anästhesiologie, 1st edn. Berlin, Heidelberg: Springer Verlag, 2018.
- 17 Vincent J-L, Rhodes A, Perel A, *et al.* Clinical review: Update on hemodynamic monitoring - a consensus of 16. *Crit Care* 2011; **15**: 229.
- 18 Janssens U, Jung C, Hennersdorf M, *et al.* Empfehlungen zum hämodynamischen Monitoring in der internistischen Intensivmedizin. *Kardiologe* 2016; **10**: 149–69.
- 19 Deutsche Gesellschaft für Anästhesie und Intensivmedizin, S1-Leitlinie Intraoperative klinische Anwendung von hämodynamischem Monitoring bei nicht-kardiochirurgischen Patient:innen, Version 1,0, 20.09.2023, Verfügbar unter: [https://register.awmf.org/assets/guidelines/001-049I\\_S1\\_Intraoperative-klinische-Anwendung-von-haemodynamischem-Monitoring-bei-nicht-kardiochirurgischen-PatientInnen\\_2023-10.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/001-049I_S1_Intraoperative-klinische-Anwendung-von-haemodynamischem-Monitoring-bei-nicht-kardiochirurgischen-PatientInnen_2023-10.pdf), Zugriff am 23.01.2024.
- 20 Rex S, de Waal EEC, Buhre W. Perioperatives hämodynamisches Monitoring. *Anästh Intensiv* 2010; **51**: 160–77.
- 21 Habicher M, Zajonz T, Heringlake M, *et al.* S3-Leitlinie zur intensivmedizinischen Versorgung herzchirurgischer Patienten: Hämodynamisches Monitoring und Herz-Kreislauf – ein Update. *Anaesthesist* 2018; **67**: 375–9.
- 22 Saugel B, Sessler DI. Perioperative Blood Pressure Management. *Anesthesiology* 2021; **134**: 250–61.
- 23 Mascha EJ, Yang D, Weiss S, *et al.* Intraoperative Mean Arterial Pressure Variability and 30-day Mortality in Patients Having Noncardiac Surgery. *Anesthesiology* 2015; **123**: 79–91.
- 24 Sessler DI, Bloomstone JA, Aronson S, *et al.* Perioperative Quality Initiative consensus statement on intraoperative blood pressure, risk and outcomes for elective surgery. *Br J Anaesth* 2019; **122**: 563–74.
- 25 Walsh M, Devereaux P, Garg A. Relationship between intraoperative mean arterial pressure and clinical outcomes after noncardiac surgery: toward an empirical definition of hypotension. *Perioper Med* 2013; **119(3)**: 507–15.
- 26 Eberhart L, Bein B. Intraoperative Hypotonie: Therapie. *AINS - Anästhesiol · Intensivmed · Notfallmedizin · Schmerzther* 2017; **52**: 45–54.
- 27 Karow T, Lang-Roth R. Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie, 20th edn. Köln: Thomas Karow, 2012.
- 28 Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin, S3-Leitlinie Intravasale Volumentherapie bei Erwachsenen, Version 2.0, 21.07.2020, Verfügbar unter: [https://register.awmf.org/assets/guidelines/001-020I\\_S3\\_Intravasale-Volumentherapie-Erwachsene\\_2020-10.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/001-020I_S3_Intravasale-Volumentherapie-Erwachsene_2020-10.pdf), Zugriff am 08.10.2023.
- 29 Doherty M, Buggy DJ. Intraoperative fluids: how much is too much? *Br J Anaesth* 2012; **109**: 69–79.
- 30 Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM), Rote-Hand-Brief zu Hydroxyethylstärke (HES)-haltigen Infusionslösungen: Ruhen der Zulassung wegen fortgesetzter Verwendung in kontraindizierten Patientengruppen mit erhöhtem Risiko eines ernststen Schadens, 01.07.2022, Verfügbar unter:

<https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2022/rhb-hes.html> , Zugriff am 08.10.2023.

- 31 Grottko O, Frietsch T, Maas M, et al. Umgang mit Massivblutungen und assoziierten perioperativen Gerinnungsstörungen: Handlungsempfehlung der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin. *Anaesthesist* 2013; **62**: 213–24.
- 32 Kozek-Langenecker SA, Afshari A, Albaladejo P, et al. Management of severe perioperative bleeding: Guidelines from the European Society of Anaesthesiology. *Eur J Anaesthesiol* 2013; **30**: 270–382.
- 33 Bundesärztekammer, Querschnitts-Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten – Gesamtnovelle 2020, 21.08.2020, Verfügbar unter: [https://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user\\_upload/\\_old-files/downloads/pdf-Ordner/MuE/Querschnitts-Leitlinien\\_BAEK\\_zur\\_Therapie\\_mit\\_Blutkomponenten\\_und\\_Plasmaderivaten-Gesamtnovelle\\_2020.pdf](https://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/_old-files/downloads/pdf-Ordner/MuE/Querschnitts-Leitlinien_BAEK_zur_Therapie_mit_Blutkomponenten_und_Plasmaderivaten-Gesamtnovelle_2020.pdf), Zugriff am 08.10.2023. 2020.
- 34 Ellis CG, Jagger J, Sharpe M. The microcirculation as a functional system. *Crit Care* 2005; **9**: 3–8.
- 35 Guven G, Hilty MP, Ince C. Microcirculation: Physiology, Pathophysiology, and Clinical Application. *Blood Purif* 2020; **49**: 143–50.
- 36 Ince C. The microcirculation is the motor of sepsis. *Crit Care* 2005; **9**: 13–9.
- 37 Ince C, De Backer D, Mayeux PR. Microvascular Dysfunction in the Critically Ill. *Crit Care Clin* 2020; **36**: 323–31.
- 38 Pries AR, Secomb TW, Gaehtgens P. The endothelial surface layer. *Pflüg Arch - Eur J Physiol* 2000; **440**: 653–66.
- 39 Chappell D, Jacob M, Becker BF, et al. Expedition Glykokalyx: Ein neu entdecktes „Great Barrier Reef“. *Anaesthesist* 2008; **57**: 959–69.
- 40 Reitsma S, Slaaf DW, Vink H, et al. The endothelial glycocalyx: composition, functions, and visualization. *Pflüg Arch - Eur J Physiol* 2007; **454**: 345–59.
- 41 Moore JPR, Dyson A, Singer M, et al. Microcirculatory dysfunction and resuscitation: why, when, and how. *Br J Anaesth* 2015; **115**: 366–75.
- 42 Davis MJ. Physiological Role(s) of the Vascular Myogenic Response. *Microcirculation* 2012; **19**: 99–114.
- 43 Chien S. Mechanotransduction and endothelial cell homeostasis: the wisdom of the cell. *Am J Physiol-Heart Circ Physiol* 2007; **292**: 1209–24.
- 44 Souilhol C, Serbanovic-Canic J, Fragiadaki M, et al. Endothelial responses to shear stress in atherosclerosis: a novel role for developmental genes. *Nat Rev Cardiol* 2020; **17**: 52–63.
- 45 Vallet B. Endothelial cell dysfunction and abnormal tissue perfusion. *Crit Care Med* 2002; **30**: 229–34.
- 46 Carey DJ. Syndecans: multifunctional cell-surface co-receptors. *Biochem J* 1997; **327**: 1–16.

- 47 Fransson L, Belting M, Cheng F, et al. Novel aspects of glypican glycobiology. *Cell Mol Life Sci CMLS* 2004; **61**: 1016–24.
- 48 Ihrcke NS, Wrenshall LE, Lindman BJ, et al. Role of heparan sulfate in immune system-blood vessel interactions. *Immunol Today* 1993; **14**: 500–5.
- 49 Nandi A, Estess P, Siegelman MH. Hyaluronan Anchoring and Regulation on the Surface of Vascular Endothelial Cells Is Mediated through the Functionally Active Form of CD44. *J Biol Chem* 2000; **275**: 14939–48.
- 50 Scott JE, Heatley F. Hyaluronan forms specific stable tertiary structures in aqueous solution: A <sup>13</sup>C NMR study. *Proc Natl Acad Sci* 1999; **96**: 4850–5.
- 51 Bartosch AMW, Mathews R, Tarbell JM. Endothelial Glycocalyx-Mediated Nitric Oxide Production in Response to Selective AFM Pulling. *Biophys J* 2017; **113**: 101–8.
- 52 Huxley VH, Curry FE. Differential actions of albumin and plasma on capillary solute permeability. *Am J Physiol-Heart Circ Physiol* 1991; **260**: 1645–54.
- 53 Starling EH. On the Absorption of Fluids from the Connective Tissue Spaces. *J Physiol*. 1896; 312–26.
- 54 Jacob M, Bruegger D, Rehm M, et al. The endothelial glycocalyx affords compatibility of Starling's principle and high cardiac interstitial albumin levels. *Cardiovasc Res* 2007; **73**: 575–86.
- 55 Jacob M, Bruegger D, Rehm M, et al. Contrasting Effects of Colloid and Crystalloid Resuscitation Fluids on Cardiac Vascular Permeability. *Anesthesiology* 2006; **104**: 1223–31.
- 56 Hu X, Adamson RH, Liu B, et al. Starling forces that oppose filtration after tissue oncotic pressure is increased. *Am J Physiol-Heart Circ Physiol* 2000; **279**: 1724–36.
- 57 Levick JR. Revision of the Starling principle: new views of tissue fluid balance. *J Physiol* 2004; **557**: 704–704.
- 58 Rehm M, Zahler S, Lötsch M, et al. Endothelial Glycocalyx as an Additional Barrier Determining Extravasation of 6% Hydroxyethyl Starch or 5% Albumin Solutions in the Coronary Vascular Bed. *Anesthesiology* 2004; **100**: 1211–23.
- 59 Weinbaum S, Tarbell JM, Damiano ER. The Structure and Function of the Endothelial Glycocalyx Layer. *Annu Rev Biomed Eng* 2007; **9**: 121–67.
- 60 Adamson RH, Lenz JF, Zhang X, et al. Oncotic pressures opposing filtration across non-fenestrated rat microvessels: Oncotic pressures opposing filtration. *J Physiol* 2004; **557**: 889–907.
- 61 Pillinger NL, Kam PCA. Endothelial Glycocalyx: Basic Science and Clinical Implications. *Anaesth Intensive Care* 2017; **45**: 295–307.
- 62 Florian JA, Kosky JR, Ainslie K, et al. Heparan Sulfate Proteoglycan Is a Mechanosensor on Endothelial Cells. *Circ Res* 2003; **93**: 136–42.
- 63 Mochizuki S, Vink H, Hiramatsu O, et al. Role of hyaluronic acid glycosaminoglycans in shear-induced endothelium-derived nitric oxide release. *Am J Physiol-Heart Circ Physiol* 2003; **285**: 722–6.

- 64 Lipowsky HH. The Endothelial Glycocalyx as a Barrier to Leukocyte Adhesion and Its Mediation by Extracellular Proteases. *Ann Biomed Eng* 2012; **40**: 840–8.
- 65 Vink H, Constantinescu AA, Spaan JAE. Oxidized Lipoproteins Degrade the Endothelial Surface Layer: Implications for Platelet-Endothelial Cell Adhesion. *Circulation* 2000; **101**: 1500–2.
- 66 Sakr Y, Dubois M-J, De Backer D, et al. Persistent microcirculatory alterations are associated with organ failure and death in patients with septic shock. *Crit Care Med* 2004; **32**: 1825–31.
- 67 Strain WD, Paldánus PM. Diabetes, cardiovascular disease and the microcirculation. *Cardiovasc Diabetol* 2018; **17**: 57.
- 68 Standl T, Annecke T, Cascorbi I, et al. The Nomenclature, Definition and Distinction of Types of Shock. *Dtsch Arztebl Int* 2018; **115(45)**: 757–68.
- 69 Fries M, Marx G. Shock-related microvascular dysfunction – diagnosis and therapeutic options. *Anästhesi Intensiv* 2014; **55**: 15–22.
- 70 Ince C. Hemodynamic coherence and the rationale for monitoring the microcirculation. *Crit Care* 2015; **19**: 8.
- 71 Abassi Z, Armaly Z, Heyman SN. Glycocalyx Degradation in Ischemia-Reperfusion Injury. *Am J Pathol* 2020; **190**: 752–67.
- 72 Furák J, Németh T, Lantos J, et al. Perioperative Systemic Inflammation in Lung Cancer Surgery. *Front Surg* 2022; **9**: 883322.
- 73 Ni Choileain N, Redmond HP. Cell Response to Surgery. *Arch Surg* 2006; **141**: 1132–40.
- 74 Roh JS, Sohn DH. Damage-Associated Molecular Patterns in Inflammatory Diseases. *Immune Netw* 2018; **18**: 27.
- 75 Alazawi W, Pirmadjid N, Lahiri R, et al. Inflammatory and Immune Responses to Surgery and Their Clinical Impact. *Ann Surg* 2016; **264**: 73–80.
- 76 Kintrup S, Hellenthal K, Wagner N-M. Perioperative Organdysfunktionen und Outcome – das Endothel im Fokus. 2022; **63**: 454–63.
- 77 Seal JB, Gewertz BL. Vascular Dysfunction in Ischemia-Reperfusion Injury. *Ann Vasc Surg* 2005; **19**: 572–84.
- 78 Ferrari RS, Andrade CF. Oxidative Stress and Lung Ischemia-Reperfusion Injury. *Oxid Med Cell Longev* 2015; **2015**: 1–14.
- 79 Zimmerman BJ, Granger DN. Mechanisms of Reperfusion Injury. *Am J Med Sci* 1994; **307**: 284–92.
- 80 Yu H, Kalogeris T, Korthuis RJ. Reactive species-induced microvascular dysfunction in ischemia/reperfusion. *Free Radic Biol Med* 2019; **135**: 182–97.
- 81 Chappell D, Jacob M, Rehm M, et al. Heparinase selectively sheds heparan sulphate from the endothelial glycocalyx. *Biol Chem* 2008; **389**: 79–82.

- 82 van den Berg B, Vink H. Glycocalyx perturbation: cause or consequence of damage to the vasculature? *Am J Physiol-Heart Circ Physiol* 2006; **290**: 2174–5.
- 83 Mulivor AW, Lipowsky HH. Inflammation- and ischemia-induced shedding of venular glycocalyx. *Am J Physiol-Heart Circ Physiol* 2004; **286**: 1672–80.
- 84 Henry CBS, Duling BR. TNF- $\alpha$  increases entry of macromolecules into luminal endothelial cell glycocalyx. *Am J Physiol-Heart Circ Physiol* 2000; **279**: 2815–23.
- 85 Chappell D, Hofmann-Kiefer K, Jacob M, *et al.* TNF- $\alpha$  induced shedding of the endothelial glycocalyx is prevented by hydrocortisone and antithrombin. *Basic Res Cardiol* 2009; **104**: 78–89.
- 86 Annecke T, Fischer J, Hartmann H, *et al.* Shedding of the coronary endothelial glycocalyx: effects of hypoxia/reoxygenation vs ischaemia/reperfusion. *Br J Anaesth* 2011; **107**: 679–86.
- 87 Kamp-Jensen M, Olesen KL, Bach V, *et al.* Changes in serum electrolyte and atrial natriuretic peptide concentrations, acid-base and haemodynamic status after rapid infusion of isotonic saline and Ringer lactate solution in healthy volunteers. *Br J Anaesth* 1990; **64**: 606–10.
- 88 Bruegger D, Jacob M, Rehm M, *et al.* Atrial natriuretic peptide induces shedding of endothelial glycocalyx in coronary vascular bed of guinea pig hearts. *Am J Physiol-Heart Circ Physiol* 2005; **289**: 1993–9.
- 89 Jacob M, Saller T, Chappell D, *et al.* Physiological levels of A-, B- and C-type natriuretic peptide shed the endothelial glycocalyx and enhance vascular permeability. *Basic Res Cardiol* 2013; **108**: 347.
- 90 Hippensteel JA, Uchimido R, Tyler PD, *et al.* Intravenous fluid resuscitation is associated with septic endothelial glycocalyx degradation. *Crit Care* 2019; **23**: 259.
- 91 Nelson A, Berkestedt I, Schmidtchen A, *et al.* Increased levels of glycosaminoglycans during septic shock: relation to mortality and the antibacterial actions of plasma. *Shock* 2008; **30**: 623–7.
- 92 Johansson PI, Stensballe J, Rasmussen LS, *et al.* A High Admission Syndecan-1 Level, A Marker of Endothelial Glycocalyx Degradation, Is Associated With Inflammation, Protein C Depletion, Fibrinolysis, and Increased Mortality in Trauma Patients. *Ann Surg* 2011; **254**: 194–200.
- 93 Gonzalez Rodriguez E, Ostrowski SR, Cardenas JC, *et al.* Syndecan-1: A Quantitative Marker for the Endotheliopathy of Trauma. *J Am Coll Surg* 2017; **225**: 419–27.
- 94 Chappell D, Dörfler N, Jacob M, *et al.* Glycocalyx protection reduces leukocyte adhesion after ischemia/reperfusion. *Shock* 2010; **34**: 133–9.
- 95 Myers GJ, Wegner J. Endothelial Glycocalyx and Cardiopulmonary Bypass. *J Extra Corpor Technol* 2017; **49(3)**: 174–81.
- 96 Rehm M, Bruegger D, Christ F, *et al.* Shedding of the Endothelial Glycocalyx in Patients Undergoing Major Vascular Surgery With Global and Regional Ischemia. *Circulation* 2007; **116**: 1896–906.
- 97 Rubio-Gayosso I, Platts SH, Duling BR. Reactive oxygen species mediate modification of glycocalyx during ischemia-reperfusion injury. *Am J Physiol-Heart Circ Physiol* 2006; **290**: 2247–56.

- 98 Steppan J, Hofer S, Funke B, *et al.* Sepsis and Major Abdominal Surgery Lead to Flaking of the Endothelial Glycocalix. *J Surg Res* 2011; **165**: 136–41.
- 99 Weinberg L. Trajectory of plasma syndecan-1 and heparan sulphate during major surgery: A retrospective observational study. *Acta Anaesthesiol Scand* 2022; **67(1)**: 4–11.
- 100 Lima R, Villela N, Castiglione R, *et al.* Dissociation between macro- and microvascular parameters in the early phase of hemorrhagic shock. *Microvasc Res* 2019; **126**: 103909.
- 101 Vincent J-L, De Backer D. Circulatory Shock. *N Engl J Med* 2013; **369**: 1726–34.
- 102 De Backer D, Creteur J, Preiser J-C, *et al.* Microvascular Blood Flow Is Altered in Patients with Sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; **166**: 98–104.
- 103 De Backer D, Donadello K, Taccone FS, *et al.* Microcirculatory alterations: potential mechanisms and implications for therapy. *Ann Intensive Care* 2011; **1**: 27.
- 104 Wollborn J, Jung C, Göbel U, *et al.* Evaluation der Mikrozirkulation bei kritisch kranken Patienten: Relevanz, praktische Möglichkeiten und wissenschaftliche Evidenz. *Anaesthesist* 2020; **69**: 753–7.
- 105 Dumas G, Lavillegrand J-R, Joffre J, *et al.* Mottling score is a strong predictor of 14-day mortality in septic patients whatever vasopressor doses and other tissue perfusion parameters. *Crit Care* 2019; **23**: 211.
- 106 De Backer D. Lactic acidosis. *Intensive Care Med* 2003; **29**: 699–702.
- 107 Dilken O, Ergin B, Ince C. Assessment of sublingual microcirculation in critically ill patients: consensus and debate. *Ann Transl Med* 2020; **8**: 793–793.
- 108 Tanaka S, Harrois A, Nicolai C, *et al.* Qualitative real-time analysis by nurses of sublingual microcirculation in intensive care unit: the MICRONURSE study. *Crit Care* 2015; **19**: 388.
- 109 Lee J, Wright F, Barber R, *et al.* Central venous oxygen saturation in shock: a study in man. *Anesthesiology* 1972; **36**: 472–8.
- 110 Bloos F, Reinhart K. The value of central venous O<sub>2</sub> saturation for assessment of tissue oxygenation. *DMW - Dtsch Med Wochenschr* 2004; **129**: 2601–4.
- 111 Reinhart K, Kuhn H, Hartog C, *et al.* Continuous central venous and pulmonary artery oxygen saturation monitoring in the critically ill. *Intensive Care Med* 2004; **30**: 1572–8.
- 112 Dueck MH, Boerner U. Trends but Not Individual Values of Central Venous Oxygen Saturation Agree with Mixed Venous Oxygen Saturation during Varying Hemodynamic Conditions. *Anesthesiology* 2005; **103**: 249–57.
- 113 Romagnoli S, Ricci Z, Balsorano P, *et al.* Comparison between mixed and central venous oxygen saturation in patients with severe acute heart failure after cardiac surgery: A prospective observational study. *Int J Cardiol* 2014; **175**: 566–7.
- 114 Sander M, Spies CD, Foer A, *et al.* Agreement of central venous saturation and mixed venous saturation in cardiac surgery patients. *Intensive Care Med* 2007; **33**: 1719–25.
- 115 Ltaief Z, Schneider AG, Liaudet L. Pathophysiology and clinical implications of the veno-arterial PCO<sub>2</sub> gap. *Crit Care* 2021; **25**: 318.

- 116 Vallet B, Pinsky MR, Cecconi M. Resuscitation of patients with septic shock: please “mind the gap”! *Intensive Care Med* 2013; **39**: 1653–5.
- 117 Randall HM, Cohen J. Anaerobic CO<sub>2</sub> production by dog kidney in vitro. *Am J Physiol-Leg Content* 1966; **211**: 493–505.
- 118 Geers C, Gros G. Carbon Dioxide Transport and Carbonic Anhydrase in Blood and Muscle. *Physiol Rev* 2000; **80**: 681–715.
- 119 Gavelli F, Teboul J-L, Monnet X. How can CO<sub>2</sub>-derived indices guide resuscitation in critically ill patients? *J Thorac Dis* 2019; **11**: S1528–37.
- 120 Huette P, Ellouze O, Abou-Arab O, et al. Venous-to-arterial pCO<sub>2</sub> difference in high-risk surgical patients. *J Thorac Dis* 2019; **11**: 1551–7.
- 121 Mallat J, Lemyze M, Tronchon L, et al. Use of venous-to-arterial carbon dioxide tension difference to guide resuscitation therapy in septic shock. *World J Crit Care Med* 2016; **5**: 47.
- 122 Dres M, Monnet X, Teboul J-L. Hemodynamic management of cardiovascular failure by using PCO<sub>2</sub> venous-arterial difference. *J Clin Monit Comput* 2012; **26**: 367–74.
- 123 Bakker J, Vincent J-L, Gris P, et al. Veno-arterial Carbon Dioxide Gradient in Human Septic Shock. *Chest* 1992; **101**: 509–15.
- 124 Vallet B, Teboul J-L, Cain S, et al. Venoarterial CO<sub>2</sub> difference during regional ischemic or hypoxic hypoxia. *J Appl Physiol* 2000; **89**: 1317–21.
- 125 Bitar ZI, Maadarani OS, El-Shably AM, et al. The Forgotten Hemodynamic (PCO<sub>2</sub> Gap) in Severe Sepsis. *Crit Care Res Pr* 2020; **2020**: 9281623.
- 126 Creteur J, De Backer D, Sakr Y, et al. Sublingual capnometry tracks microcirculatory changes in septic patients. *Intensive Care Med* 2006; **32**: 516–23.
- 127 Ospina-Tascón GA, Umaña M, Bermúdez WF, et al. Can venous-to-arterial carbon dioxide differences reflect microcirculatory alterations in patients with septic shock? *Intensive Care Med* 2016; **42**: 211–21.
- 128 De Backer D. Is microcirculatory assessment ready for regular use in clinical practice? *Curr Opin Crit Care* 2019; **25**: 280–4.
- 129 Al Duhailib Z, Hegazy AF, Lalli R, et al. The Use of Central Venous to Arterial Carbon Dioxide Tension Gap for Outcome Prediction in Critically Ill Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Crit Care Med* 2020; **48**: 1855–61.
- 130 Guilherme E, Delignette M, Pambet H, et al. PCO<sub>2</sub> gap, its ratio to arteriovenous oxygen content, ScvO<sub>2</sub> and lactate in high-risk abdominal surgery patients: An observational study. *Anaesth Crit Care Pain Med* 2022; **41(2)**: 101033.
- 131 Robin E, Futier E, Pires O, et al. Central venous-to-arterial carbon dioxide difference as a prognostic tool in high-risk surgical patients. *Crit Care* 2015; **19**: 227.
- 132 Marx G, Muhl E, Zacharowski K, et al. Scores in der Intensivmedizin. In: Die Intensivmedizin. Berlin, Heidelberg: Springer, 2015: 1–18.

- 133 Fleig V, Brenck F, Wolff M, et al. Scoring-Systeme in der Intensivmedizin: Grundlagen, Modelle, Anwendung und Grenzen. *Anaesthesist* 2011; **60**: 963–74.
- 134 Moreno R, Vincent J, Matos R, et al. The use of maximum SOFA score to quantify organ dysfunction/failure in intensive care. *Intensive Care Med* 1999; **25(7)**: 686–96.
- 135 Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016; **315**: 801–10.
- 136 Ferreira Lopes F, Peres Bota D, Bross A, et al. Serial Evaluation of the SOFA Score to Predict Outcome in Critically Ill Patients. *JAMA* 2001; **286**: 1754–8.
- 137 Antonelli M, Moreno R, Vincent JL, et al. Application of SOFA score to trauma patients. *Intensive Care Med* 1999; **25**: 389–94.
- 138 Velho TR, Pereira RM, Paixão T, et al. Sequential Organ Failure Assessment Score in the ICU As a Predictor of Long-Term Survival After Cardiac Surgery. *Crit Care Explor* 2022; **4**: e0682.
- 139 De Backer D, Creteur J, Dubois M-J, et al. Microvascular alterations in patients with acute severe heart failure and cardiogenic shock. *Am Heart J* 2004; **147**: 91–9.
- 140 De Backer D, Dubois M-J, Schmartz D, et al. Microcirculatory Alterations in Cardiac Surgery: Effects of Cardiopulmonary Bypass and Anesthesia. *Ann Thorac Surg* 2009; **88**: 1396–403.
- 141 Dubin A, Pozo M, Ferrara G, et al. Systemic and microcirculatory responses to progressive hemorrhage. *Intensive Care Med* 2009; **35(3)**: 556–64.
- 142 Chelazzi C, Villa G, Mancinelli P, et al. Glycocalyx and sepsis-induced alterations in vascular permeability. *Crit Care* 2015; **19**: 26.
- 143 Hadem J, Rossnick R, Hesse B, et al. Endothelial dysfunction following coronary artery bypass grafting: Influence of patient and procedural factors. *Herz* 2020; **45**: 86–94.
- 144 Russell R. Atherosclerosis — An Inflammatory Disease. *N Engl J Med* 1999; **340(2)**: 115–26.
- 145 Bihari S, Dixon D-L, Painter T, et al. Understanding Restrictive Versus Liberal Fluid Therapy for Major Abdominal Surgery Trial Results: Did Liberal Fluids Associate With Increased Endothelial Injury Markers? *Crit Care Explor* 2021; **3**: e0316.
- 146 Chappell D, Bruegger D, Potzel J, et al. Hypervolemia increases release of atrial natriuretic peptide and shedding of the endothelial glycocalyx. *Crit Care* 2014; **18**: 538.
- 147 Nemme J, Hahn RG, Krizhanovskii C, et al. Minimal shedding of the glycocalyx layer during abdominal hysterectomy. *BMC Anesthesiol* 2017; **17**: 107.
- 148 Passov A, Schramko A, Mäkisalo H, et al. Graft glycocalyx degradation in human liver transplantation. *PLOS ONE* 2019; **14**: e0221010.
- 149 Mensah SA, Cheng MJ, Homayoni H, et al. Regeneration of glycocalyx by heparan sulfate and sphingosine 1-phosphate restores inter-endothelial communication. *PLOS ONE* 2017; **12**: e0186116.
- 150 Hahn RG, Zdolsek M, Zdolsek J. Plasma concentrations of syndecan-1 are dependent on kidney function. *Acta Anaesthesiol Scand* 2021; **65**: 809–15.

- 151 Hahn RG, Hasselgren E, Björne H, et al. Biomarkers of endothelial injury in plasma are dependent on kidney function. *Clin Hemorheol Microcirc* 2019; **72**: 161–8.
- 152 Ostrowski SR, Pedersen SH, Jensen JS, et al. Acute myocardial infarction is associated with endothelial glycocalyx and cell damage and a parallel increase in circulating catecholamines. *Crit Care* 2013; **17**: R32.
- 153 Johansson PI, Henriksen HH, Stensballe J, et al. Traumatic Endotheliopathy: A Prospective Observational Study of 424 Severely Injured Patients. *Ann Surg* 2017; **265**: 597–603.
- 154 Belavić M, Sotošek Tokmadžić V, Fišić E, et al. The effect of various doses of infusion solutions on the endothelial glycocalyx layer in laparoscopic cholecystectomy patients. *Minerva Anesthesiol* 2018; **84**: 1032–43.
- 155 Hahn RG. Must hypervolaemia be avoided? A critique of the evidence. *Anestezjol Intensywna Ter* 2015; **47**: 449–56.
- 156 Hahn RG. Hypervolemia does not cause degradation of the endothelial glycocalyx layer during open hysterectomy performed under sevoflurane or propofol anesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 2020; **64**: 538–45.
- 157 Pudjadi A, Firmansyah A, M. Gunanti Soeyono D, et al. Resuscitation of hemorrhagic shock using normal saline does not damage the glycocalyx in the immediate resuscitation phase. *Turk J Emerg Med* 2022; **22**: 23–8.
- 158 Kiyatkin ME, Bakker J. Lactate and microcirculation as suitable targets for hemodynamic optimization in resuscitation of circulatory shock: *Curr Opin Crit Care* 2017; **23**: 348–54.
- 159 Mok G, Hendin A, Reardon P, et al. Macrocirculatory and Microcirculatory Endpoints in Sepsis Resuscitation. *J Intensive Care Med* 2021; **36**: 1385–91.
- 160 van Genderen ME, Paauwe J, de Jonge J, et al. Clinical assessment of peripheral perfusion to predict postoperative complications after major abdominal surgery early: a prospective observational study in adults. *Crit Care* 2014; **18**: R114.
- 161 Kazune S, Caica A, Volceka K, et al. Relationship of mottling score, skin microcirculatory perfusion indices and biomarkers of endothelial dysfunction in patients with septic shock: an observational study. *Crit Care* 2019; **23**: 311.
- 162 Ospina-Tascón GA, Bautista-Rincón DF, Umaña M, et al. Persistently high venous-to-arterial carbon dioxide differences during early resuscitation are associated with poor outcomes in septic shock. *Crit Care* 2013; **17**: R294.
- 163 van Beest PA, Lont MC, Holman ND, et al. Central venous-arterial pCO<sub>2</sub> difference as a tool in resuscitation of septic patients. *Intensive Care Med* 2013; **39**: 1034–9.
- 164 Chappell D, Westphal M, Jacob M. The impact of the glycocalyx on microcirculatory oxygen distribution in critical illness: *Curr Opin Anaesthesiol* 2009; **22**: 155–62.
- 165 Zeng Y, Adamson RH, Curry F-RE, et al. Sphingosine-1-phosphate protects endothelial glycocalyx by inhibiting syndecan-1 shedding. *Am J Physiol-Heart Circ Physiol* 2014; **306**: 363–72.
- 166 Zeng Y, Liu X-H, Tarbell J, et al. Sphingosine 1-phosphate induced synthesis of glycocalyx on endothelial cells. *Exp Cell Res* 2015; **339**: 90–5.

- 167 Schött U, Solomon C, Fries D, Bentzer P. The endothelial glycocalyx and its disruption, protection and regeneration: a narrative review. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* 2016; **24**: 48.
- 168 Chappell D, Jacob M, Hofmann-Kiefer K, *et al.* Hydrocortisone Preserves the Vascular Barrier by Protecting the Endothelial Glycocalyx. *Anesthesiology* 2007; **107**: 776–84.
- 169 Chappell D, Jacob M, Hofmann-Kiefer K, *et al.* Antithrombin reduces shedding of the endothelial glycocalyx following ischaemia/reperfusion. *Cardiovasc Res* 2009; **83**: 388–96.
- 170 Bruegger D, Rehm M, Jacob M, *et al.* Exogenous nitric oxide requires an endothelial glycocalyx to prevent postischemic coronary vascular leak in guinea pig hearts. *Crit Care* 2008; **12**: R73.
- 171 Torres LN, Sondeen JL, Ji L, *et al.* Evaluation of resuscitation fluids on endothelial glycocalyx, venular blood flow, and coagulation function after hemorrhagic shock in rats. *J Trauma Acute Care Surg* 2013; **75**: 759–66.
- 172 Haywood-Watson RJ, Holcomb JB, Gonzalez EA, *et al.* Modulation of Syndecan-1 Shedding after Hemorrhagic Shock and Resuscitation. *PLoS ONE* 2011; **6**: e23530.
- 173 Straat M, Müller MC, Meijers JC, *et al.* Effect of transfusion of fresh frozen plasma on parameters of endothelial condition and inflammatory status in non-bleeding critically ill patients: a prospective substudy of a randomized trial. *Crit Care* 2015; **19**: 163.

## 7 Anhang

### 7.1 Abbildungsverzeichnis

<i>Abbildung 1: Aufbau der endothelialen Glykokalyx. Zelloberflächen-Kernproteine und ihre assoziierten GAGs, modifiziert nach Bartosch et al. 2017. <sup>53</sup></i>	21
<i>Abbildung 2: Übersicht zu den Messzeitpunkten.</i>	40
<i>Abbildung 3: Verlauf der Syndecan-1-Serumkonzentration.</i>	50
<i>Abbildung 4: Verlauf der Heparansulfat-Serumkonzentration.</i>	51
<i>Abbildung 5: Verlauf der Hyaluronsäure-Serumkonzentration.</i>	52
<i>Abbildung 6: Syndecan-1-Serumkonzentration t1 und Noradrenalinbedarf bis t1.</i>	54
<i>Abbildung 7: Syndecan-1-Serumkonzentration bei t1 und Noradrenalinbedarf bis t3.</i>	55
<i>Abbildung 8: Syndecan-1-Serumkonzentration t1 und Volumenbedarf bis t1.</i>	57
<i>Abbildung 9: Syndecan-1-Serumkonzentration t1 und Volumenbedarf bis t3.</i>	57
<i>Abbildung 10: Arterielle Laktatkonzentration im Verlauf.</i>	59
<i>Abbildung 11: pCO<sub>2</sub>-Gap im Verlauf.</i>	63
<i>Abbildung 12: Verlauf der Syndecan-1-Serumkonzentration nach pCO<sub>2</sub>-Gap-Gruppierung t3.</i>	64
<i>Abbildung 13: Verlauf der Mittelwerte der Syndecan-1-Serumkonzentration nach pCO<sub>2</sub>-Gap Gruppen.</i>	65
<i>Abbildung 14: Verlauf Mittelwerte der Heparansulfat-Serumkonzentration nach pCO<sub>2</sub>-Gap Gruppen.</i>	66
<i>Abbildung 15: Verlauf der Hyaluronsäure-Serumkonzentration nach pCO<sub>2</sub>-Gap Gruppen.</i>	67
<i>Abbildung 16: Syndecan-1-Serumkonzentration bei t1 und SOFA-Score bei t3 – Gruppen.</i>	69
<i>Abbildung 17: Syndecan-1-Serumkonzentration bei t3 und SOFA-Score bei t3.</i>	69
<i>Abbildung 18: Hyaluronsäure-Serumkonzentration zu t1 und SOFA-Score bei t1 – Gruppen.</i>	71
<i>Abbildung 19: Hyaluronsäure-Serumkonzentration zu t1 und SOFA-Score bei t3 – Gruppen.</i>	71
<i>Abbildung 20: Syndecan-1-Serumkonzentration bei t1 und Intensivtage Gruppen.</i>	73

### 7.2 Tabellenverzeichnis

<i>Tabelle 1: Patientencharakteristika (n = 40).</i>	48
<i>Tabelle 2: Eingriffscharakteristika (n = 40).</i>	49
<i>Tabelle 3: Syndecan-1-Serumkonzentration [ng/ml] im Verlauf.</i>	49
<i>Tabelle 4: Paarweise Vergleiche Syndecan-1-Serumkonzentration zu t0, t1 und t3.</i>	50
<i>Tabelle 5: Heparansulfat-Serumkonzentration [ng/ml] im Verlauf.</i>	51
<i>Tabelle 6: Paarweise Vergleich Heparansulfat-Serumkonzentration zu t0, t1 und t3.</i>	52
<i>Tabelle 7: Hyaluronsäure-Serumkonzentration [ng/ml] im Verlauf.</i>	52
<i>Tabelle 8: Paarweise Vergleich Hyaluronsäure-Serumkonzentration zu t0, t1 und t3.</i>	53

## Anhang

<b><i>Tabelle 9: Perioperativer Noradrenalinbedarf.</i></b>	<b>53</b>
<b><i>Tabelle 10: Perioperativer Volumenbedarf.</i></b>	<b>56</b>
<b><i>Tabelle 11: Arterielle Laktatkonzentration.</i></b>	<b>58</b>
<b><i>Tabelle 12: Gruppeneinteilung: Makrohämodynamisch stabile Patienten (Gruppe 1) und makrohämodynamisch instabile Patienten (Gruppe 2).</i></b>	<b>61</b>
<b><i>Tabelle 13: Decoupling – Gruppen.</i></b>	<b>61</b>
<b><i>Tabelle 14: Decoupling – Syndecan-1-Serumkonzentration [ng/ml].</i></b>	<b>62</b>
<b><i>Tabelle 15: SOFA-Score im Verlauf.</i></b>	<b>68</b>
<b><i>Tabelle 16: Intensivtage – Gruppen.</i></b>	<b>72</b>

### 7.3 Case Report Form

Messreihe Patient-ID: \_\_\_\_\_ Alter: \_\_\_\_\_ Geschlecht: \_\_\_\_\_ OP-Datum: \_\_\_\_\_

	t0=kurz vor Schnitt	t1=2h postoperativ	t2=6h postoperativ	t3=morgen 1.POD
SAP (mmHg)				
DAP (mmHg)				
MAP (mmHg)				
HF (Schläge/min)				
NA rate ( $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ )				
NA sum ( $\mu\text{g}$ )				
Dob rate ( $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ )				
Dob sum ( $\mu\text{g}$ )				
cristalloid sum (ml)				
colloid sum (ml)				
blood loss (ml)				
EKs (Anzahl)				
FFPs (Anzahl)				
TKs (Anzahl)				
Diurese (ml)				
PcvO2 (mmHg)				
PaO2 (mmHg)				
FiO2 (%)				
Horowitz-Q ( $\text{paO}_2/\text{FiO}_2$ )				
Lactat a (mmol/l)				
Lactat cv (mmol/l)				
CO2 a (mmHg)				
CO2 cv (mmHg)				
CO2 gap ( $\text{CO}_2\text{cv} - \text{CO}_2\text{a}$ )				
ScvO2 (%)				
pH a				
Hb a (g/dl)				
SO2 a (%)				
Hct a (%)				
K+ a (mmol/l)				
Na+ a (mmol/l)				
Ca <sup>2+</sup> a (mmol/l)				
Cl- a (mmol/l)				
Glucose a (mg/dl)				
HCO <sub>3</sub> a (mmol/l)				
BE a (mmol/l)				
Mott (1-5)				
CRT (sec)				
Anmerkungen				

Anhang

	<b>OP-Tag (Aufnahmelabor)</b>	<b>1. Tag post-OP (Morgenlabor)</b>	<b>3. Tag post-OP (Morgenlabor)</b>	<b>5. Tag post-OP (Morgenlabor)</b>
<b>Horowitz-Q (paO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>)</b>				
<b>GCS (Punkte)</b>				
<b>HKS: MAP (mmHg)</b>				
<b>HKS: NA (µg/kg/min)</b>				
<b>HKS: Dobutamin (µg/kg/min)</b>				
<b>HKS: Adrenalin (µg/kg/min)</b>				
<b>Bilirubin (mg/dl)</b>				
<b>Thrombozyten (pro µl)</b>				
<b>Kreatinin (mg/dl)</b>				
<b>Summe SOFA</b>				
<b>Anmerkungen</b>				

Outcome

<b>Letalität</b>	
<b>Tag-Letalität</b>	

Patienten- und Eingriffscharakteristika

<b>Hauptdiagnose</b>	
<b>ND EF &lt; 40%</b>	
<b>ND Hypertonus</b>	
<b>ND KHK</b>	
<b>ND Thrombembolie</b>	
<b>ND &lt; IIa</b>	
<b>ND Diabetes mellitus</b>	
<b>ND COPD</b>	
<b>ND Chronisches Nierenversagen</b>	
<b>ASA-Klassifikation</b>	
<b>Dauer der präoperativen Nüchternheit fest (min)</b>	
<b>Dauer der präoperativen Nüchternheit flüssig (min)</b>	
<b>OP-Art (VCH, GYN, URO)</b>	
<b>OP-Dauer (min)</b>	
<b>Anästhesie-Verfahren (TIVA o. Balanciert)</b>	
<b>Regionalanästhesie (PDK, SPA, andere)</b>	
<b>Dauer Narkoseeinleitung (min)</b>	
<b>Perioperative Komplikationen</b>	
<b>Zeitpunkt postoperative Aufnahme flüssig (min nach OP-Ende)</b>	
<b>Art postoperative Aufnahme flüssig</b>	
<b>Zeitpunkt postoperative Aufnahme fest (min nach OP-Ende)</b>	
<b>Art postoperative Aufnahme fest</b>	
<b>Erste Mobilisation (Stunden nach OP-Ende)</b>	

## **8 Vorabveröffentlichung von Ergebnissen**

Zum Zeitpunkt der Abgabe dieser Promotionsarbeit wird eine Veröffentlichung von Teilergebnissen dieser Arbeit in einer begutachteten wissenschaftlichen Fachzeitschrift vorbereitet. Auch werden einzelne Ergebnisse auf nationalen und internationalen Fachkongressen und in Abstractform vorgestellt. Dies geschieht in Absprache und mit Erlaubnis der Betreuer.