

**Zur Dynamik des Biomarker-Profiles und der  
mikrovaskulären Funktion unter Volumensubstitution  
im Rahmen zytoreduktiver bauchchirurgischer  
Eingriffe**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades

der Hohen Medizinischen Fakultät

der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität

Bonn

**Jennifer Gehlen**

aus Bonn

2022

Angefertigt mit der Genehmigung  
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: PD Dr. med. Tobias Christian Hilbert
2. Gutachter: Prof. Dr. med. Christian Kurts

Tag der Mündlichen Prüfung: 15. Juni 2022

Aus der Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin  
Direktor: Prof. Dr. med. Mark Coburn

*Meinen Eltern Karin & Ralf,  
meinen Großeltern Anna & Heinz  
und im Besonderen  
meinen Urgroßeltern Klara & Christian*



## Inhaltsverzeichnis

	<b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>7</b>
<b>1.</b>	<b>Einleitung.....</b>	<b>9</b>
1.1	Hämodynamisches und Volumenmanagement bei zytoreduktiver Chirurgie.....	9
1.2	Mikrozirkulation und mikrovaskuläre Funktion.....	15
1.3	Monitoring der mikrovaskulären Funktion.....	18
1.3.1	Nahinfrarotspektroskopie (NIRS) und vaskulärer Okklusionstest (VOT) .....	19
1.4	Marker und Mediatoren der vaskulären Funktion und Integrität .....	23
1.5	Fragestellung und Zielsetzung .....	26
<b>2.</b>	<b>Material und Methoden .....</b>	<b>28</b>
2.1	Verwendete Materialien.....	28
2.2	Studie .....	28
2.2.1	Patientenkollektiv .....	28
2.2.2	Anästhesiologisches Vorgehen .....	28
2.2.3	Datenerhebung.....	32
2.3	Erfassung der dynamischen peripheren Muskelsauerstoffsättigung (StO <sub>2</sub> ).....	34
2.4	Analyse der Serumproben.....	38
2.4.1	Analyse der Gesamtproteinkonzentration mittels BCA-Test (Pierce) .....	38
2.4.2	Quantifizierung von IL-8, ANG-1 und ANG-2 mittels ELISA-Methode .....	39
2.4.3	<i>Multiplex-Immunoassay (Magnetic Luminex® Assay)</i> .....	41
2.5	Bestimmung der Membranexpression und Phosphorylierung der eNOS .....	43
2.5.1	Zellkultur.....	43
2.5.2	Kolorimetrischer, zellbasierter phospho-eNOS-ELISA .....	44
2.6	Statistische Auswertung .....	47
<b>3.</b>	<b>Ergebnisse .....</b>	<b>49</b>

3.1	Patientenkollektiv und Prozedurendetails.....	49
3.2	Erweitertes hämodynamisches Monitoring .....	51
3.3	Dynamische periphere Muskelsauerstoffsättigung (StO <sub>2</sub> ) .....	56
3.4	Serumprofil ausgewählter vaskulärer Marker und Mediatoren .....	60
3.4.1	Gesamtproteinkonzentration .....	60
3.4.2	Proinflammatorische Zytokine und Chemokine .....	61
3.4.3	Vaskuläre Wachstumsfaktoren und -Rezeptoren .....	62
3.4.4	Weitere Marker und Mediatoren einer Endothelaktivierung bzw. -schädigung ..	67
3.5	Membranexpression und Phosphorylierung der eNOS in der Zellkultur .....	70
3.6	Beziehung zwischen der Einfuhr und perioperativ erhobenen Parametern .....	73
<b>4.</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>80</b>
4.1	Evaluation perioperativer Veränderungen im Kontext des Volumenbedarfs.....	80
4.1.1	Evaluation intraoperativer Veränderungen auf mikrovaskulärer Ebene.....	82
4.1.2	Evaluation perioperativer Veränderungen auf serologischer Ebene.....	93
4.1.3	Evaluation seruminduzierter Veränderungen auf endothelzellulärer Ebene ....	105
4.2	Limitationen .....	111
4.3	Schlussfolgerungen .....	112
<b>5.</b>	<b>Zusammenfassung.....</b>	<b>116</b>
<b>6.</b>	<b>Anhang .....</b>	<b>118</b>
6.1	Tabellen.....	118
6.2	Veröffentlichungen und Kongressbeiträge.....	132
<b>7.</b>	<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>133</b>
<b>8.</b>	<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>136</b>
<b>9.</b>	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>137</b>
<b>10.</b>	<b>Danksagung.....</b>	<b>159</b>

## Abkürzungsverzeichnis

ANG	Angiopoietin
AS	Ausgangssättigung
ASA	<i>American Society of Anesthesiologists</i>
BCA	Bicinchoninsäure
CCL2	CC-Chemokinligand 2
CFI	kardialer Funktionsindex
CI	Herzindex
ED	Erholungsdauer
EK	Erythrozytenkonzentrat
ELISA	<i>enzyme-linked immunosorbent assay</i>
ELWI	extravaskulärer Lungenwasserindex
eNOS	endotheliale Stickstoffmonoxidsynthase
E-Selektin	Endothel-Selektin
EVLW	extravaskuläres Lungenwasser
FBS	fetales Kälberserum
FFP	gefrorenes Frischplasma
FIGO	<i>Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique</i>
GDT	zielorientierte Therapie ( <i>goal-directed therapy</i> )
GEDI	globaler enddiastolischer Volumenindex
GEDV	globales enddiastolisches Volumen
GEF	globale Ejektionsfraktion
Hb	Wert der Hämoglobinkonzentration
HD	Hyperämiedauer
HIPEC	hypertherme intraperitoneale Chemoperfusion
HP	Hyperämiephase
HPMEC	humane pulmonale mikrovaskuläre Endothelzellen
HRP	Meerrettichperoxidase
HZV	Herzzeitvolumen
ICAM-1	Interzelluläres Zelladhäsionsmolekül 1
IL	Interleukin

iNOS	induzierbare Stickstoffmonoxidsynthase
ITBI	intrathorakaler Blutvolumenindex
ITBV	intrathorakales Blutvolumen
MAP	mittlerer arterieller Blutdruck
MW	Mittelwert
NIRS	Nahinfrarotspektroskopie
NO	Stickstoffmonoxid
p <sub>adj</sub>	adjustierter p-Wert (bei multipler statistischer Testung)
PBS	phosphatgepufferte Salzlösung
PECAM-1	Thrombozyten-Endothelzellen-Adhäsionsmolekül
P-Selektin	Thrombozyten-Selektin
PVPI	pulmonalvaskulärer Permeabilitätsindex
REML	<i>restricted maximum likelihood</i>
RQ	Reperusionsquotient
s-	<i>soluble</i> (im Blut zirkulierende Form eines Membranproteins)
S <sub>cv</sub> O <sub>2</sub>	zentralvenöse Sauerstoffsättigung
SD	Standardabweichung
Ser-	Serin-Rest
StO <sub>2</sub>	Gewebe- bzw. Muskelsauerstoffsättigung
SV bzw. SVI	Schlagvolumen bzw. Schlagvolumenindex
SVR bzw. SVRI	systemischer vaskulärer Widerstand bzw. Widerstandsindex
SVV	Schlagvolumenvarianz
TIE-2	Angiopoietin-Rezeptor Typ 2 ( <i>tyrosine kinase with immunoglobulin and epidermal growth factor homology domains 2</i> )
TK	Thrombozytenkonzentrat
TPTD	transpulmonale Thermodilution
VEGF bzw. VEGF-D	vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor bzw. Isoform D
VEGFR	VEGF (vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor) -Rezeptor
VOT	vaskulärer Okklusionstest
vWF bzw. vWF A2	von-Willebrand-Faktor bzw. Domäne A2
ZVK	zentraler Venenkatheter
ΔMAX	Hyperämieamplitude (in Relation zur Ausgangssättigung)



## 1. Einleitung

### 1.1 Hämodynamisches und Volumenmanagement bei zytoreduktiver Chirurgie

Die Sicherstellung einer adäquaten Gewebepfusion und -oxygenierung ist eines der Hauptziele des hämodynamischen Managements bei ausgedehnten operativen Eingriffen (De Backer et al., 2012; Scheeren, 2016). Um dies zu gewährleisten, werden verschiedene Monitoringverfahren eingesetzt, die Aufschluss über den Status und Verlauf von makrohämodynamischen Kreislaufparametern und Surrogatparametern der globalen Gewebesauerstoffversorgung geben sollen (De Backer et al., 2012; Vos et al., 2019). Die hieraus abgeleiteten anästhesiologischen Therapiemaßnahmen sollen ein möglichst individualisiertes Kreislaufmanagement mit einer Anpassung der Volumen- und Katecholamingabe an den aktuellen Bedarf der Patienten ermöglichen (Esteve-Pérez et al., 2018).

Der intraoperative Volumenbedarf ist jedoch ebenso wie seine adäquate Substitution ein hochkontrovers diskutierter Themenbereich der Anästhesie. Das grundlegende physiologische Ziel der Volumentherapie ist die Aufrechterhaltung eines normwertigen Blutvolumens unter Wahrung eines ausgeglichenen Flüssigkeitshaushaltes als Voraussetzung für die ausreichende Blut- und Sauerstoffversorgung der Organe (Futier et al., 2011; Navarro et al., 2015). Dies macht die Kompensation intra- und extravasaler Flüssigkeitsverluste erforderlich, die intraoperativ mehrheitlich durch Evaporation, Perspiration sowie durch Urin- und Blutverluste bedingt sind. Hinzu kommen in unterschiedlichem Umfang Flüssigkeitsverschiebungen aus dem intravasalen Kompartiment (Chappell et al., 2008b; Michael, 2006). Im Allgemeinen wird der Flüssigkeitsbedarf bei elektiven abdominalen Operationen je nach Eingriffsumfang auf 4 – 10 ml/kg/h geschätzt (Michael, 2006). Bei zytoreduktiven Eingriffen liegt der beobachtete Volumenbedarf mit 12 – 20 ml/kg/h jedoch deutlich darüber (Sheshadri und Chakravarthy, 2016). So benötigten Tumorpatienten in einer prospektiven Beobachtungsstudie von Raue et al. (2009) neben dem Einsatz von Katecholaminen ein durchschnittliches Einfuhrvolumen von 15 ml/kg/h, um hämodynamische Stabilität zu gewährleisten. Die kombinierte Einfuhr aus Kristalloiden und Kolloiden variierte dabei zwischen 11 und 21 ml/kg/h und ging mit einer postoperativen Positivbilanzierung von mehr als fünf Litern (5700 ml; 1500 – 12200 ml) einher.

Insbesondere Patientinnen mit gynäkologischen Tumorerkrankungen fallen intraoperativ durch einen überdurchschnittlich hohen Volumenbedarf zur hämodynamischen Stabilisierung sowie durch ausgeprägte Volumenverschiebungen mit stark positiven Flüssigkeitsbilanzen auf (Bleiler et al., 2018; Desale et al., 2017; Shamavonian et al., 2019; Sheshadri und Chakravarthy, 2016). Beispielsweise fanden Desale et al. (2017) in einer Studie an 110 Ovarialkarzinompatientinnen hohe Einfuhrvolumina (Kristalloide: 5381 ml; 1000 – 17550 ml bzw. Kolloide: 500 ml; 0 – 2783 ml), die von einer perioperativen Gewichtszunahme von etwa 7 kg (7,3 kg; -0,9 – 35,7 kg) begleitet waren. Gleichzeitig zeigten Rehm et al. (1998) mittels experimenteller Messung, dass das postoperative Blutvolumen bei Ovarialkarzinompatientinnen trotz hoher Einfuhr und positiver Bilanzierung gegenüber dem präoperativen Ausgangswert vermindert war. Zusammengenommen deutet dies auf relevante Volumenverschiebungen aus dem intravasalen Kompartiment hin. Die ausgeprägten Volumenretentionen sprechen gegen die These, dass der hohe Volumenumsatz mehrheitlich durch erhöhte Evaporations-, Perspirations- oder Blutverluste aufgrund des Eingriffsmaßes und der Exposition verdunstungsempfindlicher Gewebe bedingt ist (Chappell et al., 2008b). Am ehesten liegt dem erhöhten Volumenbedarf und den assoziierten Volumenverschiebungen bei diesem Patientenkollektiv ein multifaktorielles Geschehen zugrunde (Klaschik et al., 2019), die genauen Pathomechanismen sind jedoch weiterhin unbekannt. Eine ätiologische Beteiligung des Blutgefäßsystems liegt aufgrund seiner vielfältigen Funktionen im Bereich des Flüssigkeitstransports und -austauschs, der Durchblutungsregulation, der Blutgerinnung und Immunfunktion (Ince, 2005; Pober und Sessa, 2015) nahe.

Die zytoreduktive Chirurgie stellt neben der Chemotherapie eine essenzielle Komponente der Therapiekonzepte beim Ovarial-, Endometrium- und Zervixkarzinom dar (Barlin et al., 2010; Brand et al., 2017; Chakrabarti und Nordin, 2016). Die kumulative Inzidenz dieser drei Tumorentitäten liegt gemäß einer Erhebung aus den Jahren 2013 und 2014 (Robert-Koch-Institut und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland, 2017) bei etwa 22.500 Neuerkrankungen pro Jahr. Ihr prozentualer Anteil an der Gesamtheit der Krebsneuerkrankungen bei Frauen in Deutschland (etwa 226.960 Fälle im Jahr 2014) beträgt damit ca. 10 %. Zytoreduktive Eingriffe werden entsprechend häufig durchgeführt. Für das Endometrium- und insbesondere für das Ovarialkarzinom ist hierbei eine

direkte Abhängigkeit der Prognose vom Ausmaß der Tumormassenreduktion nachgewiesen (Ataseven et al., 2016; Barlin et al., 2010; Du Bois et al., 2009). Aufgrund dessen werden häufig ausgedehnte interdisziplinäre Eingriffe notwendig, die der möglichst vollständigen Entfernung aller resektablen Tumormanifestationen mit dem Ziel der makroskopischen Tumorfreiheit dienen (Chang et al., 2015; Nick et al., 2015). Die Operationen umfassen je nach Tumorstadium und -ausbreitung die offen-chirurgische Durchführung von Adnektomien, radikalen Hysterektomien sowie Lymphonodektomien im pelvinen und paraaortalen Lymphabflussgebiet. Ein makroskopischer Befall weiterer Organe im Abdominal- oder Beckenbereich, bspw. von Darmabschnitten, erfordert die entsprechende Ausdehnung der Resektionen und mitunter die Herstellung von Anastomosen (Patankar et al., 2015). Regelmäßig wird außerdem die Entfernung des Omentums sowie die Deperitonealisierung befallener Areale notwendig (Chang et al., 2015; Colantonio et al., 2015).

Neben ihrer chirurgischen Komplexität stellen zytoreduktive Operationen, die ggf. mit einer hyperthermen intraperitonealen Chemoperfusion (HIPEC) kombiniert werden, auch für die anästhesiologische Betreuung eine besondere Herausforderung dar. Einerseits ist die optimale perioperative Versorgung dieses Patientenkollektivs essenziell, um das Auftreten von Komplikationen bei derart invasiven, morbiditätsassoziierten Eingriffen zu reduzieren (Bell et al., 2012). Andererseits induzieren die durchgeführten Prozeduren potenziell ausgeprägte hämodynamische Veränderungen, die das anästhesiologische und insbesondere das Volumenmanagement dieser Patienten erschweren (Bell et al., 2012; Bleiler et al., 2018; Esteve-Pérez et al., 2018). Die multiviszeralen Resektionen begünstigen durch lange Operationsdauern am offenen Abdomen und weitreichende Gewebetraumatisierungen, die u. a. mit einer veränderten Kapillarpermeabilität im Bereich der Wundflächen einhergehen, prinzipiell vaskuläre Funktionsstörungen, erhöhte Flüssigkeitsverluste sowie die Entstehung einer Hypovolämie (Colantonio et al., 2015; Cotton et al., 2006; Desale et al., 2017; Raspe et al., 2017; Sheshadri und Chakravarthy, 2016). Gleichzeitig neigt das Patientenkollektiv *per se* zu Volumenverschiebungen, die sich bspw. in Form eines Aszites äußern (Penet et al., 2018). Diese Faktoren prädisponieren für das intraoperative Auftreten hämodynamischer Instabilitäten, die mit dem Risiko einer hypoperfusionsbedingten Minderoxygenierung von Organen verbunden sind (Bell et al., 2012; Colantonio et al., 2015). Eine quantitativ wie qualitativ adäquate Volumensubstitution ist in dieser

Situation zur hämodynamischen Stabilisierung und zur Gewährleistung einer suffizienten Sauerstoffversorgung essenziell (Raspe et al., 2017). Das Volumenmanagement wird jedoch dadurch erschwert, dass mit den klinisch zur Verfügung stehenden Methoden weder Blutvolumen noch Flüssigkeitsverteilung direkt erfassbar sind und auch die tatsächlichen Verluste nicht exakt bestimmt werden können (Chappell et al., 2008b). Die Einschätzung des notwendigen Volumenersatzes stützt sich daher weitgehend auf Surrogatparameter wie Blutdruck, Herzfrequenz oder Diureserate als Anhalt für die Endorganperfusion (Navarro et al., 2015; Sheshadri und Chakravarthy, 2016). Diese unterliegen neben dem Volumenstatus diversen weiteren Einflussfaktoren und erlauben somit lediglich eine grobe Orientierung (Vincent et al., 2015). Eine potenziell schädliche Volumenüberladung wird hierdurch nicht erkannt (Voldby und Brandstrup, 2016). Die Annahme stark erhöhter intraoperativer Flüssigkeits-, Blut- und Proteinverluste hat bei eingeschränkter Objektivierbarkeit zur Empfehlung einer liberalen Volumentherapie beigetragen, die möglicherweise in Quantität und Qualität keinem adäquaten Volumenersatz entspricht und die stattdessen die therapeutisch intendierte Verbesserung der Gewebeoxygenierung konterkarieren könnte (Chappell et al., 2008b; Cotton et al., 2006; Holte et al., 2002; Raspe et al., 2017). Denn eine unkritische, liberale Volumeninfusion begünstigt im Zusammenspiel mit der Manifestation relevanter Barrierestörungen eine vermehrte kapilläre Leckage mit ausgeprägten Flüssigkeitsretentionen, die mit einer ödembedingten Einschränkung des Gasaustauschs sowie mit respiratorischen Komplikationen, Wundheilungsstörungen und Infektionen assoziiert sind (Bleiler et al., 2018; Colantonio et al., 2015; Cotton et al., 2006; Desale et al., 2017; Duan et al., 2017; Navarro et al., 2015; Voldby und Brandstrup, 2016). Gleichzeitig erschweren Flüssigkeitsverschiebungen die effektive und nachhaltige Erhöhung des intravasalen Volumens (Duan et al., 2017) zur hämodynamischen Stabilisierung und fördern so potenziell eine exzessive Volumeninfusion. Diese kann durch eine Schädigung der endothelialen Permeabilitätsbarriere wiederum selbst zur Verschlechterung der Perfusions- und Oxygenierungssituation des Gewebes beitragen und Volumenverschiebungen forcieren (Chappell et al., 2014; Chappell et al., 2008a; Duan et al., 2017; Pillinger und Kam, 2017). Der Optimierung makrohämodynamischer Parameter mit dem Ziel einer adäquaten Gewebepfusion stehen somit die möglichen Komplikationen gegenüber, die mit der Substitution großer Flüssigkeitsvolumina bei diesen Patienten einhergehen.

Eng et al. (2017) und Shamavonian et al. (2019) beobachteten in diesem Zusammenhang bei zytoreduktiven Eingriffen eine Assoziation zwischen einem höheren Infusionsvolumen und einer erhöhten perioperativen Morbidität. Die Balance des Flüssigkeitshaushaltes mit einem adäquaten Ausgleich von Verlusten unter gleichzeitiger Vermeidung von Hypo- sowie Hypervolämien ist daher von besonderer Bedeutung (Colantonio et al., 2015). Dies soll durch die Implementation zielorientierter Therapiealgorithmen („*goal-directed therapy*“, GDT) erleichtert werden, die im Gegensatz zu Standardtherapieprotokollen eine individualisierte und bedarfsadaptierte Steuerung der anästhesiologischen Maßnahmen ermöglichen sollen (Esteve-Pérez et al., 2018). Die kombinierte Volumen- und Katecholaminadministration erfolgt hier anhand ausgewählter makrohämodynamischer bzw. volumetrischer Zielparameter, deren jeweilige Zielgröße sich an individuellen Patientencharakteristika (bspw. Alter, kardiovaskuläre Vorerkrankungen) bzw. gemessenen metabolischen Parametern (bspw. zentralvenöse Sauerstoffsättigung ( $S_{cvO_2}$ ), Laktatkonzentration) orientiert (Charlton et al., 2017). Für jede Steuergröße wird vorab eine konkrete Therapiestrategie festgelegt, mithilfe derer der Zielbereich erreicht werden soll. Als kontinuierlich erfasste Zielparameter werden häufig der Herzindex (CI), der mittlere arterielle Blutdruck (MAP) und die Schlagvolumenvarianz (SVV) herangezogen (Bell et al., 2012; Colantonio et al., 2015). Der CI gibt als körperoberflächennormalisiertes Herzzeitvolumen (HZV) Aufschluss über die kardiale Leistung sowie den systemischen Blutfluss und bestimmt gemeinsam mit dem arteriellen Sauerstoffgehalt das globale Sauerstoffangebot (Chawla et al., 2014; Colantonio et al., 2015; Vincent et al., 2015). Der MAP dient als treibende Kraft der Organperfusion der Einschätzung der globalen Kreislauftsituation (Michels, 2017). Zur Beurteilung des vasalen Volumenstatus bzw. der Volumenreagibilität wird bei mechanischer Ventilation und Vorliegen eines Sinusrhythmus häufig die SVV als dynamischer Füllungsparameter genutzt (Colantonio et al., 2015; Hofer und Cannesson, 2011). Erhöhte Werte spiegeln dabei beatmungsabhängige Schwankungen des Schlagvolumens (SV) und damit eine Vorlastabhängigkeit der Ventrikel wider. Als Ausdruck eines potenziellen intravasalen Volumenmangels zeigt dies an, dass die Volumenzufuhr über die Erhöhung der Vorlast gemäß dem Frank-Starling-Mechanismus zu einer Steigerung des HZV führen kann (Hofer und Cannesson, 2011).

Neben diesen Steuergrößen werden weitere kardiovaskuläre und volumetrische Parameter durch ein erweitertes hämodynamisches Monitoring erhoben. Der Bestimmung der kardialen Vorlast dienen der globale enddiastolische Volumenindex (GEDI), der den auf die Körperoberfläche bezogenen Gesamtvolumina in den Herzhöhlen zum Ende der Diastole (globales enddiastolisches Volumen, GEDV) entspricht sowie der intrathorakale Blutvolumenindex (ITBI), der zusätzlich das körperoberflächennormalisierte Blutvolumen in den Lungengefäßen (intrathorakales Blutvolumen, ITBV) mit einschließt (Vincent et al., 2015). Der systemische Gefäßtonus wird durch den systemischen vaskulären Widerstandsindex (SVRI) als Ausdruck des körperoberflächennormalisierten peripheren Strömungswiderstandes (SVR) und der Nachlast reflektiert (Chawla et al., 2014; Michels, 2017). Des Weiteren erlauben kardiale Funktionsparameter wie die globale Ejektionsfraktion (GEF) und der kardiale Funktionsindex (CFI), der die Höhe des HZV in Relation zur gegebenen Vorlast (in Form des GEDV) beschreibt, eine Abschätzung der kardialen Kontraktilität (Jozwiak et al., 2018). Als idealgewichtsnormalisiertes Maß für den extravaskulären Flüssigkeitsgehalt im Lungengewebe (extravaskuläres Lungenwasser, EVLW) zeigt der extravaskuläre Lungenwasserindex (ELWI) bei Erhöhung das Vorliegen eines Lungenödems an (Kiefer et al., 2012; Vincent et al., 2015). Liegt der zugehörige pulmonalvaskuläre Permeabilitätsindex (PVPI) im Normbereich, ist von einer kardialen Genese bzw. einer Volumenüberladung auszugehen. Bei erhöhtem PVPI ist hingegen am ehesten eine gesteigerte Permeabilität der Lungenkapillaren ursächlich (Jozwiak et al., 2015).

Vorrangiges Ziel der GDT ist die Erhaltung bzw. Wiederherstellung einer adäquaten Blut- und Sauerstoffversorgung der Organe unter Reduktion therapieassoziierter Komplikationen durch ein bedarfsgerechtes Management (Bell et al., 2012; Colantonio et al., 2015; Navarro et al., 2015). Die Evaluation der diesbezüglichen Effekte der Volumen- und Katecholamingabe erfolgt in der klinischen Praxis – wie beschrieben – auf Grundlage von makrozirkulatorischen Kreislaufparametern und Surrogatparametern des globalen Sauerstoffmetabolismus, wobei deren Optimierung das Auftreten von Perfusions- und Oxygenierungsstörungen vermeiden soll (De Backer et al., 2012; Vos et al., 2019). Diese Annahme setzt das Vorliegen einer hämodynamischen Kohärenz zwischen Makro- und Mikrozirkulation voraus, bei der die Optimierung systemischer Parameter bezüglich Blutfluss, Perfusionsdruck und Oxygenierung mit einer analogen Optimierung der Mikroperfusion und

der Gewebesauerstoffversorgung einhergeht (Ince, 2015). Unter pathologischen Bedingungen, wie sie bei ausgedehnten Operationen je nach Patientenkollektiv auftreten können (Carsetti et al., 2016), ist der Rückschluss von Variablen der Makrohämodynamik und des globalen Sauerstoffmetabolismus auf den Zustand der Mikrozirkulation und die Adäquatheit des Sauerstoffaustauschs jedoch nicht zuverlässig möglich (Ince, 2015; Tafner et al., 2017). Kommt es hier zum Verlust der hämodynamischen Kohärenz, erlaubt auch ein erweitertes hämodynamisches Monitoring keine adäquate Einschätzung der mikrozirkulatorischen Blutflussverteilung und der lokalen Sauerstoffversorgung (Ince, 2015). Der Funktionszustand der Mikrozirkulation als Ort der Gewebeoxygenierung und die dortigen Auswirkungen der Therapiemaßnahmen bleiben weitgehend unbekannt. Ebenso bleiben regionale Hypoperfusionen und Gewebehypoxien, wie sie im perioperativen Setting häufiger auftreten, unerkannt. Gleichzeitig sind Maßnahmen, die auf die Normalisierung globaler Parameter abzielen, in dieser Situation mitunter nicht geeignet, um das zugrunde liegende lokale Missverhältnis zwischen Sauerstoffangebot und -bedarf zeitnah zu korrigieren (Ince, 2015; Scheeren et al., 2012). Dies geht mit einem erhöhten Komplikationsrisiko und einer verschlechterten Prognose einher (Mesquida et al., 2013; Scheeren et al., 2012; Vincent und Taccone, 2016). Eine nähere Betrachtung der Mikrozirkulation – des eigentlichen Ziels der hämodynamischen Optimierung (Vos et al., 2019) – und der Möglichkeiten zur perioperativen Überwachung ebendieser rückt daher zunehmend in den Fokus. Die perioperative Entwicklung von Störungen der Mikrogefäßfunktion, insbesondere der Gefäßtonusregulation und der Endothelbarrierenintegrität, die gemäß Ince (2015) mit dem Verlust der hämodynamischen Kohärenz assoziiert sind, könnte auch für einen erhöhten Volumenbedarf und vermehrte Flüssigkeitsretentionen trotz Implementation einer makrohämodynamisch gesteuerten Volumentherapie ätiologisch von Bedeutung sein. Ein genaueres pathogenetisches Verständnis könnte hier neue Therapieziele identifizieren und optimierte Strategien für das Volumenmanagement der Patienten eröffnen.

## **1.2 Mikrozirkulation und mikrovaskuläre Funktion**

Die Mikrozirkulation erfüllt als dichtes Netzwerk von Mikrogefäßen – den Arteriolen, Kapillaren und Venolen – essenzielle Aufgaben zur Aufrechterhaltung der Organfunktionen. Hierzu zählt der Stoffaustausch zwischen Blut und Geweben (Vos et al., 2019), dessen

Effektivität u. a. von der Endothelfunktion und -integrität, der Transportkapazität des Blutes sowie dem diffusiven und konvektiven Stofftransport abhängig ist (Chawla et al., 2014). Letzterer wird durch die Perfusion der terminalen Strombahn bestimmt, die dem Hagen-Poiseuille-Gesetz gemäß über den Gefäßtonus präkapillärer Arteriolen reguliert wird (Jacob et al., 2016). Bei regelrechter Gefäßfunktion ermöglicht die Tonusregulation eine Anpassung der Durchblutung und somit des Sauerstoffangebotes an den metabolischen Bedarf des zu versorgenden Gewebes (Vos et al., 2019). Ist dieser gesteigert, kann die Mikroperfusion durch Vasodilatation und Kapillarrekutierung mit konsekutiver Erhöhung der funktionellen Kapillardichte verstärkt werden. Tonuserhöhungen können hingegen über die Steigerung des Strömungswiderstandes zur Drosselung der Perfusion nachgeschalteter Gefäßabschnitte bis hin zur Umgehung des Kapillarbettes führen (De Backer et al., 2011; Jacob et al., 2016).

Das Endothel ist als Sensor für lokale Stimuli sowie als Effektor über die Freisetzung vasoaktiver Mediatoren direkt an der Regulation des Gefäßtonus und der Durchblutung beteiligt (Godo und Shimokawa, 2017; Meredith et al., 1996; Vallet, 1998). Besondere Bedeutung kommt hierbei dem gasförmigen Botenstoff Stickstoffmonoxid (NO) zu. Unter physiologischen Bedingungen wird es in Endothelzellen von einer konstitutiv exprimierten endothelialen Stickstoffmonoxidsynthase (eNOS) gebildet, die sich v. a. in den *Caveolae* der Zellmembran befindet und die nach Aktivierung durch einen Calcium-Calmodulin-Komplex unter Mitwirkung verschiedener Funktionsproteine und Kofaktoren zu einer basalen NO-Freisetzung führt (Siragusa und Fleming, 2016). Ihre Aktivität wird u. a. über die agonistenabhängige Modulation der intrazellulären Calciumkonzentration sowie durch Phosphorylierungsprozesse reguliert. Eine durch Mediatoren oder eine mechanische Endothelstimulation (bspw. durch die strömungsassoziierte Schubspannung) hervorgerufene Phosphorylierung des Serin-Rests Ser-1177 ermöglicht Aktivitätssteigerungen bereits bei geringeren Calciumkonzentrationen und erhöht somit die NO-Bildung (Fleming und Busse, 2003). Nach freier Diffusion vermittelt NO über seinen Signalweg eine Absenkung der intrazellulären Calciumkonzentration glatter Muskelzellen und bewirkt so eine temporäre Relaxation der Gefäßmuskulatur mit konsekutiver Vasodilatation (Fleming und Busse, 2003; Zhao et al., 2015). Neben der Tonusmodulation beeinflussen die eNOS sowie das durch sie generierte NO die mikrovaskuläre Funktion durch vasoprotektive



Eigenschaften. Über die verminderte Expression von Chemokinen und endothelialen Adhäsionsmolekülen hemmt NO die Leukozytenadhäsion und wirkt antiinflammatorisch. Darüber hinaus vermittelt es antithrombotische, antioxidative und antiproliferative Effekte (Atochin et al., 2007; Shu et al., 2015). Dementsprechend begünstigen Störungen der eNOS-NO-Achse, wie sie bei Inflammation oder oxidativem Stress auftreten, die Entstehung einer mikrovaskulären Dysfunktion (Shu et al., 2015). Die resultierenden Alterationen beeinträchtigen u. a. die mikrovaskuläre Reaktivität als Fähigkeit des Endothels, sowohl metabolische bzw. mechanische Stimuli als Sensor wahrzunehmen als auch auf diese über die Modulation des Gefäßtonus mit einer Anpassung der Durchblutung zu reagieren (Atochin et al., 2007; De Backer et al., 2014; Vallet, 1998). Dies leistet Mikrozirkulations- und Oxygenierungsstörungen Vorschub (Pober und Sessa, 2015). Darüber hinaus stimuliert der Einfluss proinflammatorischer Zytokine in Makrophagen und Gefäßmuskelzellen die Expression einer induzierbaren NO-Synthase (iNOS), die keiner calciumabhängigen Regulation unterliegt und die in Abhängigkeit ihrer Konzentration zytotoxische Mengen des dann als freies Radikal wirksamen NO freisetzt. Die resultierende Dysbalance zwischen eNOS und iNOS begünstigt ebenfalls die Entwicklung ausgeprägter vaskulärer Funktionsstörungen (Shu et al., 2015; Zhao et al., 2015), die mit einer Beeinträchtigung der mikrovaskulären Reaktivität assoziiert sind (Doerschug et al., 2007).

Neben der Tonusregulation stellt die Beschaffenheit der Endothelbarriere, über die der Stoffaustausch zwischen Intravasalraum und Gewebe erfolgt, eine essenzielle Determinante der mikrovaskulären Funktion dar (Bennett et al., 2018; Chawla et al., 2014). Ihre selektive Permeabilität wird zum einen von der Integrität der Endothelzellen bestimmt, die über Barriere-, Adhäsions- und Kommunikationskontakte verbunden sind. Die Disruption des Zellverbandes – bspw. durch proinflammatorische Stimuli, die über Endothelzellretraktionen und Zellkontaktalterationen die Bildung interzellulärer Lücken vermitteln – geht entsprechend mit einer Erhöhung der mikrovaskulären Permeabilität einher (Duan et al., 2017; Durán et al., 2013; Pober und Sessa, 2015). Zum anderen ist unter physiologischen Bedingungen eine Schicht aus Proteoglykanen, Glykosaminoglykanen und Glykoproteinen in der luminalen Endothelzellmembran verankert. Die als „Glykokalyx“ bezeichnete Struktur bindet in ihrer Matrix Plasmaproteine wie Albumin und erzeugt so eine kolloidosmotische Barriere, die der Nettoextravasation von Flüssigkeit und Makromolekülen entgegen-

genwirkt (Chappell et al., 2008a). Des Weiteren ist sie an der Detektion und Transduktion mechanischer Reize wie der flussinduzierten Schubspannung und an der über die eNOS-NO-Achse vermittelten Gefäßtonus- und Durchblutungsmodulation beteiligt (Cao et al., 2019; Pillinger und Kam, 2017). Durch scherkraft- oder enzymbedingte Abspaltung einzelner Matrixkomponenten, dem sog. „*Shedding*“, ist die Glykokalyx einem ständigen dynamischen Umbau unterworfen. Eine pathologische Verminderung ihrer Schichtdicke sowie der gebundenen Plasmaproteine, wie sie bei Hypervolämie, Inflammation, erhöhtem oxidativem Stress oder Hypoxie auftritt, beeinträchtigt zum einen die Barrierefunktion und fördert zum anderen durch Demaskierung von Adhäsionsmolekülen die Anhaftung zirkulierender Leukozyten und Thrombozyten am Endothel (Cao et al., 2019; Chappell et al., 2008a; Pillinger und Kam, 2017). Schädigungen der Endothelzellen bzw. ihrer Glykokalyx sind entsprechend mit einer Störung der mikrovaskulären Perfusion und des Stoffaustauschs mit den Geweben assoziiert (Davis et al., 2010; Naumann et al., 2018).

Die eNOS-NO-Achse selbst vermittelt bei der Regulation der mikrovaskulären Permeabilität divergierende Effekte. Unter physiologischen Bedingungen schützt das generierte NO die Glykokalyx vor pathologischer Degradation und wirkt so übermäßigen Flüssigkeits- und Proteinextravasationen entgegen (Bruegger et al., 2008). Eine Dysregulation der eNOS-NO-Kaskade unter proinflammatorischer Stimulation fördert hingegen das Auftreten einer Hyperpermeabilität, wobei die Endozytose der eNOS über *Caveolae* mit nachfolgender Translokation in das Zytosol von mechanistischer Bedeutung zu sein scheint (Durán et al., 2010). Folglich ist die Intaktheit der eNOS-NO-Achse und der Glykokalyx sowohl für die Regulation der Gefäßpermeabilität als auch für die Modulation des Gefäßtonus und die Vermittlung der Mikrogefäßreaktivität von Bedeutung. Intraoperative Störungen dieser mikrovaskulären Funktionskomponenten könnten entsprechend Einfluss auf die hämodynamische Stabilität sowie den Volumenbedarf gemäß der GDT nehmen.

### **1.3 Monitoring der mikrovaskulären Funktion**

Eine mögliche perioperative Diskrepanz zwischen dem Zustand der Makro- und der Mikrozirkulation begünstigt Komplikationen und erfordert Verfahren, die eine Beurteilung der mikrozirkulatorischen Transport- und Austauschfunktion erlauben (Ince, 2015; Mesquida et al., 2013; Scheeren et al., 2012). Da sich die klinische Evaluation der mikrovaskulären

Funktion aufgrund ihrer Komplexität schwierig gestaltet (Ince, 2015; Vos et al., 2019), wurden diverse Monitoringverfahren entwickelt, die sie von unterschiedlichen Seiten beleuchten (Tafner et al., 2017). Hierzu zählen direkte Methoden wie die Laser-Doppler-Flussmessung oder die Videomikroskopie, die mittels Visualisierung des Kapillarbett eine Einschätzung der Kapillardichte bzw. der Dynamik und Verteilung des Blutflusses erlaubt (Charlton et al., 2017). Im perioperativen Kontext sind diese Verfahren jedoch aufgrund eingeschränkter Zugangsmöglichkeiten und teils aufwändiger Handhabung nur beschränkt praktikabel (Carsetti et al., 2016; Feldheiser et al., 2016; Huber et al., 2019) und aktuell nicht weit verbreitet (Tafner et al., 2017). Indirekte Methoden beurteilen den mikrovaskulären Funktionszustand über die Bestimmung der Gewebeoxygenierung, die als Surrogat für die Mikroperfusion und den Sauerstoffaustausch zwischen Intravasalraum und Gewebe herangezogen werden kann (Charlton et al., 2017; Mesquida et al., 2013). Auf globaler Ebene zählen hierzu die gemischtvenöse Sauerstoffsättigung als Parameter der Blutsauerstoffausschöpfung im Gewebe sowie die Laktatkonzentration als Marker eines anaeroben Stoffwechsels. Zur lokalen Beurteilung eignet sich die nahinfrarotspektroskopische Ermittlung der Gewebesauerstoffsättigung (StO<sub>2</sub>), die als statischer Parameter zerebral oder skelettmuskulär gemessen wird. Die Nahinfrarotspektroskopie (NIRS) eines Extremitätenmuskels ermöglicht die Kombination mit einem Provokationstest wie dem vaskulären Okklusionstest (VOT), der über die Ermittlung dynamischer Funktionsparameter während eines Ischämie-Reperfusion-Manövers eine differenziertere Einschätzung der Mikrogefäßfunktion erlaubt (Charlton et al., 2017; Lipcsey et al., 2012).

### 1.3.1 Nahinfrarotspektroskopie (NIRS) und vaskulärer Okklusionstest (VOT)

Die NIRS stellt aufgrund ihrer unkomplizierten Handhabung und der Möglichkeit zur non-invasiven, kontinuierlichen *in vivo*-Echtzeitmessung ein verbreitetes Verfahren zur Einschätzung der Sauerstoffsättigung im Muskelgewebe (StO<sub>2</sub>) dar (Garcia et al., 2011; Scheeren et al., 2012). In Kombination mit einem VOT wird sie bspw. bei Sepsis (Creteur et al., 2007; Skarda et al., 2007) oder hypovolämischem Schock (Gómez et al., 2008; Mesquida et al., 2013) zur Überwachung der Mikrozirkulation angewandt, wobei die abgeleiteten Parameter aufgrund ihrer Assoziation zum Auftreten von Organdysfunktionen (Doerschug et al., 2007; Domizi et al., 2019) und dem Patienten-*Outcome* (Creteur et al., 2007) prognostische Relevanz besitzen (Lipcsey et al., 2012; Mesquida et al., 2013).

Als Gewebeoxymetrie beruht das optische Verfahren auf der Ermittlung der lokalen Sauerstoffsättigung von Sauerstoffträgern in der Gesamtheit des untersuchten Gewebevolumens (Mancini et al., 1994). Die  $\text{StO}_2$  reflektiert hierbei den prozentualen Anteil oxygenierter Sauerstoffträger in Relation zu ihrer Gesamtkonzentration (Kim et al., 2015). Eine Unterscheidung der Oxy- und Desoxyformen sowie die Ermittlung ihrer jeweiligen Konzentrationen ist aufgrund ihrer unterschiedlichen und charakteristischen Absorptionsspektren möglich (Mancini et al., 1994). Durch die alternierende Einstrahlung monochromatischen Lichts spezifischer Wellenlängen im Nahinfrarotbereich und die nachfolgende Analyse der jeweiligen Abschwächung des reflektierten Lichts im Gewebe wird so die Bestimmung der durchschnittlichen Sättigung der lichtabsorbierenden Sauerstoffträger ermöglicht (Murkin und Arango, 2009). Die Berechnung erfolgt über proprietäre Algorithmen aus den optischen Signalen und basiert grundlegend auf einer Modifizierung der Lambert-Beer-Gleichung, die die veränderten Messbedingungen im biologischen Gewebe gegenüber den idealisierten Bedingungen des Lambert-Beer-Gesetzes berücksichtigt (Jones et al., 2016; Murkin und Arango, 2009). Zum Signal trägt vornehmlich das Hämoglobin in den Mikrogefäßen bei (Creteur et al., 2007; Mesquida et al., 2013). Der Beitrag weiterer Chromophoren, wie des Myoglobins in den Muskelzellen, wird derzeit kontrovers diskutiert (Jones et al., 2016). Bezüglich des Hämoglobins repräsentiert die gemessene  $\text{StO}_2$  den Durchschnittswert in den Arteriolen, Kapillaren und Venolen des untersuchten Gewebevolumens. Gefäße größeren Durchmessers tragen aufgrund ihrer höheren Erythrozytendichte und entsprechend hoher Extinktionskoeffizienten nicht relevant zum Signal bei (Mancini et al., 1994). Die Beiträge des arteriellen und venösen Blutes zum Gesamtsignal werden nach einem herstellerabhängigen Verteilungsschlüssel gewichtet (in der hiesigen Studie 30 % arteriell und 70 % venös), der sich an durchschnittlichen anatomischen Verhältnissen der Mikrozirkulation orientiert (Murkin und Arango, 2009). Durch die gewichtete Berücksichtigung der durchschnittlichen Sauerstoffsättigung in den Mikrogefäßen vor und nach Sauerstoffausschöpfung reflektiert die  $\text{StO}_2$  das regionale Gleichgewicht zwischen Sauerstoffangebot und -umsatz (De Backer et al., 2012; Doerschug et al., 2007; Lipcsey et al., 2012; Scheeren et al., 2012) und ermöglicht so Rückschlüsse auf die lokale Oxygenierungssituation des Gewebes und auf die zugehörige Mikroperfusion (Lima et al., 2011; Mancini et al., 1994; Mesquida et al., 2013). Wird als Messort ein Gewebe gewählt, welches einen Prädilektionsort für periphere Vasokonstriktionen bei Zirkulationsstörungen

darstellt, kann dies zur frühzeitigen Erkennung von hypoperfusionsbedingten Oxygenierungsstörungen beitragen (Bartels et al., 2011; Creteur et al., 2007; Mesquida et al., 2013; Soller et al., 2008), wenn sich globale Monitoringparameter kompensationsbedingt noch im Normbereich befinden (Garcia et al., 2011; Scheeren et al., 2012).

Bei der Detektion von Mikrozirkulationsstörungen sind dynamische Funktionsparameter, die durch einen Provokationstest ermittelt werden, der statischen StO<sub>2</sub>-Messung überlegen (Garcia et al., 2011; Lipcsey et al., 2012), da sie okkulte Störungen der Perfusionsregulation demaskieren können (Gómez et al., 2008; Mesquida et al., 2013). Als funktionelles hämodynamisches Monitoring induziert der VOT durch gleichzeitige arterielle und venöse Okklusion eine Ischämie im beobachteten Muskelgewebe (Vos et al., 2019), die zu einer graduellen Entsättigung der dortigen Sauerstoffträger sowie zu einer zunehmenden Hypoxie und Akkumulation vasoaktiver Metaboliten führt. Die Okklusion bedingt darüber hinaus eine Abnahme des transmuralen Gefäßdrucks, die mit einer Verminderung des myogenen Gefäßtonus einhergeht (Gómez et al., 2008). Die Mikrogefäße reagieren auf die ischämiebedingten Alterationen physiologisch mit einer myogen-metabolisch induzierten Vasodilatation (Bennett et al., 2018), die nach Wiedereröffnung der Strombahn durch eine schubspannungsabhängige endotheliale NO-Freisetzung im Sinne einer ascendierenden Dilatation verstärkt wird (Doerschug et al., 2007; Vallet, 1998). Die Leitfähigkeit der Gefäße, die das ischämische Areal versorgen, wird so durch Dilatation präkapillärer Arteriolen und Rekrutierung vormals nicht durchbluteter Kapillaren maximal erhöht (Creteur, 2008; Tafner et al., 2017; Vallet, 1998), was eine Ausschöpfung der Durchblutungsreserve des Gewebes ermöglicht (Gómez et al., 2008). Dies bedingt eine rasch einsetzende Perfusionssteigerung und mündet in einer reaktiven Hyperämie, die zum zügigen Auswaschen des desoxygenierten Blutes und zur Wiederaufsättigung des Gewebes durch Anlieferung oxygenierter Sauerstoffträger führt (Creteur, 2008; Scheeren, 2016).

Die Adäquatheit der postokklusiven Reperfusion und Reoxygenierung ist von der Fähigkeit der Mikrogefäße abhängig, den gesteigerten metabolischen Bedarf des ischämischen Gewebes zu detektieren und auf ihn mit einer entsprechenden Erhöhung des Blutflusses und damit des Sauerstoffangebotes zu reagieren (Creteur et al., 2007; Scheeren, 2016). Störungen dieser mikrovaskulären Reaktivität gegenüber einem Ischämie stimulus und

begleitende Einschränkungen der Reperfusionreserve können daher als Ausdruck einer endothelialen bzw. myogenen Dysfunktion der Mikrogefäße gewertet werden (Doerschug et al., 2007; Mesquida et al., 2013). Die Evaluation ihres Ausmaßes ist durch die Untersuchung des postokklusiven Reoxygenierungsverhaltens möglich (Creteur, 2008; Skibsted et al., 2013), da die  $StO_2$  u. a. von der Versorgung mit oxygenierten Sauerstoffträgern und damit von der Mikroperfusion abhängig ist (Doerschug et al., 2007; Mancini et al., 1994). Hierzu erfolgt die nahinfrarotspektroskopische Aufzeichnung einer Muskelsauerstoffsättigungskurve (Abb. 3), die den Verlauf der  $StO_2$  während des Ischämie-Reperfusionsmäners wiedergibt. Aus dieser  $StO_2$ -Kurve lassen sich dynamische Parameter ableiten, die die mikrovaskuläre Reaktivität bzw. die Reperfusionreserve des Gewebes näher charakterisieren (Gómez et al., 2008; Kim et al., 2015; Mesquida et al., 2013; Scheeren, 2016). Zu diesen zählt die  $StO_2$ -Erholungsdauer, die der Zeit entspricht, die das Gewebe nach Beendigung der Okklusion zum Austausch des desoxygenierten Blutes und zur Wiederaufsättigung auf das präokklusive Ausgangsniveau benötigt (Bezemer et al., 2009). Sie wird maßgeblich vom arteriellen Bluteinstrom und vom Ausmaß der Kapillarrekutierung bestimmt (De Backer et al., 2012; Doerschug et al., 2007; Mesquida et al., 2013). Die Intensität der reaktiven Hyperämie, die sich aus der Dauer und der Amplitude des hyperämischen Überschlags ergibt, ist als Ausdruck einer postischämischen Mehrdurchblutung ebenfalls abhängig von der Vasodilatationsfähigkeit und der Anzahl durchbluteter Kapillaren (Mesquida et al., 2013). Beide Parameter sind somit indirekte Indikatoren des reaktiven mikrovaskulären Blutflusses und beschreiben das Ausmaß der vorhandenen Durchblutungsreserve (Doerschug et al., 2007; Garcia et al., 2011; Lima et al., 2011; Lipcsey et al., 2012; Mesquida et al., 2013). Eine regelrechte reaktive Perfusionssteigerung im Rahmen des VOT geht entsprechend mit einer zügigen postokklusiven  $StO_2$ -Erholung und einer ausgeprägten Hyperämie einher (Skarda et al., 2007). Eine intraindividuelle Verlängerung der Erholungsdauer bzw. eine Abnahme der reaktiven Hyperämie in Dauer oder Amplitude lassen hingegen auf eine Beeinträchtigung der Reperfusion schließen, die als Ausdruck einer verschlechterten mikrovaskulären Reaktivität mit eingeschränkter Gefäßtonus- und Durchblutungsanpassung interpretiert werden kann (Kim et al., 2015; Lima et al., 2011). Die Messung der  $StO_2$  unter ischämischer Provokation der Mikrogefäße gibt demnach klinisch Aufschluss über essenzielle Komponenten des lokalen mikrovaskulären Funktionszustandes (Kim et al., 2015; Vos et al., 2019), die sich auf

die hämodynamische Stabilität im Operationsverlauf sowie den Volumenbedarf bzw. die Volumenverabreichung im Rahmen des GDT-Algorithmus auswirken könnten.

#### **1.4 Marker und Mediatoren der vaskulären Funktion und Integrität**

Die Gefäßfunktion wird durch vasoaktive Mediatoren beeinflusst, die sich durch Alterationen der vaskulären Regulationsmechanismen und der endothelialen Permeabilität potenziell auf die hämodynamische Stabilität und den Volumenumsatz auswirken (Cedervall et al., 2015; De Backer et al., 2012; Klaschik et al., 2019; Reilly und Bulkley, 1993) und die andererseits selbst durch die Volumeninfusion beeinflusst werden können (Chappell et al., 2014; Cotton et al., 2006; Gehlen et al., 2020; Parke et al., 2018). Diese Mediatoren werden u. a. von Endothel-, Immun- und Tumorzellen konstitutiv oder auf definierte Signale hin – bspw. bei Inflammation oder Hypoxie – freigesetzt und sind in der systemischen Zirkulation nachweisbar (Cedervall et al., 2015; Cruickshank et al., 1990; Paulus et al., 2011; Vallet, 1998). Gleichzeitig erlaubt das Vorhandensein von Markerproteinen im Blut Rückschlüsse auf den vaskulären Funktionszustand und die Integrität der Endothelbarriere (Klaschik et al., 2019; Paulus et al., 2011), die ihrerseits potenziell im Rahmen der Volumenadministration verändert sind (Chappell et al., 2014; Gehlen et al., 2020; Parke et al., 2018; Pillinger und Kam, 2017). Dementsprechend könnte die perioperative Serumkinetik vaskulärer Marker und Mediatoren im Kontext der Volumenzufuhr Aufschluss über die wechselseitige Beeinflussung zwischen der Gefäßfunktion bzw. -integrität und dem intraoperativen Volumenbedarf des untersuchten Patientenkollektivs geben.

Bei Tumorpatienten ist das Serumprofil vaskulärer Marker und Mediatoren oft *per se* und damit bereits präoperativ verändert (Brown et al., 2000; Cedervall et al., 2015; Sallinen et al., 2014; Tempfer et al., 1997). Die vermehrte Expression proangiogenetischer Faktoren im Rahmen des Tumorwachstums und die resultierende Störung der vaskulären Homöostase prädisponieren dabei sowohl lokal als auch überregional für eine gesteigerte Gefäßpermeabilität und interferieren mit der Tonusregulation (Brown et al., 2000; Cedervall et al., 2015; Davis et al., 2010; Holte et al., 2002; Paulus et al., 2011). Besondere Bedeutung kommt hierbei den vaskulären Wachstumsfaktoren der Angiopoietin- bzw. VEGF (*vascular endothelial growth factor*)-Familie zu.

Das konstitutiv von Perizyten und glatten Gefäßmuskelzellen sezernierte Angiopoietin-1 (ANG-1) vermittelt parakrin über die Aktivierung der endothelzellspezifischen Rezeptor-Tyrosinkinase TIE-2 essenzielle Signale für die Gefäßreifung sowie für die Aufrechterhaltung der Funktionen und Strukturen des ruhenden Endothels (Clajus et al., 2012; Duan et al., 2017; Fiedler und Augustin, 2006; Kayakabe et al., 2012). Im Zuge dessen ist es an der eNOS-abhängigen Gefäßtonus- und Durchblutungsregulation (Alfieri et al., 2014; Xu et al., 2013) sowie an der Kontrolle der vaskulären Inflamationsreaktion und Permeabilität beteiligt (Clajus et al., 2012; Kayakabe et al., 2012; Klaschik et al., 2019).

Sein Antagonist Angiopoietin-2 (ANG-2) wird nach Stimulation präformiert aus aktivierten Endothelzellen freigesetzt und ist bei Entzündungsgeschehen sowie im Rahmen der Tumorangio-genese vermehrt im Blut nachweisbar (Fiedler und Augustin, 2006; Paulus et al., 2011). Durch die kompetitive Bindung an seinen Rezeptor TIE-2 inhibiert ANG-2 die ANG-1/TIE-2-Signalkaskade und konterkariert ihre vasoprotektiven und homöostasewahrenden Effekte (Clajus et al., 2012; Fiedler und Augustin, 2006; Maisonpierre et al., 1997). Als Mediator einer Endothelschädigung ist seine Aktivität mit einer Destabilisierung der Endothelschicht und einer Sensibilisierung von Endothelzellen für inflammatorische und angiogene Stimuli verbunden (Calfee et al., 2012; Fiedler und Augustin, 2006). Ebenso fördert ANG-2 die Entstehung einer mikrovaskulären Leckage (Parke et al., 2018) sowie einer Gefäßtonusdysregulation (Xu et al., 2013). Dies geschieht u. a. in Interaktion mit den vaskulären Wachstumsfaktoren der VEGF-Familie (Parikh et al., 2006).

Ursprünglich als *Vascular Permeability Factor* bezeichnet, werden letztere unter hypoxischer bzw. inflammatorischer Stimulation vermehrt freigesetzt und tragen neben der Angiogenese zu einer Erhöhung der Endothelpermeabilität bei. Die Aktivierung des endothelständigen VEGF-Rezeptors 2 (VEGFR-2) durch die VEGF-Isoformen A und D vermittelt u. a. eine Disruption endothelialer Zellkontakte sowie Alterationen der Membrankonfiguration, die mit einer erhöhten Gefäßleckage assoziiert sind (Duan et al., 2017; Iyata et al., 2016; Weis und Cheresh, 2005). Die permeabilitätssteigernden Effekte werden wiederum in Abhängigkeit des ANG-1/ANG-2-Verhältnisses bei Überwiegen der ANG-1-Signaltransduktion antagonisiert (Clajus et al., 2012; Duan et al., 2017; Kayakabe et al., 2012). Des



Weiteren ist für ANG-1 und -2 sowie für VEGF eine Bindung durch lösliche Rezeptorformen (sTIE-2, sVEGFR) in der Zirkulation beschrieben, die deren Verfügbarkeit und Signalwirkung an endothelständigen Rezeptoren u. a. durch Sequestration moduliert (Findley et al., 2007; Shantha Kumara et al., 2010a; Shantha Kumara et al., 2010b).

Zusätzlich sind verschiedene Auswirkungen des chirurgischen Eingriffs und des Volumenmanagements auf die Mediatorenexpression und die vaskulären bzw. zellulären Regulationsmechanismen beschrieben (Chappell et al., 2008b; Cotton et al., 2006; Gehlen et al., 2020; Klaschik et al., 2019; Parke et al., 2018). Intraoperative Gewebeschädigungen induzieren u. a. die vermehrte Expression proinflammatorischer Zytokine, die die Entwicklung generalisierter inflammatorischer Reaktionen im Rahmen einer dysregulierten Immunantwort fördern (Alazawi et al., 2016; Barbić et al., 2013; Hu et al., 2013). Auf vaskulärer Ebene ist diese Inflammationsreaktion mit einer systemischen Aktivierung und Schädigung des Endothels sowie einer Störung der Permeabilitäts-, Vasotonus- und Durchblutungsregulation verbunden (Chappell et al., 2008b; Paulus et al., 2011; Riedel und Schier, 2010). Gleichzeitig wurden auch in Zusammenhang mit einer vermehrten Volumenzufuhr Gewebeschädigungen und erhöhte Serumkonzentrationen proinflammatorischer Interleukine (IL) beobachtet (Cotton et al., 2006; Kulemann et al., 2013; Lee et al., 2017; Passmore et al., 2018).

IL-6 nimmt aufgrund seiner regulatorischen Funktionen eine Schlüsselrolle bei der eingriffsinduzierten Akute-Phase-Antwort ein und ist sowohl mit der Entwicklung einer endothelialen Dysfunktion und einer eingeschränkten Gefäßreaktivität als auch mit dem Auftreten postoperativer inflammationsbedingter Komplikationen sowie dem *Outcome* nach abdominalen bzw. zytoreduktiven Eingriffen assoziiert (Alazawi et al., 2016; Baigrie et al., 1992; Barbić et al., 2013; Cruickshank et al., 1990; Erzen et al., 2007; Hu et al., 2013; Klaschik et al., 2019; Rettig et al., 2016). Darüber hinaus begünstigt IL-6 ebenso wie die Chemokine IL-8 und CC-Chemokinligand 2 (CCL2) durch Alterationen der Endothelintegrität und der Zellkontakte eine Disruption der Endothelbarriere mit konsekutiver Hyperpermeabilität (Carvalho et al., 1997; Klaschik et al., 2019; Krüttgen und Rose-John, 2012; Lee et al., 2006; Yu et al., 2013).

Die Freisetzung von weiteren endothelassoziierten Funktions- und Markermolekülen – bspw. von Glykokalyxkomponenten wie Syndecan-1 und endothelialen Adhäsionsmolekülen oder von endothelialen Hämostaseregulatoren wie Thrombomodulin und von-Willebrand-Faktor (vWF) – in die Zirkulation wird ebenso als Ausdruck einer inflammatorischen Endothelaktivierung gewertet und reflektiert u. a. das Auftreten eines Endothelschadens und einer Glykokalyxdegradation (Paulus et al., 2011; Pober und Sessa, 2015). Dies wird durch eine übermäßige Volumeninfusion zusätzlich begünstigt (Pillinger und Kam, 2017). Gleichzeitig wird die hämodynamische Reaktion auf die Volumenadministration durch die Entwicklung und Perpetuierung einer Endothel- bzw. Glykokalyxschädigung potenziell verändert (Cao et al., 2019; Semler und Rice, 2016). Zusammengenommen könnte sich dies auf den Volumenbedarf des Patientenkollektivs zur hämodynamischen Stabilisierung gemäß dem GDT-Algorithmus auswirken.

In Anbetracht der assoziierten Komplikationen stellt die umfassende Untersuchung möglicher Ursachen des erhöhten Volumenbedarfs einen wichtigen Schritt bei der Verbesserung der perioperativen Versorgung dieses vulnerablen Tumorpatientenkollektivs dar. Ein genaueres Verständnis der pathogenetischen Hintergründe sowie der Beziehung zwischen der makrohämodynamisch ausgerichteten Therapiesteuerung und dem Funktionszustand der Mikrozirkulation könnte zukünftig dazu beitragen, das anästhesiologische Management und insbesondere die Volumensubstitution besser an die individuellen Bedürfnisse der Patienten anzupassen und Strategien zur Protektion der Mikrozirkulation und des Endothels zu entwickeln. Hierdurch könnten assoziierten Komplikationen, die den zügigen Fortgang der weiteren Therapie potenziell behindern und die mit einer erhöhten Morbidität einhergehen (Bell et al., 2012; Wright et al., 2012), vorgebeugt und somit das *Outcome* der Patienten positiv beeinflusst werden.

## **1.5 Fragestellung und Zielsetzung**

Ziel der vorliegenden Arbeit ist die Evaluation potenzieller Ursachen eines erhöhten Volumenbedarfs, den gynäkologische Tumorpatientinnen zur hämodynamischen Stabilisierung bei Zytoreduktionseingriffen selbst unter zielorientierter Volumentherapie aufweisen. Um dieses vermutlich multikausale Geschehen von verschiedenen pathogenetischen Seiten zu beleuchten, soll zum einen untersucht werden, ob es intraoperativ trotz Optimie-

Die Entwicklung makrohämodynamischer Zielparameter mittels einer GDT zur Entwicklung von mikrovaskulären Funktionsbeeinträchtigungen kommt, die Einfluss auf die hämodynamische Stabilität und den Volumenbedarf nehmen könnten. Hierzu soll an einem Subkollektiv überprüft werden, ob sich intraoperativ Veränderungen der mikrovaskulären Reaktivität und der Reperfusionreserve des untersuchten Muskelgewebes manifestieren, wobei entsprechende Parameter aus einer *in vivo* nahinfrarotspektroskopisch gemessenen StO<sub>2</sub>-Kurve während eines vaskulären Provokationstests (VOT) abgeleitet werden sollen.

Zum anderen soll die perioperative Kinetik ausgewählter Marker und Mediatoren der vaskulären Funktion und der endothelialen Integrität im Patientenserum in Abhängigkeit von der Flüssigkeitszufuhr analysiert und auf Veränderungen hin überprüft werden, die für die intraoperative Entwicklung von vaskulären Funktions- bzw. Barrierestörungen sprechen.

Um Auswirkungen perioperativer Alterationen des Serumprofils auf die Endothelfunktion zu untersuchen, sollen des Weiteren Veränderungen der Membranexpression der endothelialen Stickstoffmonoxidsynthase (eNOS) und ihres Phosphorylierungsstatus als Mediator essenzieller Endothelfunktionen *in vitro* analysiert werden, die nach Inkubation humaner mikrovaskulärer Endothelzellen mit präoperativ sowie nach fünf Litern intraoperativer Flüssigkeitszufuhr gewonnenen Patientenseren auftreten.

Die vorliegende Arbeit soll somit der Zusammenführung perioperativer Alterationen der Mikrozirkulation auf vaskulärer, serologischer und endothelzellulärer Ebene dienen. Sie soll zur Klärung der Frage beitragen, inwieweit sich der mikrovaskuläre und endotheliale Funktionszustand beim untersuchten Patientenkollektiv intraoperativ verändert, wodurch diese Veränderungen bedingt sein können und ob sich dies potenziell auf die Volumenbedürftigkeit bzw. -administration im Rahmen des angewandten GDT-Algorithmus auswirken kann.

## **2. Material und Methoden**

### **2.1 Verwendete Materialien**

Eine Auflistung der verwendeten Materialien findet sich in den Tab. 6 - 13 im Anhang.

### **2.2 Studie**

Die vorliegende prospektive Beobachtungsstudie wurde an der Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin des Universitätsklinikums Bonn in Kooperation mit dem dortigen Zentrum für Geburtshilfe und Frauenheilkunde durchgeführt und ist Teil des Projektes „Untersuchungen zum Kreislaufverhalten und Flüssigkeitsbedarf bei ausgedehnten abdominellen und thorakalen Operationen“. Sämtliche mit der Studie verbundenen Untersuchungen wurden in Übereinstimmung mit den Grundsätzen der revidierten Deklaration von Helsinki und den damit verbundenen Gesetzen durchgeführt und vorab durch die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn genehmigt (Lfd. Nr. 360/16). Teile der vorliegenden Studie wurden vor Erscheinen dieser Dissertationsschrift bereits veröffentlicht (s. Anhang).

#### **2.2.1 Patientenkollektiv**

Im Zeitraum von Mai 2017 bis November 2018 wurden alle Patientinnen der Universitätsfrauenklinik, bei denen aufgrund einer Tumorerkrankung des Ovars oder des Uterus eine Laparotomie zur elektiv-chirurgischen Tumormassenreduktion durchgeführt werden sollte, prospektiv für die Studienteilnahme evaluiert. Patientinnen, bei denen ein ausgedehnter abdomineller Eingriff zu erwarten war, wurden beim Fehlen von Ausschlusskriterien (Alter unter 18 Jahren, Schwangerschaft) im Anschluss an die Prämedikationsvisite und die Narkoseaufklärung durch den zuständigen Anästhesisten ausführlich mündlich und schriftlich über die Studie informiert. Erfolgte daraufhin die informierte, schriftliche Einwilligung, wurden die Patientinnen in die Studie aufgenommen. Insgesamt konnten so 30 Patientinnen in die vorliegende Studie eingeschlossen werden.

#### **2.2.2 Anästhesiologisches Vorgehen**

Nach Etablierung eines Basismonitorings (Fünf-Kanal-Elektrokardiogramm, Pulsoxymetrie, oszillometrische Blutdruckmessung) erfolgte standardmäßig die Anlage eines thora-

kalen Periduralkatheters in Höhe der Brustwirbelkörper Th10/11 zur perioperativen Analgesie. Es folgte die Einleitung einer Allgemeinanästhesie mittels intravenöser Applikation eines Opioids (in der Regel Sufentanil), eines Narkotikums (i. d. R. Propofol) sowie eines nicht-depolarisierenden Muskelrelaxans (i. d. R. Rocuronium) vor endotrachealer Intubation. Bei einem Anhalt für ein erhöhtes Aspirationsrisiko (bspw. bei Vorliegen eines Ascites) wurde die Narkoseeinleitung in Form einer *Rapid Sequence Induction* durchgeführt. Zusätzlich wurde bei allen Patientinnen eine Magensonde gelegt.

Aufgrund der Eingriffsschwere wurde das Basismonitoring nach der Narkoseeinleitung um ein erweitertes hämodynamisches Monitoring mittels *VolumeView™/EV1000™*-System (Edwards Lifesciences Corporation, Irvine, CA, USA) ergänzt, das intraoperativ die Überwachung makrohämodynamischer und volumetrischer Parameter ermöglicht. Hierzu wurde ein dreilumiger zentraler Venenkatheter (ZVK) in die rechte *Vena jugularis interna* sowie ein *VolumeView™*-Femoraliskatheter mit Thermosensor in die rechte *Arteria femoralis* eingebracht. Der ZVK wurde sowohl zur Bolusinjektion über einen *VolumeView™*-Thermistorverteiler bei der Durchführung transpulmonaler Thermodilutionen (TPTD) als auch zur Volumen- und Medikamentenapplikation, zur perioperativen Blutentnahme und zur Messung des zentralen Venendrucks genutzt. Der Femoraliskatheter diente neben der kontinuierlichen arteriellen Echtzeitmessung von Blutdruck und Herzfrequenz ebenfalls über den Anschluss an einen *VolumeView™*-Sensor dem kontinuierlichen sowie intermittierenden Monitoring über TPTD. Das *VolumeView™/EV1000™*-Monitoring ermöglicht hierbei nach initialer Kalibrierung mittels TPTD zur Ermittlung individueller Referenzwerte die kontinuierliche Trendanalyse makrohämodynamischer Parameter wie des HZV, des SV, der SVV und des SVR über einen proprietären *VolumeView™*-Algorithmus, basierend auf einer Analyse der arteriellen Pulscurvenkontur (Bendjelid et al., 2013; Vincent et al., 2015). Zur besseren interindividuellen Vergleichbarkeit werden die Werte zusätzlich automatisch auf die aus Körpergewicht und Körpergröße errechnete Körperoberfläche der Patientinnen bezogen und als CI, SVI (Schlagvolumenindex) und SVRI ausgegeben. Neben der wiederholten Kalibrierung des Systems dient die intraoperativ alle zwei Stunden durchgeführte TPTD der Bestimmung volumetrischer Parameter wie des GEDV, des ITBV und des EVLW sowie kardialer Funktionsparameter wie der GEF und des CFI. Die volumetrischen Parameter werden hierbei ebenfalls zusätzlich auf die Körperoberfläche

(GEDI und ITBI) bzw. auf das ideale Körpergewicht (ELWI) normalisiert (Bendjelid et al., 2013; Kiefer et al., 2012).

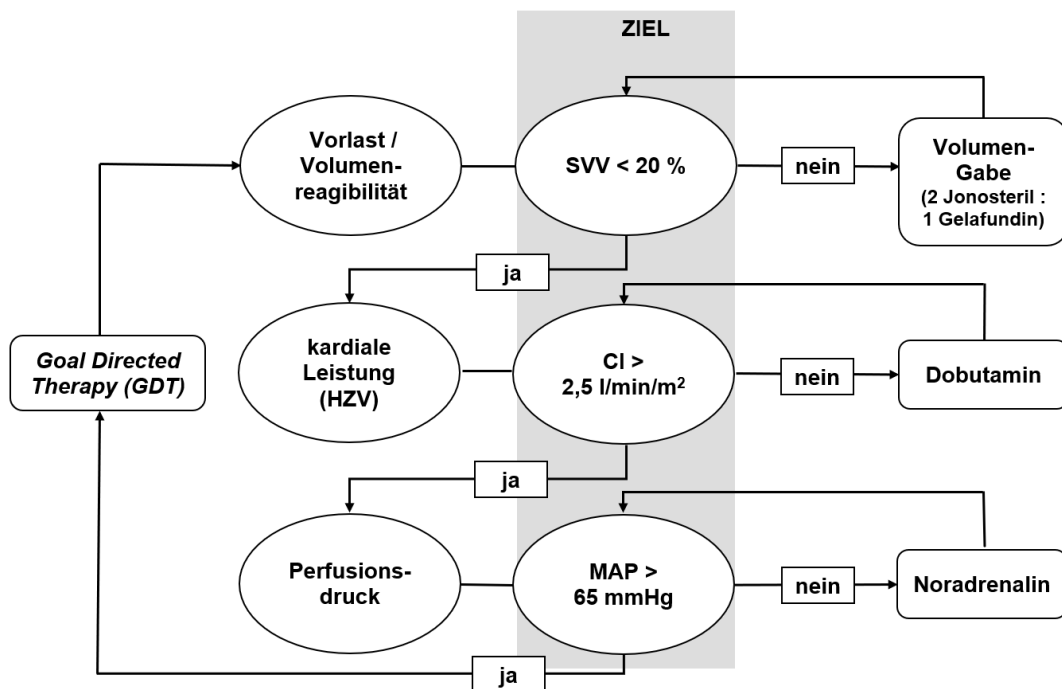
Die Durchführung der TPTD erfolgte durch die Bolusinjektion von 15 ml bzw. 20 ml einer 4 °C kalten, 0,9 %-igen Kochsalzlösung über den Thermistorverteiler des ZVK, der den exakten Beginn der Bolusinjektion und die aktuelle Injektattemperatur registriert. Gleichzeitig erfasst der Thermosensor des Femoraliskatheters die nachfolgende Veränderung der Bluttemperatur im zeitlichen Verlauf. Aus der resultierenden Thermodilutionskurve errechnet das System auf Grundlage mathematischer Modelle, die u. a. die Laufzeit und die Verdünnung des Kältebolus einbeziehen, die oben genannten Parameter. Der Messvorgang wurde je als Set aus mindestens drei konsekutiven Bolusinjektionen durchgeführt, wobei die errechneten Mittelwerte der einzelnen Parameter als Referenzwerte der Kalibrierung dienten. Erkennen die Algorithmen der EV1000™-Software Artefakte oder größere Abweichungen zwischen den konsekutiven Messungen eines Sets, können einzelne Messungen (bspw. bei fehlerhafter Durchführung) manuell aus der Berechnung der Mittelwerte ausgeschlossen werden, um Verfälschungen zu vermeiden (Kiefer et al., 2012).

Intraoperativ wurden die Patientinnen bei kontrollierter Beatmung darüber hinaus mittels Kapnometrie, intermittierender Relaxometrie (*Train-of-Four*-Stimulation), Bispektralindex-Analyse zur Überwachung der Narkosetiefe sowie Messung der Körpertemperatur über den Blasenkatheter und der Bluttemperatur über das *VolumeView*™/EV1000™-System überwacht. Um perioperative Hypothermien zu vermeiden, wurden die Patientinnen mittels Infusionswärmung, Warmluftgebläsedecken sowie Unterlage einer Wärmematte aktiv gewärmt. Die Aufrechterhaltung der Narkose erfolgte i. d. R. als balancierte Allgemeinanästhesie unter Einsatz eines Inhalationsnarkotikums (Isofluran oder Sevofluran) sowie der kontinuierlichen intravenösen Verabreichung eines Opioids (Remifentanil oder Sufentanil) über eine Spritzenpumpe und der intermittierenden Relaxation mittels des Muskelrelaxans Rocuronium nach Maßgabe des betreuenden Anästhesisten.

Das intraoperative Kreislauf- und Volumenmanagement der Patientinnen folgte einem zielorientierten Therapiealgorithmus (GDT) auf Basis des erweiterten hämodynamischen

Monitorings (Abb. 1). Zur Kompensation des basalen Flüssigkeitsbedarfs und zur Aufrechterhaltung einer adäquaten kardialen Vorlast wurde den Patientinnen intraoperativ kontinuierlich eine kristalloide Infusionslösung (*Jonosteri*<sup>®</sup> Infusionslösung, Fresenius Kabi Deutschland GmbH, Bad Homburg, Deutschland) zugeführt. Das individuelle Infusionsvolumen orientierte sich hierbei an der SVV zur Einschätzung der Volumenreagibilität und des vasalen Volumenstatus der Patientinnen. Eine SVV von über 20 % wurde als Ausdruck einer Volumenbedürftigkeit interpretiert und mit einer konsekutiven Erhöhung des Infusionsvolumens in Form einer kombinierten Gabe von Kristalloiden und Kolloiden (*Gelafundin* 4 % Infusionslösung, B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland) im Verhältnis 2:1 beantwortet. Dies wurde fortgeführt, bis die SVV wieder im angestrebten Zielbereich lag. Der Ausgleich der geschätzten intraoperativen Blutverluste erfolgte ebenfalls mittels kolloidaler Infusionslösung. Trat trotz SVV-gesteuerter Volumenoptimierung ein Abfall des CI als Zielparameter der kardialen Leistung auf Werte unter 2,5 l/min/m<sup>2</sup> auf, wurde zentralvenös das synthetische Katecholamin Dobutamin über eine Spritzenpumpe appliziert. Zur Aufrechterhaltung eines möglichst adäquaten Perfusionsdrucks wurde die zu tolerierende Untergrenze des MAP auf 65 mmHg (bzw. 75 mmHg bei Patientinnen mit unzureichend eingestellter arterieller Hypertonie oder bei Auftreten von Zeichen einer Organminderperfusion wie ST-Streckenveränderungen oder Anurie) festgelegt. Ein Unterschreiten dieser Grenze trotz Optimierung der SVV und des CI wurde mit der Titration von Noradrenalin beantwortet, welches zentralvenös über eine Spritzenpumpe verabreicht wurde. Des Weiteren wurden etwa alle zwei Stunden arterielle und zentralvenöse Blutgasanalysen im Wechsel aus heparinisiertem Vollblut durchgeführt. Ein Abfall der S<sub>cv</sub>O<sub>2</sub> unter 65 % bzw. ein Anstieg der Laktatkonzentration auf über 1,6 mmol/l wurde jeweils als Ausdruck eines zu geringen HZV interpretiert und führten zu einem Anheben der mittels des GDT-Algorithmus zu erreichenden CI-Untergrenze um 0,5 l/min/m<sup>2</sup>.

Die Interpretation und Intervention bezüglich der Parameter des Säure-Basen-Haushaltes, der Sauerstoff- und Kohlenstoffdioxid-Partialdrücke sowie der Elektrolyte oblag dem zuständigen Anästhesisten. Durch diesen erfolgte darüber hinaus die Transfusion von Erythrozytenkonzentraten (EK), gefrorenem Frischplasma (FFP) oder Thrombozytenkonzentraten (TK) gemäß aktueller Transfusionsrichtlinien.



**Abb. 1:** Ablaufschema des zielorientierten Therapiealgorithmus (GDT) während zytoreduktiver Chirurgie. Bei Nichterreichen der vorgegebenen Zielparameter (grau hinterlegt) sind zur Gegensteuerung die angegebenen Therapiemaßnahmen (rechts) zu ergreifen.

Bei hämodynamischer und respiratorischer Stabilität erfolgte die Ausleitung der Narkose mit Extubation unmittelbar postoperativ. Hieran schloss sich i. d. R. eine intensivstationäre Überwachung an. In allen anderen Fällen wurden die Patientinnen narkotisiert und beatmet auf die Intensivstation verlegt und hier nach kardiozirkulatorischer und respiratorischer Stabilisierung nach Maßgabe des betreuenden Teams extubiert. Die für die Anästhesie und postoperative Überwachung zuständigen Personen waren in das Studienprotokoll sowie den GDT-Algorithmus eingewiesen, jedoch nicht Teil des Studienteams.

### 2.2.3 Datenerhebung

Die intraoperative Anzeige der kardiozirkulatorischen und respiratorischen Überwachungsdaten erfolgte über das *Infinity® Acute Care System* der Firma Dräger (Drägerwerk AG & Co. KGaA, Lübeck, Deutschland). Die Parameter des erweiterten hämodynamischen Monitorings wurden intraoperativ über den *VolumeView™/EV1000™*-Monitor angezeigt und automatisch alle 20 Sekunden auf einem integrierten Speicher hinterlegt. Von diesem wurden sie postoperativ heruntergeladen und als pseudonymisierte *Microsoft*



Excel-Datei asserviert. Folgende kontinuierliche Parameter wurden zu den Zeitpunkten „präoperativ“, „Schnitt“ sowie intraoperativ halbstündlich bis zum Eingriffsende extrahiert:

- CI, SVV, MAP, SVRI

Des Weiteren wurden alle Parameter der TPTD mit den entsprechenden Uhrzeiten der Durchführung zur Einordnung in den Operationsverlauf erfasst:

- makrohämodynamische Parameter: CI, MAP, SVRI, GEF, CFI
- volumetrische Parameter: GEDI, ITBI, ELWI, PVPI

Nach Entlassung aus dem stationären Aufenthalt erfolgte die Ermittlung folgender Daten zur Prüfung von Zusammenhängen mit den Messwerten aus der digitalen Patientenakte, den Prämedikationsbögen, den Narkose- und Intensivüberwachungsprotokollen, den Operationsberichten sowie den Labor- bzw. Blutgasanalyse-Befunden, sofern vorhanden:

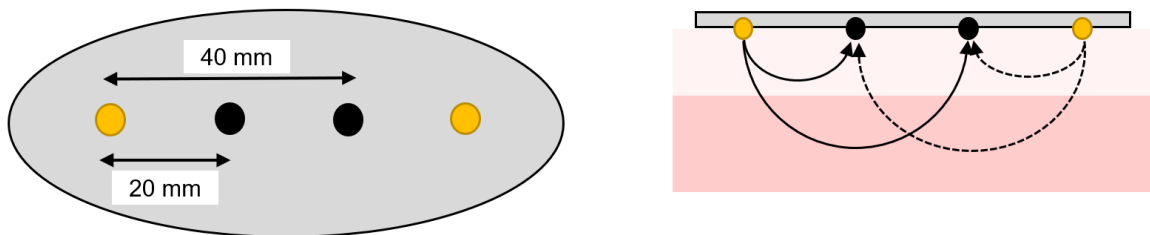
- personen- und erkrankungsbezogene Daten:
  - Geburtsdatum, Alter zum Operationszeitpunkt
  - Körpergröße, Körpergewicht, *Body-Mass-Index*
  - Diagnose mit Tumorstadium gemäß der FIGO (*Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique*) -Klassifikation
- eingriffsbezogene Daten:
  - durchgeführter Eingriff, Operationsdatum, Durchführung einer HIPEC
- Prozesszeiten zur Ermittlung der:
  - Operationsdauer („Schnitt-Naht-Zeit“)
  - Anästhesiedauer (Narkoseeinleitung bis -ausleitung bzw. bis zur Verlegung auf die Intensivstation bei weiterhin narkotisierten Patientinnen)
  - Gesamt- und postoperative Beatmungsdauer
  - Dauer des Intensivstations- und Krankenhausaufenthaltes
- anästhesiebezogene Daten:
  - Klassifikation des präoperativen Gesundheitsstatus der Patientinnen gemäß dem Schema der *American Society of Anesthesiologists* (ASA-Klassifikation)
  - Narkoseverfahren sowie verwendete Medikamente mit Dosierungen
  - kumulative Einfuhr bestehend aus
    - Infusionsvolumina (unterteilt nach Kristalloid- und Kolloidvolumen) und
    - Transfusionsvolumina (unterteilt nach EK-, FFP- und TK-Volumen)

- kumulative Ausfuhr unterteilt nach
  - Urinvolumen,
  - Drainagevolumen (bspw. über die Magensonde) sowie
  - geschätzten Blutverlusten und
  - geschätzten Evaporations- und Perspirationsverlusten (festgelegt auf 1 ml/kg/h gemäß Chappell et al. (2008b))
- intraoperative Bilanz (kumulative Einfuhr abzüglich der kumulativen Ausfuhr)
- laborchemische und Blutgasanalyse-Parameter:
  - prä- und postoperative sowie maximale perioperative Laktatkonzentration
  - postoperative  $S_{cv}O_2$
  - prä- und postoperative Hämoglobinkonzentration (Hb)
  - Laktatkonzentration,  $S_{cv}O_2$  und Hb zum Zeitpunkt vaskulärer Okklusionstests

### 2.3 Erfassung der dynamischen peripheren Muskelsauerstoffsättigung (StO<sub>2</sub>)

In einer Subgruppe mit zehn Patientinnen erfolgte zusätzlich die Erfassung von Surrogatparametern der mikrovaskulären Funktion im intraoperativen Verlauf. Hierzu wurde die StO<sub>2</sub> im peripher liegenden *Musculus brachioradialis* mittels NIRS kontinuierlich als statischer Parameter sowie intermittierend dynamisch in Form einer Muskelsauerstoffsättigungskurve während eines VOT aufgezeichnet. Die theoretischen Grundlagen dieses Messverfahrens werden in der Einleitung erläutert. Das in dieser Studie eingesetzte NIRS-Oxymeter (*NONIN® EQUANOX™ Model 7600 Regional Oximeter System* (Nonin Medical, Inc., Plymouth, MN, USA)) und die dazugehörigen Sensoren (*SenSmart™ Model 8004CA Regional Oximetry EQUANOX Advance™ Sensor* (Nonin Medical, Inc., Plymouth, MN, USA)) verwenden als Multidistanz-NIRS ein duales Emitter-Detektor-System (Abb. 2). Hier befinden sich im Sensor zwei lichtemittierende Dioden, die abwechselnd Licht mit vier definierten Wellenlängen zwischen 730 nm und 880 nm (Hyttel-Sorensen et al., 2014) in das Gewebe einstrahlen. Die emittierten Photonen durchwandern das Gewebe und werden nach Streuung sowie Absorption durch Chromophoren (vornehmlich Hämoglobin (Mancini et al., 1994)) partiell zur Hautoberfläche reflektiert. Hier wird die resultierende Abschwächung der Lichtintensität durch zwei Detektoren im Sensor registriert, die jeweils in definiertem Abstand zu den Emittlern liegen (Hyttel-Sorensen et al., 2014; Scheeren et al., 2012). Aufgrund der Proportionalität zwischen dem Emitter-Detektor-

Abstand und der Eindringtiefe der Photonen in das Gewebe ermöglicht die duale Sensorarchitektur eine Differenzierung zwischen Signalen aus oberflächlicheren Gewebeschichten wie der Haut und dem Unterhautfettgewebe und tieferen Gewebeschichten wie der Skelettmuskulatur (McCormick et al., 1991; Murkin und Arango, 2009). Die resultierende Erhöhung der räumlichen Auflösung führt über die Verringerung der Kontamination des Signals durch oberflächlichere Gewebe zu einer Verbesserung der Messgenauigkeit der Muskelsauerstoffsättigung (Madsen und Secher, 1999; Murkin und Arango, 2009).



**Abb. 2:** Architektur des NIRS-Sensors mit dualer Emitter-Detektor-System (modifiziert nach der Broschüre „*SenSmart™ Model X-100 Universal Oximetry System*“ der Firma Nonin Medical, Inc.). Zwei lichtemittierenden Dioden (gelb) befinden sich in definiertem Abstand (20 mm und 40 mm) zu zwei Detektoren (schwarz) und senden Photonen aus, die einen (näherungsweise) bogenförmigen Lichtweg durch das Gewebe zurücklegen. Der kürzere Lichtweg erfasst hierbei oberflächlichere Gewebeschichten (Haut und Unterhautfettgewebe, rosé), der längere Lichtweg hingegen zusätzlich tiefere Gewebeschichten wie die Skelettmuskulatur (rot). Durch Subtraktion ist die Herausrechnung der Signale oberflächlicherer Schichten aus dem Gesamtsignal und somit eine Verbesserung der Messgenauigkeit in der Skelettmuskulatur möglich.

Ein proprietärer Algorithmus ermöglicht dabei auf qualitativer Ebene die Identifikation der oxygenierten und desoxygenierten Chromophoren über ihr wellenlängenabhängiges, charakteristisches Absorptionsspektrum (Mancini et al., 1994). Die quantitative Ermittlung der jeweiligen Stoffkonzentration erfolgt auf Grundlage einer Modifizierung des Lambert-Beer-Gesetzes aus dem Verhältnis der Intensitäten des eingeworfenen und ausgeworfenen Lichts und damit aus der Lichtextinktion für die jeweilige Wellenlänge (Murkin und Arango, 2009). Hierbei wird über mathematische Modelle u. a. die durchschnittliche Verlängerung des Lichtwegs der transmittierten Photonen aufgrund von Streuereignissen im Gewebe über einen Korrekturfaktor berücksichtigt (Delpy et al., 1988; Lipcsey et al., 2012; Madsen und Secher, 1999). Die  $\text{StO}_2$  im beobachteten Gewebevolumen wird anschließend aus dem Verhältnis oxygenierter und desoxygenierter Sauerstoffträger berechnet (Lipcsey et al., 2012). Die Algorithmen der NIRS-Oxymeter zur Messung absoluter Sättigungswerte

sind über den Vergleich mit der Blutsauerstoffsättigung arterieller und zentralvenöser Blutproben, die als Referenz gemäß dem durchschnittlichen jeweiligen Beitrag zum Gesamtblutvolumen gewichtet wurden, validiert (Vos et al., 2019).

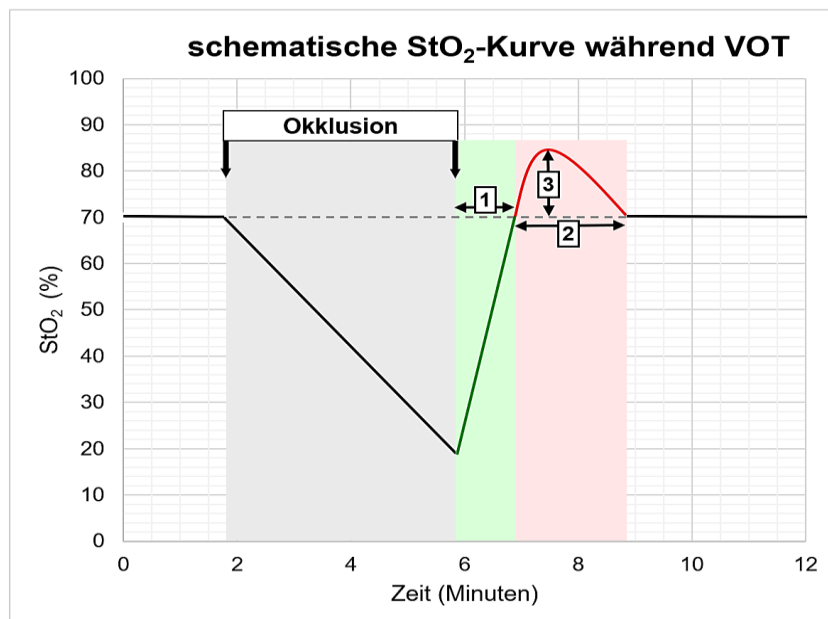
Zur Messung der  $\text{StO}_2$  wurde präoperativ ein selbstklebender NIRS-Sensor auf der zuvor gereinigten und entfetteten Haut des Unterarms ca. 5 cm distal des Ellenbogengelenks in Längsrichtung über dem *Musculus brachioradialis* platziert und zum Schutz vor Streulicht mit Klebestreifen druck- und spannungsfrei fixiert. Gleichzeitig wurde am ipsilateralen Oberarm unmittelbar proximal der Ellenbeuge die Manschette eines Sphygmomanometers angebracht und der Messarm auf Herzhöhe druckfrei leicht ausgelagert. Im Anschluss an die endgültige Lagerung der Patientinnen erfolgte die kontinuierliche Aufzeichnung der  $\text{StO}_2$  über das NIRS-Oxymeter. Der erste VOT erfolgte nach Stabilisierung des kontinuierlich gemessenen Basalwertes der  $\text{StO}_2$  unmittelbar vor dem Hautschnitt. Zur möglichst gleichzeitigen Unterbindung des arteriellen Bluteinstroms und des venösen Abflusses wurde das Sphygmomanometer innerhalb weniger Sekunden auf einen Druckwert von 50 mmHg oberhalb des aktuell gemessenen systolischen Blutdrucks aufgepumpt. Falls Infusionen über den Messarm unumgänglich waren, wurden diese vor Beginn der Okklusion pausiert, um eine Messwertverfälschung durch Flussartefakte zu vermeiden. Nach exakt vier Minuten wurde die Blutdruckmanschette zügig vollständig entlastet. Der VOT wurde bis zum Eingriffsende alle 30 Minuten unter Aufzeichnung der resultierenden Muskelsauerstoffsättigungskurve (Abb. 3) durch das NIRS-Oxymeter wiederholt. Alle Messungen wurden unter Narkose und bei operationsbedingter Muskelrelaxation durchgeführt. So konnte Veränderungen der Messbedingungen sowie Artefakten durch willkürliche oder unwillkürliche Muskelbewegungen weitestgehend vorgebeugt werden. Ebenso sollte durch die entsprechende Etablierung des Wärmemanagements eine Messwertverfälschung durch Auskühlung bzw. Überwärmung des Messarmes verhindert werden. Bei Katecholamingabe wurde die zum Messzeitpunkt verabreichte Dosis erfasst. Nach Abschluss der Messungen wurden die aufgezeichneten Daten vom NIRS-Oxymeter auf einen Laptop überspielt und analysiert. Hierzu wurden die numerischen Werte zunächst mithilfe von *GraphPad PRISM*<sup>®</sup> (Version 8.1.1; GraphPad Software, San Diego, CA, USA) grafisch dargestellt und die resultierenden Sättigungskurven anschließend mit dem Programm *ImageXDistance* (Markus Scholl, Altenkunstadt, Deutschland) vermessen.

Folgende Parameter wurden so für jeden durchgeführten VOT bestimmt (Abb. 3):

- Ausgangssättigung (AS in %): Ausgangswert der  $StO_2$  vor Beginn des VOT
- Erholungsdauer (ED in Sekunden): Zeit, die während der Reperfusion nach der Entstauung bis zur Wiederaufsättigung auf das Ausgangswertniveau benötigt wird
- Hyperämiedauer (HD in Sekunden): Dauer der Hyperämiephase von der Ausgangswertüberschreitung bis zum Erreichen eines stabilen Basiswertes
- Hyperämieamplitude ( $\Delta MAX$  in % der AS – 100 %): Höhe der maximalen  $StO_2$  während der Hyperämie in Relation zur Ausgangssättigung (prozentuale Überschreitung der AS, wobei die zugehörige AS prozentual 100 % entspricht)

Im Anschluss wurden daraus folgende Parameter berechnet:

- Hyperämiephase (HP): Produkt aus Hyperämiedauer (HD) und Hyperämieamplitude ( $\Delta MAX$ ), charakterisiert die Ausprägung der reaktiven Hyperämie
- Reperusionsquotient (RQ): Quotient aus Hyperämiephase (HP) und Erholungsdauer (ED), charakterisiert die Ausprägung der Reperusionsphase



**Abb. 3:** Schematische Muskelsauerstoffsättigungskurve ( $StO_2$ -Kurve) bei vaskulärem Okklusionstest (VOT). Während der Ischämiephase (grau) kommt es ausgehend von der Ausgangssättigung zur Entsättigung des Muskelgewebes. Mit Beginn der Reperfusion zeigt sich die Wiederaufsättigung durch einen steilen Anstieg der  $StO_2$  (grün), gefolgt von einer reaktiven Hyperämiephase (rot). Die Zeitspanne zwischen dem Ende der Okklusion und dem Wiedererreichen der Ausgangssättigung wird als Erholungsdauer (1) bezeichnet. Die Zeit zwischen dem Überschreiten der Ausgangssättigung und dem Erreichen eines stabilen Basiswertes beschreibt die Hyperämiedauer (2). Die Hyperämieamplitude (3) gibt die Höhe der maximalen  $StO_2$  in Relation zur Ausgangssättigung wieder.

## 2.4 Analyse der Serumproben

In der perioperativen Phase erfolgten zu folgenden Zeitpunkten venöse Blutentnahmen:

- präoperativ am Vortag der Operation oder am Morgen des Operationstages,
- intraoperativ nach jeweils fünf Litern kumulativer Flüssigkeitszufuhr,
- früh postoperativ am Operationstag selbst sowie
- am Morgen des Folgetages der Operation.

Die präoperativen Proben wurden entweder durch eine peripher-venöse Venenpunktion oder analog den weiteren Proben über den distalen ZVK-Schenkel gewonnen. Hierzu wurden nach Pausierung etwaiger Infusionen und Spülung des Schenkels mit 10 ml Kochsalzlösung (0,9 %) sowie anschließender Aspiration von 10 ml Blut etwa 7,5 ml Vollblut in ein Serum-Gel-Röhrchen entnommen. Alle Serumproben wurden nach zügigem Transport initial im Zentrallabor der Universitätsklinik Bonn mittels Zentrifugation aufbereitet und auf verschiedene Parameter im Rahmen der klinischen Routine hin analysiert. Im Anschluss wurden die jederzeit kühl gelagerten Patientenserum im Labor der Anästhesie bis zur weiteren Analyse bei -80 °C pseudonymisiert in Kryoröhrchen eingefroren.

### 2.4.1 Analyse der Gesamtproteinkonzentration mittels BCA-Test (Pierce)

Initial wurde die Gesamtproteinkonzentration mithilfe des Bicinchoninsäure-Tests (BCA-Test, Pierce, Thermo Fisher Scientific Inc., Waltham, MA, USA) in allen Patientenserum gemessen. Dieses Verfahren dient der quantitativen, kolorimetrischen Bestimmung von Proteinen und beruht auf der Reduktion zweiwertiger Kupferionen an der Peptidbindung im alkalischen, wässrigen Milieu (Biuret-Reaktion). Die resultierenden einwertigen Kupferionen bilden wiederum jeweils mit zwei Molekülen der Bicinchoninsäure (BCA, 2,2'-Bichinolin-4,4'-dicarbonsäure) einen wasserlöslichen Komplex violetter Farbe, dessen Intensität der Proteinmenge der Probe proportional ist und dessen Absorption bei 562 nm photometrisch gemessen werden kann. Mithilfe von Standards bekannter Proteinkonzentrationen kann ausgehend von der resultierenden Eichkurve in einem Bereich von 20 – 2000 µg/ml von der optischen Dichte der einzelnen Proben auf deren Gesamtproteinkonzentration geschlossen werden. Die Durchführung erfolgte gemäß dem Protokoll des *Pierce™ BCA Protein Assay Kits* (Thermo Fisher Scientific Inc., Waltham, MA, USA). Initial wurde eine serielle Verdünnungsreihe von Rinderserumalbumin (*Pierce™ Bovine Serum Albumin Standard*, Thermo Fisher Scientific Inc., Waltham, MA, USA) in einer

phosphatgepufferten Salzlösung (PBS; Gibco™ PBS, Thermo Fisher Scientific Inc., Waltham, MA, USA) herstellt, die in folgenden Konzentrationen als Standard diente: 2000 µg/ml; 1000 µg/ml; 500 µg/ml; 250 µg/ml; 125 µg/ml; 62,5 µg/ml; 31,2 µg/ml; 0 µg/ml (Leerwert). Die Proben wurden sowohl unverdünnt als auch nach 1:100-Verdünnung in PBS gemessen. Hierzu wurden je 25 µl jedes Standards und jeder Probe in Doppelbestimmung in eine 96-Well-Mikrotiterplatte vorgelegt. Im Anschluss wurde die Reaktionslösung aus *Pierce™ BCA Protein Assay Reagent A* (enthält u. a. BCA) und B (enthält 4 % Kupfersulfat; beides Thermo Fisher Scientific Inc., Waltham, MA, USA) durch Mischung im Verhältnis 50:1 frisch angesetzt und je 200 µl der Lösung in jede Kavität pipettiert. Die Mikrotiterplatte wurde daraufhin mittels Klebefolie versiegelt und auf einem Orbitalschüttler bei niedriger Intensität gemischt. Nach 30-minütiger Inkubation bei 37 °C mit zwischenzeitlicher Kontrolle der Farbentwicklung wurde die Mikrotiterplatte in einem Photometer (*Cytation 3 Imaging Reader*, BioTek Instruments, Inc., Winooski, VT, USA) bei 562 nm ausgelesen. Zur Ermittlung der Standardkurve wurden in einem ersten Schritt die Mittelwerte der optischen Dichten der Replikate mithilfe von *Microsoft Excel* errechnet. In einem zweiten Schritt wurde der Mittelwert des Leerwertes von allen Standard- und Proben-Mittelwerten subtrahiert und die resultierenden leerwertbereinigten Mittelwerte der optischen Dichten der Standards gegen die bekannten Konzentrationen aufgetragen. Aus der resultierenden Geradengleichung der Standardkurve wurden anschließend die Proteinkonzentrationen der Proben unter Einbeziehung des Verdünnungsfaktors ermittelt.

#### 2.4.2 Quantifizierung von IL-8, ANG-1 und ANG-2 mittels ELISA-Methode

Im Anschluss an die Messung der Gesamtproteinkonzentration erfolgte die sukzessive Quantifizierung der Mediatorproteine IL-8, ANG-1 und ANG-2 in den Patientenseren mittels Sandwich-ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*) -Verfahren. Das enzymatische Immunadsorptionsverfahren weist Zielproteine durch die spezifische Bindung von Fang- und Detektionsantikörpern sowie die nachfolgende enzymatische Katalyse einer Farbreaktion nach, wobei die Farbintensität der Menge des eingesetzten Zielproteins proportional ist. Der Vergleich der optischen Dichten mit einer mitgeführten Standardreihe bekannter Proteinkonzentrationen erlaubt im Anschluss die Quantifizierung der Zielproteinkonzentration.

Die Bestimmung der IL-8-Konzentrationen der Proben erfolgte mithilfe des *BD OptEIA™ Human IL-8 ELISA Sets* (BD Biosciences, San Diego, CA, USA) gemäß dem Herstellerprotokoll. Hierzu wurden die Kavitäten einer 96-Well-Mikrotiterplatte mit einer verdünnten Fangantikörperlösung (monoklonaler Anti-Human-IL-8-Antikörper, Verdünnung in einer Pufferlösung mit 0,1 M Natriumcarbonat) beschichtet, mittels Folie versiegelt und über Nacht bei 4 °C inkubiert. Nach Auswaschen des überschüssigen Fangantikörpers durch einen Waschpuffer (PBS in destilliertem Wasser (*Aqua dest.*) mit 0,05 % *Tween-20*) in einem automatischen *Microplate-Washer* erfolgte ein Blockierungsschritt mittels *Assay Diluent* (10% fetales Kälberserum (FBS; Biochrom GmbH, Berlin, Deutschland) in PBS), der der Sättigung unspezifischer Bindungsstellen dient. Während der einstündigen Inkubationszeit wurde die Standardreihe den Herstellerangaben entsprechend mittels Verdünnung eines rekombinanten Human-IL-8-Standards in *Assay Diluent* angesetzt. Als Leerwert diente *Assay Diluent* ohne Zugabe von Protein. Im Anschluss an einen erneuten Waschschrift wurden sowohl die Standards als auch die unverdünnten Serumproben in Doppelbestimmung auf die Mikrotiterplatte aufgebracht und für zwei Stunden bei Raumtemperatur inkubiert. Während dieser Zeit bindet der auf der Mikrotiterplatte immobilisierte Fangantikörper die Zielproteine in den Proben und Standards. Nach erneutem Waschen erfolgte eine einstündige Inkubation mit einer den Herstellerangaben entsprechend verdünnten Lösung eines biotinylierten Detektionsantikörpers (monoklonaler Anti-Human-IL-8-Antikörper) und eines Streptavidin-Meerrettichperoxidase-Konjugats. Der Detektionsantikörper bindet hierbei das Zielprotein über ein spezifisches, nicht vom Fangantikörper besetztes Epitop. Die Biotinylierung des Detektionsantikörpers erlaubt wiederum die Bindung durch Streptavidin, welches an das Reporterenzym Meerrettichperoxidase (HRP) gekoppelt ist. Nach einem weiteren Waschschrift erfolgte die Zugabe einer Substratlösung, die neben Wasserstoffperoxid auch 3,3',5,5'-Tetramethylbenzidin enthält. Letzteres wird proportional der Menge des in der Probe enthaltenen Zielantigens durch das gebundene Reporterenzym umgesetzt und führt so zu einer Blaufärbung entsprechender Intensität. Die Reaktion verlief unter Lichtschutz und wurde nach etwa 20 Minuten mittels Zugabe von Schwefelsäure (2 N H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) abgestoppt. Dies führt zur Bildung eines stabilen, gelblichen Farbkomplexes. Dessen Farbintensität wurde im Anschluss bei einer Wellenlänge von 450 nm und einer Referenzwellenlänge von 570 nm als Funktion der Zielproteinkonzentration photometrisch mittels *Cytation 3 Imaging Reader* und *Gen 5™*



*Microplate Reader and Imager Software* (beides BioTek Instruments, Inc., Winooski, VT, USA) ausgelesen. Die Zielproteinkonzentration der Proben wurde entsprechend dem Vorgehen beim BCA-Test aus der optischen Dichte anhand einer Standardkurve ermittelt. Da die Proben unverdünnt aufgetragen wurden, entfiel die Einbeziehung des Verdünnungsfaktors.

Zur Quantifizierung der Konzentration von ANG-1 in den unverdünnt eingesetzten Serumproben wurde das *DuoSet® Human Angiopoietin-1* (R&D Systems®, Minneapolis, MN, USA) verwendet. Die Durchführung erfolgte gemäß dem Herstellerprotokoll und entsprach grundsätzlich dem geschilderten Ablauf der Bestimmung der IL-8-Konzentration. Anstelle des *Assay Diluents* wurde ein *Reagent Diluent* zur Blockierung sowie zur Verdünnung des biotinylierten Detektionsantikörpers (Ziegen-Anti-Human-Angiopoietin-1-Antikörper, hier außerdem noch Zugabe eines 2 %-igen, hitzeinaktivierten *Normal Goat Serums*), des Streptavidin-HRP-Konjugats und des rekombinanten Human-Angiopoietin-1-Standards verwendet. Der *Reagent Diluent* wurde mittels 1:10-Verdünnung in *Aqua dest.* aus einem Konzentrat (*Reagent Diluent Concentrate 2*, R&D Systems®, Minneapolis, MN, USA) hergestellt. Der Fangantikörper (Maus-Anti-Human-Angiopoietin-1-Antikörper) wurde in purer PBS verdünnt. Die Inkubation mit dem Detektionsantikörper und dem Streptavidin-HRP-Konjugat erfolgte im Gegensatz zum IL-8-ELISA in zwei aufeinanderfolgenden Schritten nach zwischenzeitlichem Auswaschen.

Die Konzentration von ANG-2 in den unverdünnten Serumproben wurde mittels *DuoSet® Human Angiopoietin-2* (R&D Systems®, Minneapolis, MN, USA) den Herstellerangaben folgend gemessen. Die Durchführung entsprach grundsätzlich dem Vorgehen des ANG-1-ELISAs. Lediglich bei der Verdünnung des biotinylierten Detektionsantikörpers (Maus-Anti-Human-Angiopoietin-2-Antikörper) wurde dem *Reagent Diluent* statt des *Normal Goat Serums* ein 2 %-iges, hitzeinaktiviertes *Normal Mouse Serum* zugesetzt.

#### 2.4.3 *Multiplex-Immunoassay (Magnetic Luminex® Assay)*

Die Kinetik weiterer ausgewählter Marker und Mediatoren der vaskulären Funktion und Integrität wurde mittels eines *Multiplex-Immunoassays* untersucht. Dieser entspricht im Grundprinzip dem bereits beschriebenen Sandwich-ELISA-Verfahren, erlaubt jedoch die

simultane Analyse mehrerer Zielproteine in einem einzigen Probenansatz unter Aufwendung einer geringeren Menge biologischen Probenmaterials. Hierzu wurde ein spezialangefertigtes *Magnetic Luminex® Assay Human Premixed Multi-Analyte Kit* der Firma R&D Systems® (Minneapolis, MN, USA) verwendet, das die Analyse folgender gelöster Proteine im Serum ermöglicht: IL-6, CCL2, sTIE-2, VEGF-D, sVEGFR-1 und -2, Endothel-Selektin (sE-Selektin), Thrombozyten-Selektin (sP-Selektin), Interzelluläres Zelladhäsionsmolekül 1 (sICAM-1), Thrombozyten-Endothelzellen-Adhäsionsmolekül (sPECAM-1), sSyndecan-1, sThrombomodulin sowie von-Willebrand-Faktor (Domäne A2, vWF A2).

Zur gleichzeitigen Messung der verschiedenen Zielproteine in den Serumproben nutzt dieses Verfahren magnetische Mikropartikel, die mit analytischspezifischen, immobilisierten Fangantikörpern in analytischspezifischen, farbkodiert fluoreszenzmarkierten Regionen beschichtet sind. Nach Bindung der Zielproteine durch die jeweiligen Fangantikörper erfolgt analog dem Sandwich-ELISA-Prinzip die Bindung durch spezifische, biotinylierte Detektionsantikörper über ein anderes Epitop. Die Biotinmoleküle der Detektionsantikörper werden in einem nächsten Schritt durch Streptavidin-Phycoerythrin-Konjugate gebunden. Die Messung der unterschiedlichen Zielproteinkonzentrationen erfolgt daraufhin in zwei Schritten. Zuerst wird die Fluoreszenz der antikörperspezifischen Mikropartikelregion durch eine lichtemittierende Diode oder einen Laser angeregt und so das zu diesem Zeitpunkt gemessene Zielprotein identifiziert. In einem zweiten Schritt wird das dort gebundene Phycoerythrin angeregt, wobei die Emission der Menge des Zielproteins proportional ist. Durch den Vergleich mit mitgeführten Standards kann hieraus die Zielproteinkonzentration ermittelt werden. Die Standards decken dabei einen für das jeweilige Zielprotein möglichst breiten Analysebereich ab. Die Durchführung erfolgte dem Herstellerprotokoll gemäß unter Einsatz der Proben in 1:2-Verdünnung. Die Rekonstitutions- und Verdünnungsvolumina der mitgelieferten Standards wurden einem eigens für das jeweilige *Kit* angefertigten Zusatzprotokoll des Herstellers entnommen. Die technische Analyse erfolgte mittels *Luminex® MAGPIX® Analyzer* (Luminex® Corporation, Austin, TX, USA) bzw. *FLEXMAP 3D® Analyzer* (Luminex® Corporation, Austin, TX, USA). Die Ergebnisse werden von beiden Messgeräten als mittlere Fluoreszenzintensität ausgegeben. Nach Leerwertbereinigung wurde für jedes Zielprotein auf Grundlage der mittleren Fluoreszenzintensität und der zugehörigen Standard-Konzentrationen eine Kalibrierungskurve ermittelt,

anhand derer die jeweiligen Zielproteinkonzentrationen in den Proben unter Einbeziehung des Verdünnungsfaktors berechnet wurden.

## **2.5 Bestimmung der Membranexpression und Phosphorylierung der eNOS**

### **2.5.1 Zellkultur**

Für die Durchführung der nachfolgenden Experimente wurden humane pulmonale mikrovasculäre Endothelzellen (HPMEC) der Firma PromoCell (PromoCell GmbH, Heidelberg, Deutschland) verwendet. Hierbei handelt es sich um eine primäre Zelllinie, die aus dem Endothel der Mikrogefäße des Lungenparenchyms gewonnen wird. Die kryokonservierten Zellen wurden für zwei Minuten im Wasserbad bei 37 °C aufgetaut und in Zellkulturflaschen mit vorgewärmtem Kulturmedium (*Endothelial Cell Growth Medium MV2*, bestehend aus Basalmedium MV2 und dem zugehörigen Supplement; PromoCell GmbH, Heidelberg, Deutschland) transferiert. Zur Kultivierung wurden die Zellen in Inkubatoren bei 37 °C und 5 % CO<sub>2</sub> gelagert und das Kulturmedium am Folgetag des Auftauens sowie darauffolgend alle zwei bis drei Tage vollständig ausgetauscht. Hinsichtlich der Zelldichte, -morphologie und -adhärenz sowie des Auftretens von Kontaminationsindikatoren wurden die Kulturen alle ein bis zwei Tage mikroskopisch kontrolliert. Bei Erreichen eines konfluenten Wachstums von 80 – 90 % erfolgte die Subkultivierung. Hierzu wurde der Zellrasen nach dem Absaugen des Kulturmediums vorsichtig mit 10 ml PBS gespült und nach erneutem Absaugen gleichmäßig mit 2 ml *Accutase-Solution* (PromoCell GmbH, Heidelberg, Deutschland) benetzt. Die hier enthaltenen proteolytischen und kollagenolytischen Enzyme bewirken eine schonende Ablösung der Zellen aus dem Zellverband sowie vom Boden der Zellkulturflasche. Dieser Prozess wurde mikroskopisch kontrolliert und durch Zupipettieren von 8 ml vorgewärmtem Kulturmedium abgestoppt. Anschließend erfolgte die Separation der Zellen durch vorsichtiges Auf- und Abpipettieren sowie die Aufteilung der Zellsuspension auf neue Zellkulturflaschen mit frischem Kulturmedium. Alle Arbeiten in Verbindung mit lebenden Zellen wurden unter sterilen Bedingungen in einer *Laminar-Flow-Werkbank* durchgeführt. Die Kulturmedien und die sonstigen eingesetzten Lösungen wurden stets bei 4 °C gelagert und lediglich Abfüllungen der benötigten Volumina kurz vor Gebrauch auf Raumtemperatur (*Accutase-Solution*, PBS) bzw. im Wasserbad auf 37 °C erwärmt.

### 2.5.2 Kolorimetrischer, zellbasierter phospho-eNOS-ELISA

Zur qualitativen Bestimmung der Membranexpression der zellmembrangebundenen eNOS sowie ihrer am Serin-Rest Ser-1177 phosphorylierten Form (im Folgenden als „phospho-eNOS“ bezeichnet) wurde ein zellbasiertes, indirektes ELISA-Verfahren angewandt. Das eingesetzte *Phospho-eNOS (Ser 1176) Colorimetric Cell-Based ELISA Kit* (Aviva Systems Biology, San Diego, CA, USA) ermöglicht durch den Einsatz zweier verschiedener Primärantikörper sowohl die spezifische Erkennung des am Ser-1177 phosphorylierten Zielproteins als auch die Ermittlung der Expression des non-phosphorylierten Korrelates auf der Zellmembran formaldehydfixierter HPMEC. Aufgrund der Zellbasierung handelt es sich hierbei um ein qualitatives Bestimmungsverfahren ohne die Mitführung von Vergleichsstandards. Um dennoch eine Vergleichbarkeit der Messergebnisse untereinander zu gewährleisten, wurden die Absorptionswerte der Zielproteine bei der Auswertung zum Ausgleich von Zellzahlunterschieden auf diejenige Zellzahl normalisiert, die in der jeweils gemessenen Kavität enthalten war.

Die Durchführung aller Arbeiten an lebenden Zellen erfolgte unter sterilen Bedingungen in einer *Laminar-Flow-Werkbank*. Die Reagenzien und Lösungen wurden mit Ausnahme des *Aqua dest.* stets bei 4 °C gelagert und vor Gebrauch auf Raumtemperatur erwärmt. Zur Verbesserung der Anhaftung der Endothelzellen wurden initial sterile, für die Zellkultur geeignete 96-Well-Mikrotiterplatten mit einer 0,2 %-igen Gelatinelösung beschichtet, die mittels 1:10-Verdünnung einer 2 %-igen Gelatinelösung (Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Steinheim, Deutschland) in sterilem H<sub>2</sub>O hergestellt wurde. 50 µl der verdünnten Lösung wurden in jede Kavität pipettiert, der Überschuss nach einstündiger Inkubation bei 37 °C abgesaugt und die Platte für zwei Stunden unter der *Laminar-Flow-Werkbank* getrocknet.

Die Ernte der Endothelzellen erfolgte als Passage sechs bis acht analog dem vorstehend geschilderten Vorgehen bei der Subkultivierung der Zellen. Statt des Kulturmediums wurde als Versuchsmedium das *Endothelial Cell Basal Medium MV* (PromoCell GmbH, Heidelberg, Deutschland) unter Zusatz von 0,5 % FBS verwendet. Nach vorsichtiger Vereinzelung der Zellen mittels Auf- und Abpipettieren wurde ein definiertes Volumen der Zellsuspension in ein Falcon-Röhrchen überführt und aus diesem Aliquot 10 µl zur Bestimmung der Zellzahl mittels Neubauer-Zählkammer entnommen. Die Berechnung der

Gesamtzellzahl im Aliquotvolumen erfolgte nach Auszählung von mindestens vier Großquadraten anhand folgender Formel:

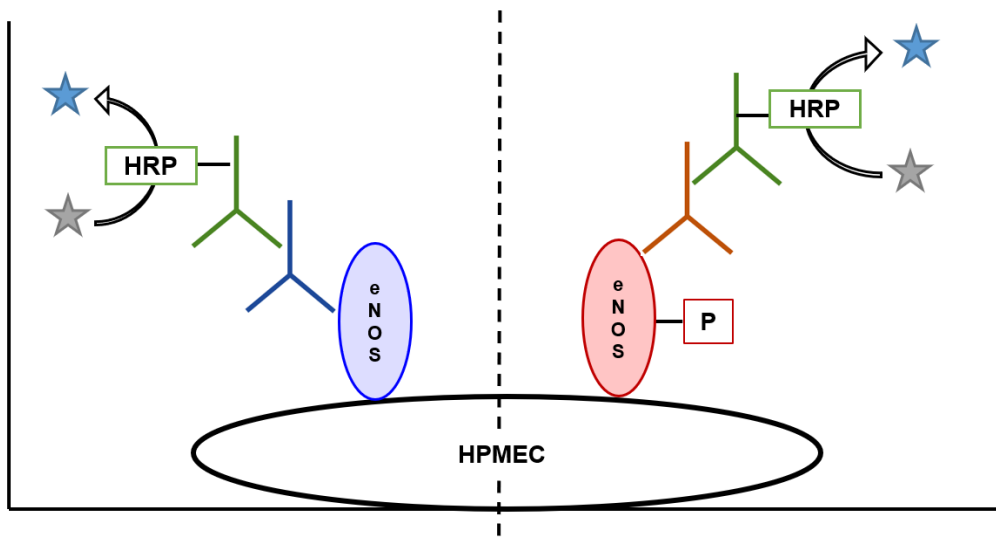
$$\text{Gesamtzellzahl im Aliquot} = \frac{\sum \text{Zellzahl der Großquadrate}}{\text{Anzahl der Großquadrate}} \times 10^4 \times \text{Aliquotvolumen (in ml)}$$

Zur Herstellung einer Zellsuspension mit einer Konzentration von 100.000 Zellen pro ml wurde das aliquotierte Volumen für 3 Min. bei 300 g zentrifugiert und der Flüssigkeitsüberstand unter Erhalt des Zellpellets vorsichtig abpipettiert. Im Anschluss erfolgte die Resuspension des Zellpellets mit dem zum Erreichen des Konzentrationsverhältnisses erforderlichen Volumen des Versuchsmediums und die Aussaat von je 20.000 Zellen in 200 µl pro Kavität. Die Randkavitäten der Mikrotiterplatte wurden hierbei ausgespart. Nach 24-stündiger Inkubation bei 37 °C und 5 % CO<sub>2</sub> sowie vorsichtigem Abnehmen der Überstände ohne Berührung des Zellrasens wurden die Zellen entweder als Kontrollen bzw. Leerwert mit reinem Basalmedium (*Endothelial Cell Basal Medium MV* (PromoCell GmbH, Heidelberg, Deutschland) ohne jegliche Zusätze, wachstumsfaktorfrei) oder mit einer 10 %-igen Verdünnung der Patientenserum (präoperativ sowie intraoperativ nach fünf Litern Infusionsvolumen gewonnen) in Basalmedium jeweils in Doppelbestimmung stimuliert. Hierbei wurde die Mikrotiterplatte in zwei Hälften unterteilt, die nach dem gleichen Pipettierschema beschickt wurden. Damit ergaben sich für jede zu untersuchende Bedingung (Serumproben und Kontrollen) korrespondierende Kavitäten in den beiden Hälften der Mikrotiterplatte, die später jeweils mit einem der beiden Primärantikörper (Anti-eNOS-Antikörper oder Anti-Phospho-eNOS-Antikörper) inkubiert wurden.

Nach dreieinhalbständiger Inkubation mit den Proben bei 37 °C und 5 % CO<sub>2</sub> wurden die Zellen im Anschluss an das Abnehmen der Überstände unter Vermeidung der Entstehung von Scherstress zügig mit je 300 µl einer 4 %-igen Formaldehydlösung (Polysciences, Inc., Warrington, PA, USA), die in sterilem H<sub>2</sub>O angesetzt wurde, für 20 Minuten bei Raumtemperatur fixiert. Nach manuellem Waschen gemäß dem Herstellerprotokoll folgte das sogenannte „*Quenching*“ mittels eines mitgelieferten Puffers, der die endogene Peroxidaseaktivität der Zellen zur Vermeidung einer unspezifischen Katalyse der Reporter-

farbstoffreaktion inaktivieren soll. Auf eine erneute zwanzigminütige Inkubation bei Raumtemperatur folgte ein weiterer Waschschrift sowie das Blockieren unspezifischer Bindungsstellen mithilfe eines mitgelieferten Blockierungspuffers über Nacht bei 4 °C.

Am nächsten Tag erfolgte nach erneutem Waschen die Zugabe jeweils eines der beiden Primärantikörper in die dafür vorgesehene Hälfte der Mikrotiterplatte nach Verdünnung gemäß dem Herstellerprotokoll. Bei diesen Antikörpern handelt es sich zum einen um einen Anti-eNOS-Phospho-Ser-1176-Antikörper (polyklonaler Kaninchenantikörper; bindet die humane Isoform Ser-1177), der sich spezifisch gegen die am Ser-1177 phosphorylierte Form der membrangebundenen eNOS richtet. Der andere Primärantikörper (Anti-eNOS-Antikörper; polyklonaler Kaninchenantikörper) bindet hingegen das nicht-phosphorylierte Korrelat des Zielproteins auf der endothelialen Zellmembran. Dem Leerwert wurde anstelle der Primärantikörper ein äquivalentes Volumen des Blockierungspuffers zugesetzt. Nach zweistündiger Inkubation bei Raumtemperatur unter vorsichtiger Agitation auf einem Orbitalschüttler und erneutem Waschen wurde ein HRP-gekoppelter Sekundärantikörper (HRP-konjugierter Anti-Kaninchen-IgG-Antikörper), der an das Fc-Fragment (*fragment crystallisable*) der zielproteingebundenen Primärantikörper bindet, unter Lichtschutz in alle Kavitäten mit Ausnahme des Leerwertes zugegeben und für 90 Minuten bei Raumtemperatur ebenfalls unter leichter Agitation auf einem Orbitalschüttler inkubiert. Der Leerwert wurde stattdessen erneut mit dem Blockierungspuffer beschickt. Einem erneuten Waschschrift folgend, wurden 50 µl der mitgelieferten Substratlösung (enthält Tetramethylbenzidin) in alle Kavitäten pipettiert und daraufhin die Entwicklung der Farbreaktion unter Lichtschutz verfolgt. Nach Abstoppen der Reaktion mit einer im *Kit* enthaltenen schwefelsäurehaltigen Stopplösung wurde die optische Dichte der jeweiligen Kavitäten umgehend bei 450 nm photometrisch ausgelesen. Das Versuchsprinzip wird in Abb. 4 veranschaulicht.



**Abb. 4:** Versuchsprinzip des phospho-eNOS-ELISAs. Die zellmembrangebundene, am Serin-Rest Ser-1177 phosphorylierte endotheliale Stickstoffmonoxidsynthase (eNOS; rot) sowie ihr nicht-phosphoryliertes Korrelat (lila) werden in korrespondierenden Kavitäten (Trennstrich) nach Inkubation mit derselben Probe (Serumprobe bzw. Kontrolle) je durch spezifische Fangantikörper (eNOS: blau bzw. phospho-eNOS: orange) gebunden, deren Fc-Fragment wiederum von einem enzymkonjugierten Detektionsantikörper (grün) gebunden wird. Die Meerrettichperoxidase (HRP) setzt daraufhin das Substrat Tetramethylbenzidin (grauer Stern) proportional der Menge des gebundenen Zielproteins zu einem bläulichen Farbstoff (blauer Stern) um. HPMEC = humane pulmonale mikrovaskuläre Endothelzelle, P = Phosphatrest.

Die Zelldichte in den jeweiligen Kavitäten wurde im Anschluss dem Herstellerprotokoll folgend durch eine Zellkernfärbung (*Crystal Violet Cell Staining*) bestimmt, deren Absorptionswerte bei 595 nm ausgelesen wurden. Zum Ausgleich von Zellzahlunterschieden in den jeweiligen Kavitäten wurden die leerwertbereinigten Absorptionswerte für die Membranexpression der phospho-eNOS und ihres nicht-phosphorylierten Korrelates bei 450 nm durch die zugehörigen Absorptionswerte der Zellkernfärbung bei 595 nm geteilt und somit auf die Zellzahl normalisiert. Für die weitere Analyse wurden jeweils die Mittelwerte der Replikate verwendet.

## 2.6 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung und Darstellung der Daten wurde mit *Microsoft Excel* (Version 1902; Microsoft Corporation, Redmond, WA, USA) und *GraphPad PRISM*<sup>®</sup> (Version 8.1.1; GraphPad Software, San Diego, CA, USA) durchgeführt. Die Werte sind entweder als Mittelwert mit der zugehörigen Standardabweichung (MW  $\pm$  SD) bzw. als Median mit dem

25 %- und 75 %-Perzentil (Median (25 %-; 75 %-Perzentil)) oder als absolute Anzahl mit dem entsprechenden Prozentsatz der Stichprobe (Anzahl (%)) aufgeführt.

Das Vorliegen einer Normalverteilung wurde aufgrund des Stichprobenumfangs mittels Shapiro-Wilk-Test untersucht. Für normalverteilte Daten – ggf. nach vorheriger logarithmischer Transformation – wurde die Prüfung auf statistisch signifikante Unterschiede zwischen zwei Gruppen mittels ein- bzw. zweiseitigem t-Test für verbundene Stichproben und zwischen mehreren Gruppen mittels einer *Mixed-Effects Analysis* mit *Restricted-Maximum-Likelihood*-Modell (REML-Modell) und Dunnett's-*Post-hoc*-Testung durchgeführt. Die *Mixed-Effects Analysis* mittels REML-Modell ermöglicht hierbei die Testung von wiederholt gemessenen Daten bei grundsätzlich verbundenen Stichproben mit unterschiedlichen Gruppengrößen (Harville, 1977; Patterson und Thompson, 1971). Dies war erforderlich, da die Werte des hämodynamischen Monitorings, der NIRS-Messungen und der Serumproben zu definierten Zeitpunkten im Operationsverlauf bzw. nach einer definierten Volumenzufuhr erhoben wurden und sich aufgrund der unterschiedlichen Operationsdauern und Einfuhren hieraus unterschiedliche Größen für die einzelnen Bestimmungsgruppen ergaben. Die zugehörigen n-Werte sind jeweils mit angegeben. Für nicht-normalverteilte Daten erfolgte die ein- bzw. zweiseitige Signifikanzprüfung mittels Mann-Whitney-Test bei unverbundenen und mittels Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test bei verbundenen Stichproben. Das Signifikanzniveau wurde auf  $p < 0,05$  festgelegt und bei multipler Testung entsprechend adjustiert (angegeben als „p<sub>adj</sub>“). Zur Prüfung einer Korrelation zwischen zwei Parametern wurde die Spearman-Korrelation für nicht-normalverteilte Daten durchgeführt.



### 3. Ergebnisse

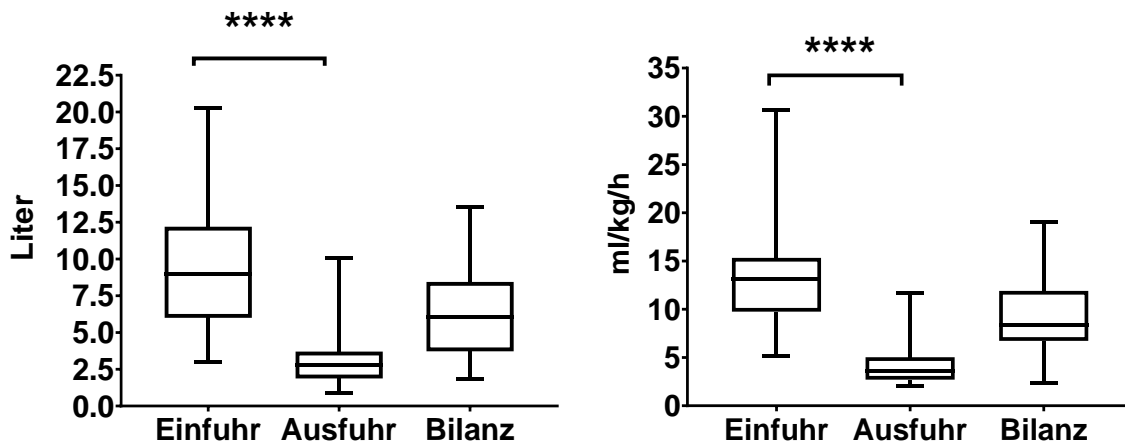
Teilergebnisse der vorliegenden Studie wurden bereits vorab in den Publikationen *Klaschik et al. (2019)*, *Gehlen et al. (2020)* sowie als Poster veröffentlicht (s. Anhang).

#### 3.1 Patientenkollektiv und Prozeduredetails

Insgesamt konnten 30 Patientinnen, die sich aufgrund der Verdachtsdiagnose eines malignen gynäkologischen Tumors einem zytoreduktiven Eingriff unterzogen haben, in die Studie eingeschlossen werden. Bei 26 Patientinnen (86,67 %) wurde histopathologisch ein Ovarialkarzinom und bei je einer Patientin (je 3,33 %) ein Granulosazelltumor des Ovars, ein Endometriumkarzinom sowie ein invasives Zervixkarzinom nachgewiesen. Bei einer weiteren Patientin (3,33 %) wurden die auffälligen Läsionen postoperativ als Ovarialfibrom mit Stromaödem sowie als uterines Leiomyom mit ausgeprägten regressiven Veränderungen klassifiziert. Die Mehrheit der Patientinnen befand sich gemäß der FIGO-Klassifikation in den Stadien III (22 Patientinnen, 73,33 %) und IV (5 Patientinnen, 16,67 %) und wies entsprechend einen organüberschreitenden bzw. fernmetastasierten Tumorbefall auf. Im Rahmen der zytoreduktiven Chirurgie wurde bei 25 Patientinnen (83,33 %) eine Adnektomie und bei 16 Patientinnen (53,33 %) eine Hysterektomie durchgeführt. Zusätzlich wurden bei 21 Patientinnen (70 %) Teile des Peritoneums und bei 19 Patientinnen (63,33 %) Teile des Omentums reseziert. Bei 20 Patientinnen (66,67 %) erfolgte eine Resektion von Darmabschnitten mit konsekutiver Anastomosierung. Sechs Patientinnen (20 %) erhielten nach Abschluss der aktiven Operationsphase eine HIPEC.

Im Folgenden sind die Werte als Median mit 25 %- und 75 %-Perzentil angegeben. Die mediane Operationsdauer betrug 429 (293; 542) Minuten. Während einer medianen Anästhesiedauer von 595 (488; 689) Minuten lag die mediane kumulative Flüssigkeitseinfuhr unter Anwendung des GDT-Algorithmus bei 8995 (6000; 12193) ml bzw. bei 13,1 (9,75; 15,33) ml/kg/h nach Normalisierung auf das Körpergewicht und die Anästhesiedauer. Die Anästhesiedauer korrelierte dabei signifikant positiv mit der Operationsdauer ( $r = 0,9755$ ;  $p < 0,0001$ ). Im Zuge der hämodynamischen Stabilisierung gemäß dem GDT-Algorithmus erhielten die Patientinnen ein medianes Kristalloidvolumen von 7000 (4875; 9000) ml bzw. 10,1 (7,88; 12,4) ml/kg/h und ein medianes Kolloidvolumen von 750 (375; 1000) ml bzw.

1,1 (0,3; 1,78) ml/kg/h. Darüber hinaus wurden bei Bedarf Transfusionen verabreicht. Bei einer medianen Ausfuhr von 2802 (1875; 3698) ml bzw. 3,55 (2,7; 5,03) ml/kg/h unter Einbezug von gemessenen Urin- und Drainageverlusten sowie geschätzten Blut-, Evaporations- und Perspirationsverlusten ergab sich eine mediane postoperative Positivbilanzierung von 6052 (3724; 8438) ml bzw. 8,4 (6,73; 11,9) ml/kg/h. Die kumulative Einfuhr war hierbei erwartungsgemäß signifikant größer als die kumulative Ausfuhr ( $p < 0,0001$ ), sowohl absolut gesehen als auch nach Normalisierung auf das Körpergewicht und die Anästhesiedauer (Abb. 5). Neben der Volumeninfusion war bei 28 Patientinnen (93,33 %) unter Anwendung des GDT-Algorithmus der Einsatz von Noradrenalin zur hämodynamischen Stabilisierung erforderlich. Darüber hinaus benötigten sechs Patientinnen (20 %) die Verabreichung von Dobutamin zum Erreichen der CI-Zielvorgabe.



**Abb. 5:** Einfuhr (Kristalloide, Kolloide, ggf. Transfusionen), Ausfuhr (Urin-, Drainageverluste sowie geschätzte Blut- und Evaporations-/Perspirationsverluste) und Bilanzierung als Absolutvolumina (links) sowie normalisiert auf das Körpergewicht und die Anästhesiedauer (rechts). Die Einfuhr war signifikant größer als die Ausfuhr.  $n = 30$ ; Box-Plot-Diagramm (Minimum, 25 %-Perzentil, Median, 75 %-Perzentil, Maximum); einseitiger Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test, \*\*\*\* =  $p < 0,0001$ .

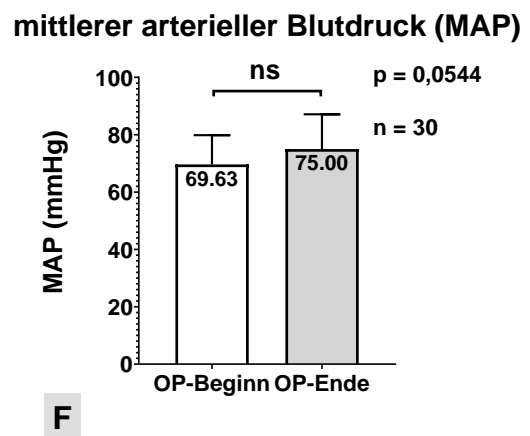
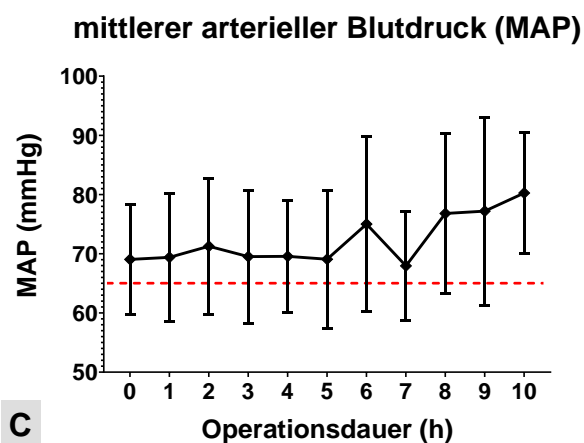
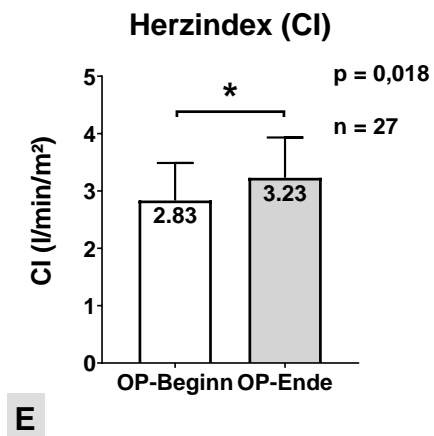
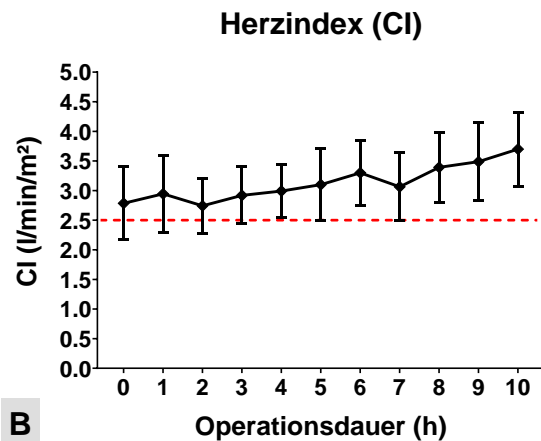
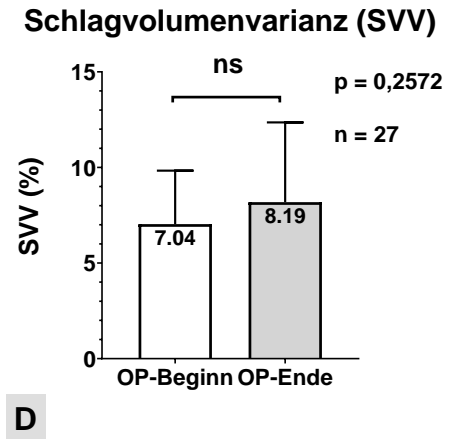
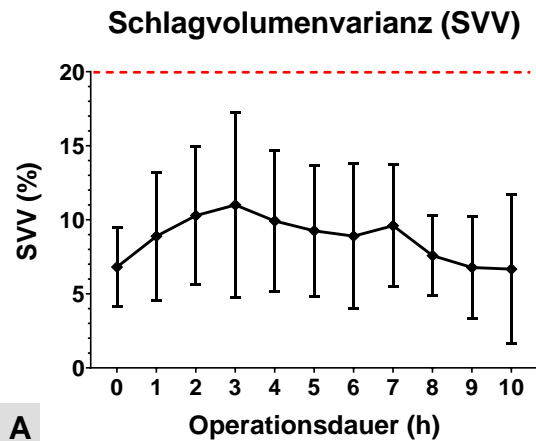
Sechs Patientinnen (20 %) konnten unmittelbar postoperativ extubiert werden. Die übrigen 24 Patientinnen (80 %) wurden narkotisiert und beatmet auf die Intensivstation verlegt. Die mediane Gesamtbeatmungsdauer lag bei 1095 (604; 1355) Minuten, die mediane postoperative Beatmungsdauer betrug 415 (139; 730) Minuten. Insgesamt wurden 27 Patientinnen (90 %) für eine mediane Dauer von 30,1 (17,6; 68,6) Stunden auf einer Intensivstation überwacht. Nach einer medianen Verweildauer von 25 (14; 31) Tagen erfolgte die Entlassung aus dem stationären Aufenthalt. Eine Übersicht zu den

Charakteristika des untersuchten Patientenkollektivs und zu relevanten anästhesiologischen und chirurgischen Prozeduredetails findet sich in Tab. 1 im Anhang.

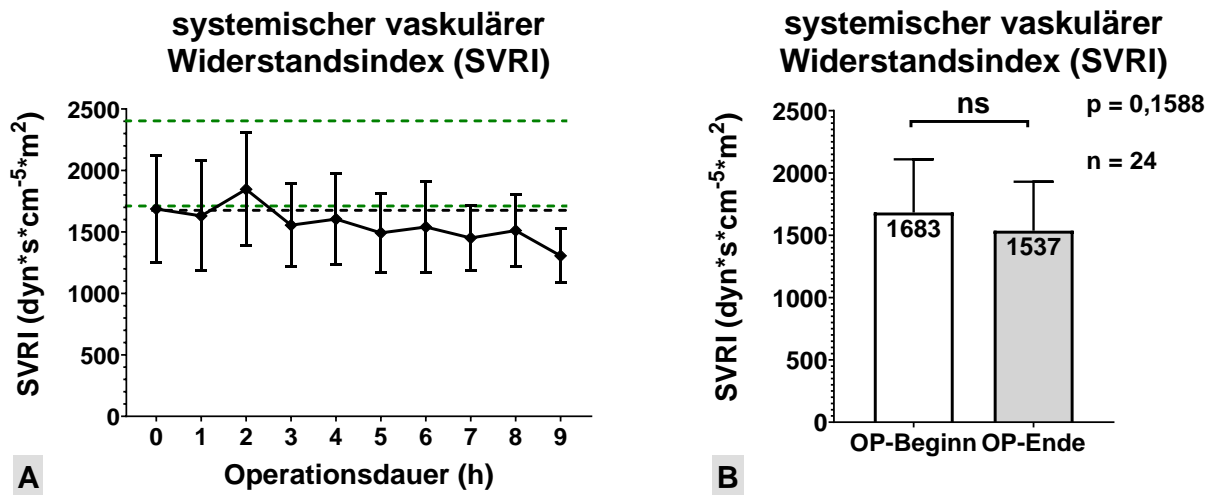
### 3.2 Erweitertes hämodynamisches Monitoring

Das hämodynamische Management folgte dem in Abb. 1 dargestellten zielgerichteten Therapiealgorithmus (GDT) und orientierte sich an den folgenden grundlegenden Zielvorgaben: SVV < 20 %, CI > 2,5 l/min/m<sup>2</sup> und MAP > 65 mmHg. Nach Auswertung der vorliegenden Messdaten lagen die Werte der Zielparameter durchschnittlich während des gesamten Operationsverlaufs im angestrebten Zielbereich (Abb. 6 und Tab. 2 im Anhang). Aufgrund der unterschiedlichen Operationsdauern wurden zusätzlich die individuellen Messwerte bei Operationsbeginn und -ende verglichen. Die SVV stieg im initialen Operationsverlauf im Mittel gegenüber dem Ausgangswert an, blieb jedoch insgesamt mit 7,04 (± 2,79) % zu Operationsbeginn und 8,19 (± 4,17) % bei Eingriffsende weitgehend konstant (n = 27; p = 0,2572) (Abb. 6 A und D). Der CI zeigte hingegen einen signifikanten Anstieg von durchschnittlich 2,83 (± 0,65) l/min/m<sup>2</sup> auf 3,23 (± 0,7) l/min/m<sup>2</sup> im Rahmen der GDT (n = 27; p = 0,018) (Abb. 6 B und E). Der MAP stieg zwischen Eingriffsbeginn und -ende von durchschnittlich 69,63 (± 10,21) mmHg auf 75 (± 12,1) mmHg tendenziell an (n = 30; p = 0,0544) (Abb. 6 C und F).

Der Ausgangswert des SVRI bei Operationsbeginn lag mit durchschnittlich 1687 (± 438,8) dyn\*s\*cm<sup>-5</sup>\*m<sup>2</sup> im unteren Normbereich, fiel im Operationsverlauf jedoch tendenziell ab (Abb. 7 A und Tab. 2 im Anhang). Der SVRI-Abfall zeigte sich ebenso im Vergleich zwischen den individuellen Werten bei Beginn und Ende der Operation (n = 24; Beginn: 1683 ± 426,8 dyn\*s\*cm<sup>-5</sup>\*m<sup>2</sup> vs. Ende: 1537 ± 392,9 dyn\*s\*cm<sup>-5</sup>\*m<sup>2</sup>; p = 0,1588), jedoch ohne statistische Signifikanz zu erreichen (Abb. 7 B).



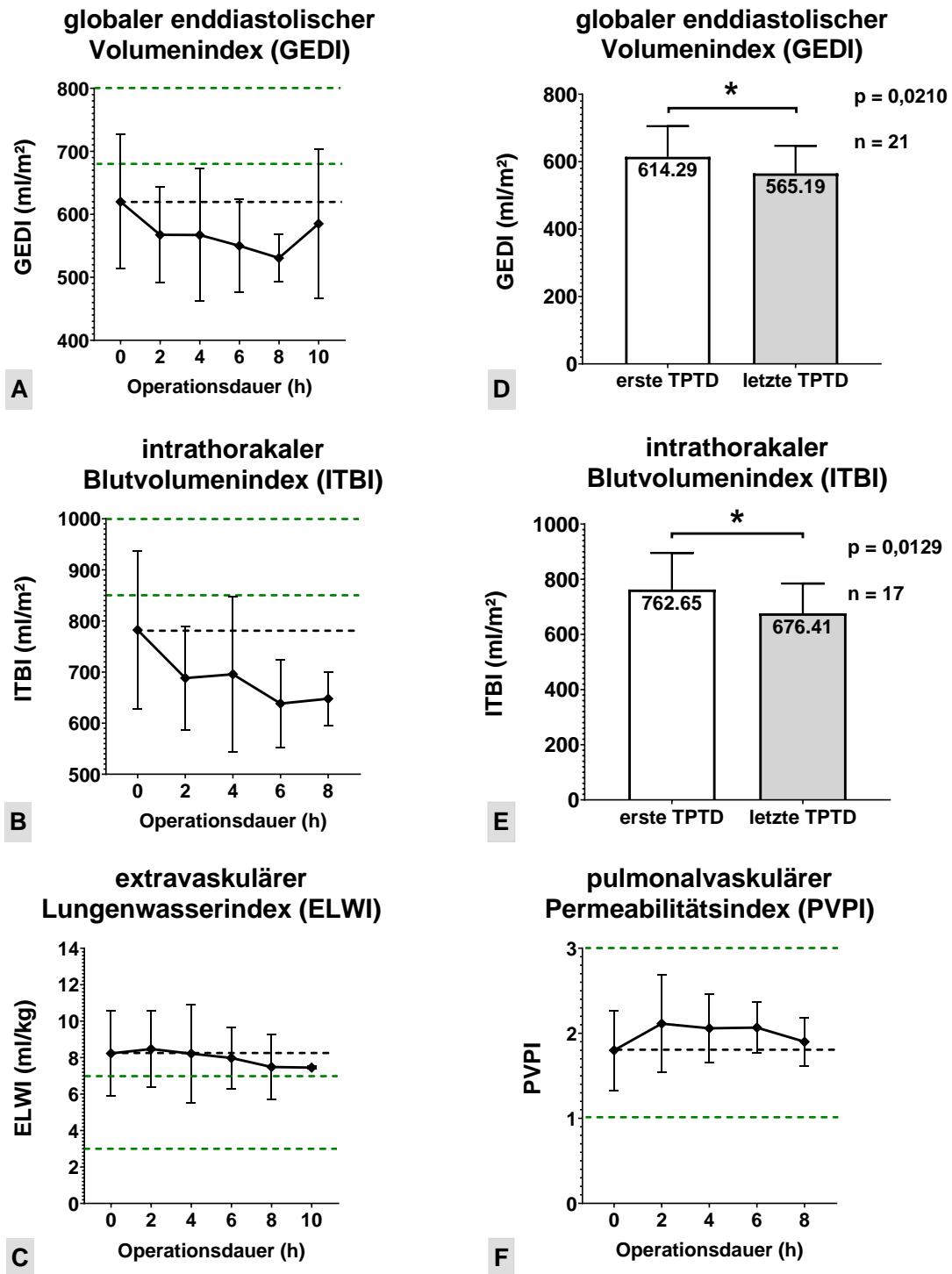
**Abb. 6:** A - C: Intraoperativer Verlauf der Zielparameter der GDT (SVV, CI und MAP). Die rote Linie markiert die jeweilige Unter- (CI, MAP) bzw. Obergrenze (SVV) der Zielvorgaben. D - F: Vergleich der individuellen Werte bei Operationsbeginn und -ende. MW  $\pm$  SD; zweiseitiger t-Test für verbundene Stichproben, \* =  $p < 0,05$ , ns = nicht signifikant.



**Abb. 7:** Intraoperativer Verlauf des systemischen vaskulären Widerstandsindex (SVRI; A). Dieser fiel im zeitlichen Operationsverlauf tendenziell ab, was sich auch im Vergleich der individuellen Werte bei Operationsbeginn und -ende zeigte (B). Die schwarz-gestrichelte Linie markiert den Ausgangswert bei 0 h, die grün-gestrichelten Linien fassen den Normbereich ein. MW  $\pm$  SD; zweiseitiger t-Test für verbundene Stichproben, ns = nicht signifikant.

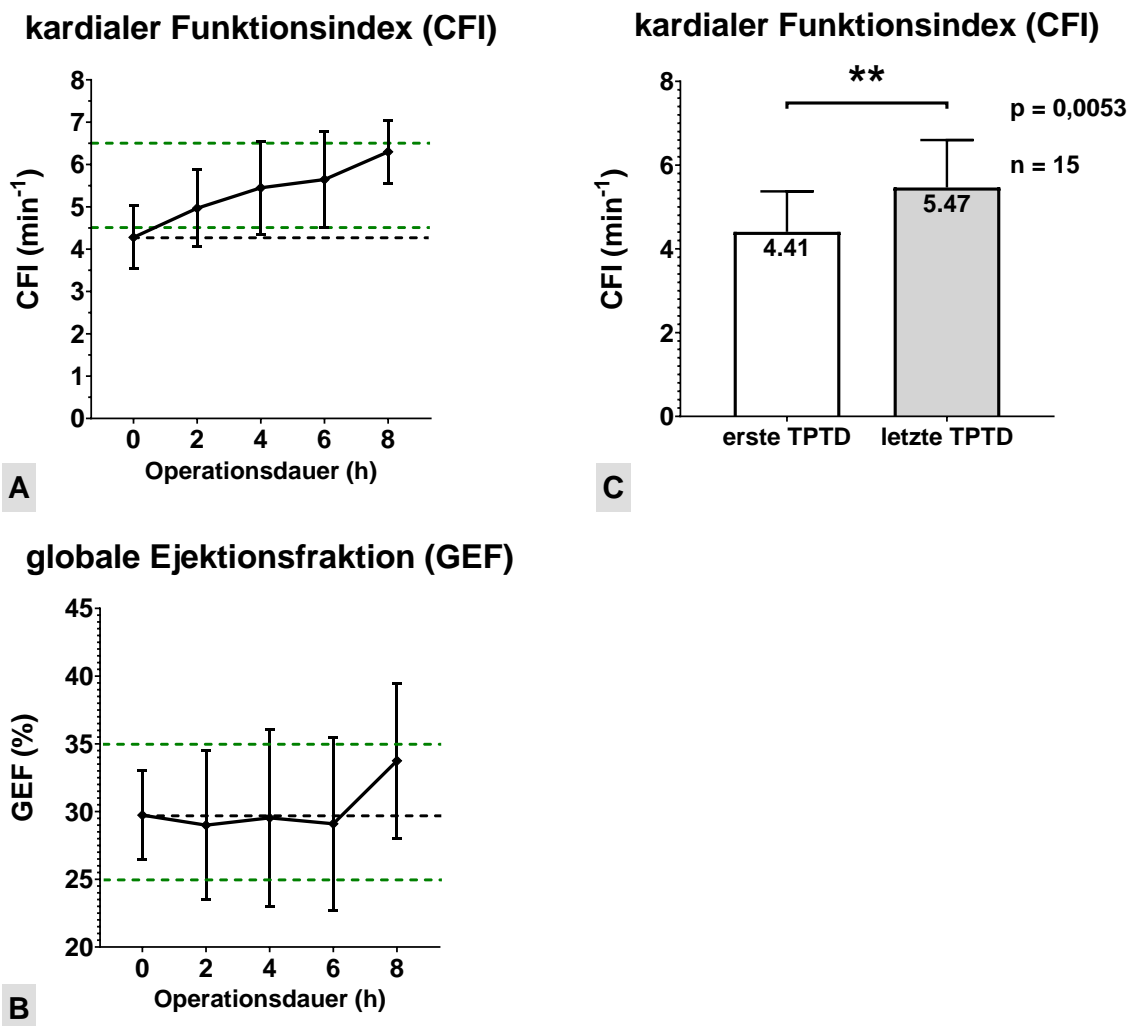
Sowohl der GEDI als auch der ITBI lagen von Operationsbeginn an im Mittel unterhalb des Normbereichs und sanken intraoperativ weiter ab (Abb. 8 A und B). Dies zeigte sich auch beim Vergleich der individuellen Werte der ersten und letzten durchgeführten transpulmonalen Thermodilution (TPTD), wobei sich der GEDI von initial 614,29 ( $\pm$  91,15) ml/m<sup>2</sup> auf 565,19 ( $\pm$  81,62) ml/m<sup>2</sup> (n = 21; p = 0,021) und der ITBI von initial 762,65 ( $\pm$  132,7) ml/m<sup>2</sup> auf 676,41 ( $\pm$  108,2) ml/m<sup>2</sup> (n = 17; p = 0,0129) signifikant verminderte (Abb. 8 D und E). Der ELWI lag im Operationsverlauf durchschnittlich konstant oberhalb des Normbereichs (Abb. 8 C) und zeigte keine statistisch signifikante Veränderung beim Vergleich zwischen der ersten und letzten TPTD (n = 21; 8,44 ( $\pm$  2,22) ml/kg vs. 7,91 ( $\pm$  1,47) ml/kg; p = 0,165).

Der PVPI und die GEF lagen während der gesamten Operationsdauer im Mittel im Normbereich (Abb. 8 F bzw. Abb. 9 B) und zeigten ebenfalls keine signifikanten Veränderungen zwischen erster und letzter TPTD (PVPI: n = 15; 1,84 ( $\pm$  0,48) vs. 1,97 ( $\pm$  0,32); p = 0,4211 und GEF: n = 16; 30,31 ( $\pm$  3,92) % vs. 30,44 ( $\pm$  6,44); p = 0,8996).



**Abb. 8:** A – C und F: Intraoperativer Verlauf weiterer volumetrischer Parameter des erweiterten hämodynamischen Monitorings (GEDI, ITBI, ELWI und PVPI). Die schwarz-gestrichelte Linie markiert den Ausgangswert bei 0 h, die grün-gestrichelten Linien fassen den jeweiligen Normbereich ein. MW  $\pm$  SD. D und E: Vergleich der individuellen Werte des GEDI und ITBI zwischen der ersten und letzten transpulmonalen Thermodilution (TPTD). MW  $\pm$  SD, zweiseitiger t-Test (GEDI) bzw. Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test (ITBI) für verbundene Stichproben, \* =  $p < 0,05$ .

Der CFI lag initial leicht unterhalb der Normgrenze, konnte jedoch intraoperativ gesteigert und im Normbereich gehalten werden (Abb. 9 A). Entsprechend zeigte sich im individuellen Vergleich der Werte zwischen der ersten und letzten TPTD für den CFI ein signifikanter Anstieg von  $4,41 (\pm 0,97) \text{ min}^{-1}$  auf  $5,47 (\pm 1,13) \text{ min}^{-1}$  ( $n = 15$ ;  $p = 0,0053$ ) (Abb. 9 C). Den Verlauf bzw. Vergleich hinsichtlich der weiteren volumetrischen und makrohämodynamischen Parameter des erweiterten Monitorings zeigt neben Abb. 8 und 9 auch Tab. 2 (im Anhang).



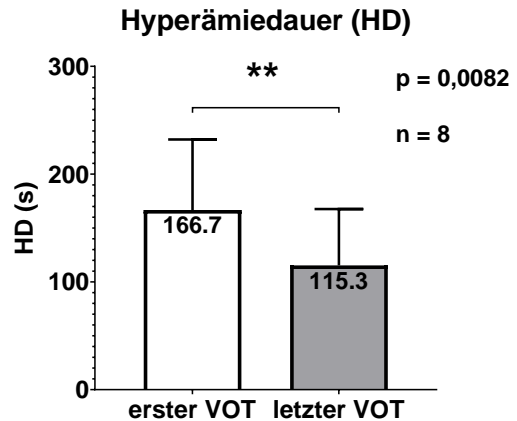
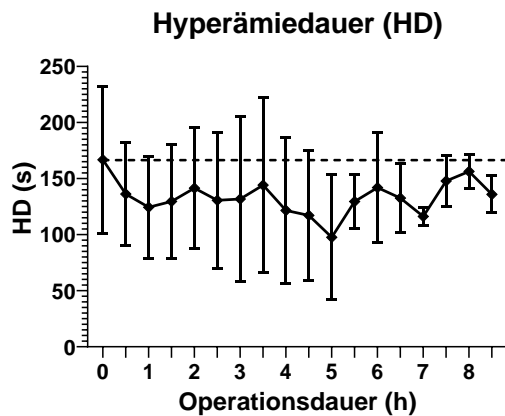
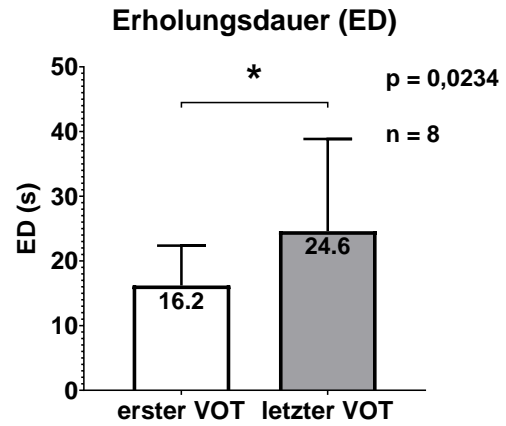
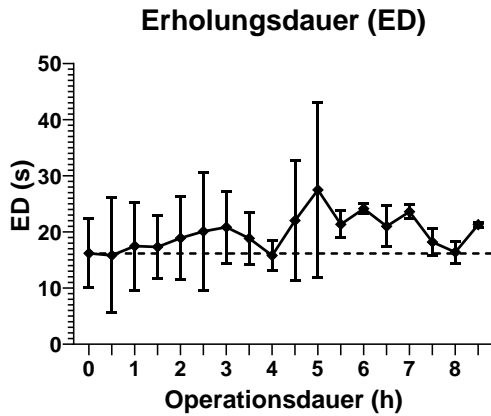
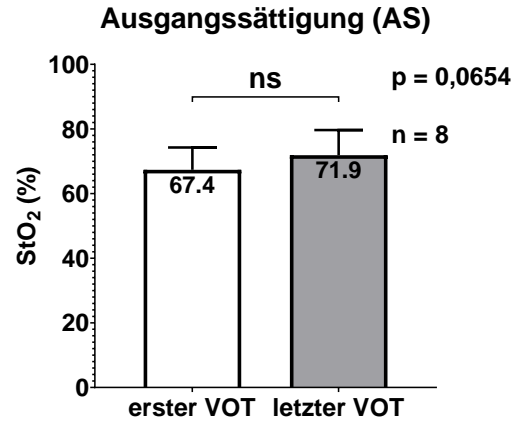
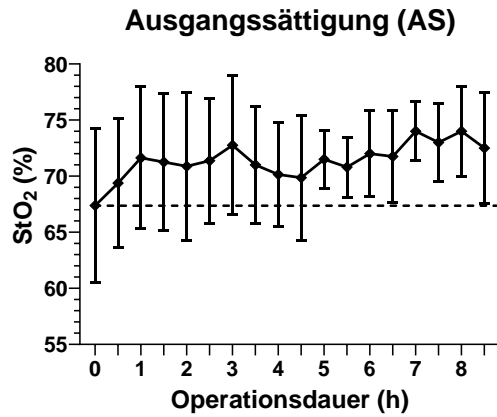
**Abb. 9:** A und B: Intraoperativer Verlauf weiterer makrohämodynamischer Parameter des erweiterten hämodynamischen Monitorings (CFI und GEF). Die schwarz-gestrichelte Linie markiert den Ausgangswert bei 0 h, die grün-gestrichelten Linien fassen den jeweiligen Normbereich ein. MW  $\pm$  SD. C: Vergleich der individuellen Werte des CFI zwischen der ersten und letzten transpulmonalen Thermodilution (TPTD). MW  $\pm$  SD, zweiseitiger t-Test für verbundene Stichproben, \*\* =  $p < 0,01$ .

### 3.3 Dynamische periphere Muskelsauerstoffsättigung (StO<sub>2</sub>)

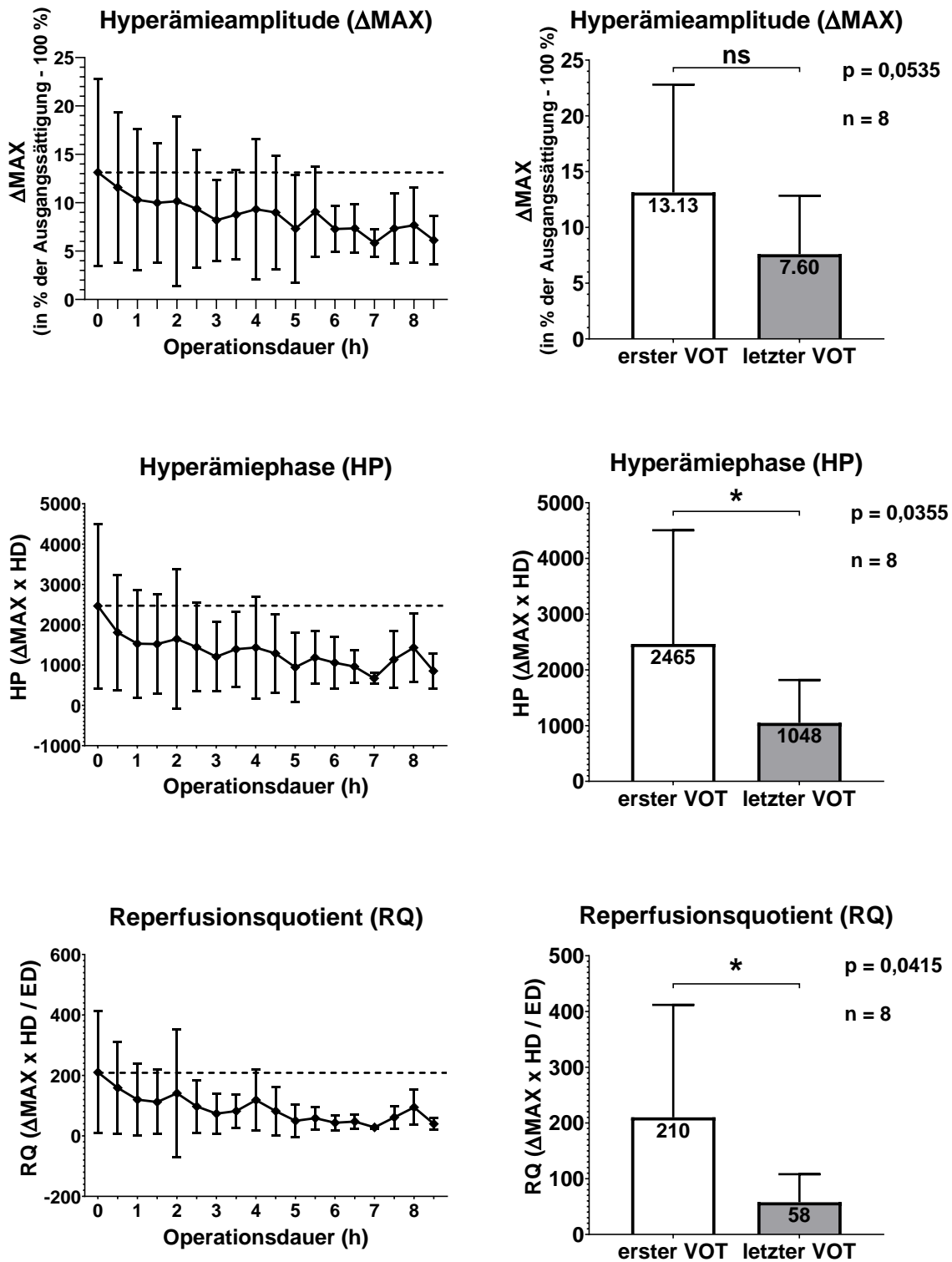
Bei zehn Patientinnen wurden Veränderungen der mikrovaskulären Reaktivität und der Reperfusionreserve des Unterarmmuskulaturgewebes im intraoperativen Verlauf durch Ableitung charakteristischer Surrogatparameter aus nahinfrarotspektroskopisch gemessenen StO<sub>2</sub>-Kurven während vaskulärer Okklusionsmanöver (VOT) untersucht (Abb. 3). In 30-minütigen Abständen wurde die Ausgangssättigung (AS in StO<sub>2</sub> %) vor einer vierminütigen Ischämiephase, die Erholungsdauer (ED in Sekunden) der StO<sub>2</sub> auf das präokklusive Ausgangsniveau während der Reperfusionphase sowie die Dauer (HD in Sekunden) und die Amplitude ( $\Delta$ MAX in % der AS – 100%) der reaktiven Hyperämiephase bestimmt. Zusätzlich wurde zur näheren Charakterisierung der Hyperämiephase das Produkt aus Hyperämiedauer und -amplitude berechnet ( $HP = HD \times \Delta$ MAX). Um die Reperfusionphase als Ganzes näher zu beschreiben, wurde das Verhältnis aus der Hyperämiephase und der Erholungsdauer gebildet, welches im Folgenden als Reperusionsquotient bezeichnet ( $RQ = HP / ED$ ) und in arbiträrer Einheit angegeben wird. Zwei Patientinnen mussten aufgrund von technischen Schwierigkeiten beim Auslesen der Daten ausgeschlossen werden, somit konnten die Messungen von acht Patientinnen ausgewertet werden.

Um die Entwicklung der Parameter im zeitlichen Operationsverlauf beurteilen zu können, erfolgte zum einen die Darstellung der gemittelten Messwerte mit zugehöriger SD für jeden Messzeitpunkt. Zum anderen wurden aufgrund der unterschiedlichen Operationsdauern die individuellen Messwerte zu Operationsbeginn (erster VOT bei Hautschnitt) und -ende (letzter VOT) verglichen und auf statistisch signifikante Unterschiede hin geprüft (Abb. 10 und 11 sowie Tab. 3 im Anhang). Hierbei zeigte sich für die AS ein tendenzieller, jedoch statistisch insignifikanter Anstieg zwischen dem ersten und letzten VOT (67,4 ( $\pm$  6,9) % vs. 71,9 ( $\pm$  7,8) %;  $p = 0,0654$ ). Die ED verlängerte sich hingegen signifikant von initial durchschnittlich 16,2 ( $\pm$  6,2) s auf 24,6 ( $\pm$  14,2) s zum Ende der Operation ( $p = 0,0234$ ). Während sich eine signifikante Verkürzung der HD von 166,7 ( $\pm$  65,4) s auf 115,3 ( $\pm$  52,3) s zeigte ( $p = 0,0082$ ), nahm die  $\Delta$ MAX tendenziell von 13,13 ( $\pm$  9,67) % auf 7,6 ( $\pm$  5,24) % ab ( $p = 0,0535$ ). Die durch diese beiden Parameter charakterisierte HP sank entsprechend signifikant von 2465 ( $\pm$  2040) %\*s auf 1048 ( $\pm$  770) %\*s ( $p = 0,0355$ ). Der RQ fiel ebenfalls von 210 ( $\pm$  202) auf 58 ( $\pm$  50) signifikant ab ( $p = 0,0415$ ). Die Messwerte wiesen hierbei teils eine hohe interindividuelle Variabilität auf.



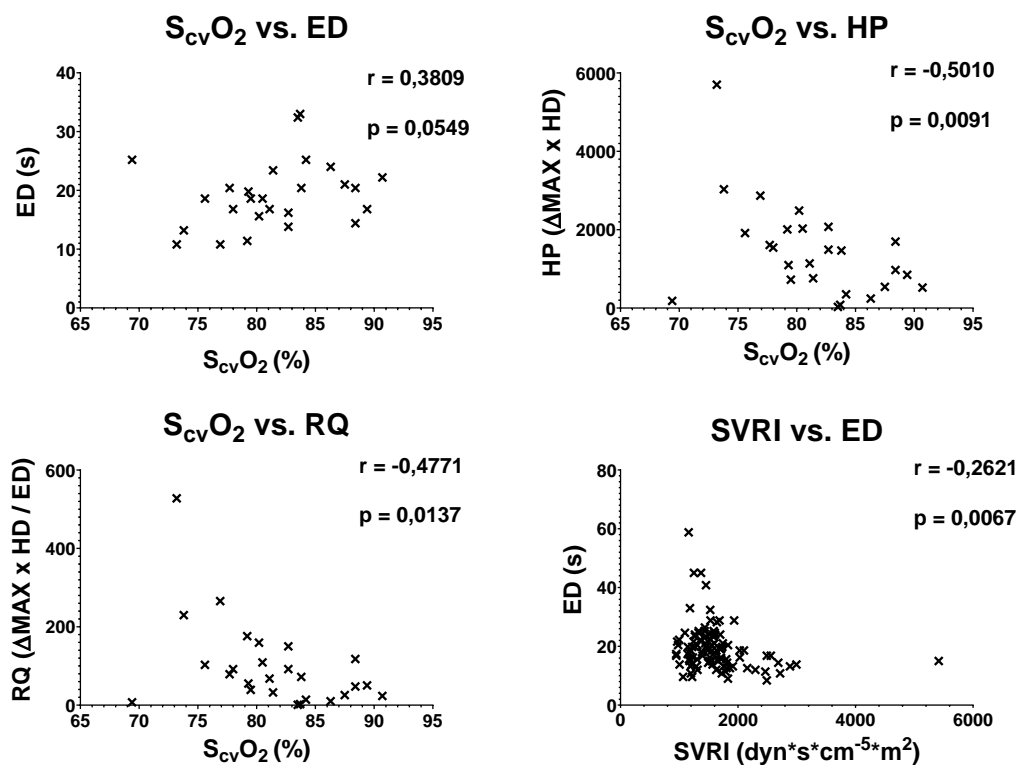


**Abb. 10:** Intraoperativer Verlauf der Parameter der dynamischen peripheren Muskelsauerstoffsättigungskurve (links) und Vergleich der individuellen Werte des ersten und letzten vaskulären Okklusionstests (VOT; rechts). Die gestrichelte Linie markiert den jeweiligen Ausgangswert bei 0 h. MW  $\pm$  SD; zweiseitiger t-Test bzw. Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test (ED) für verbundene Stichproben, \* =  $p < 0,05$ , \*\* =  $p < 0,01$ , ns = nicht signifikant. Fortsetzung auf der nächsten Seite in Abb. 11.



**Abb. 11:** Intraoperativer Verlauf der Parameter der dynamischen peripheren Muskelsauerstoffsättigungskurve (links) und Vergleich der individuellen Werte des ersten und letzten vaskulären Okklusionstests (VOT; rechts). Die gestrichelte Linie markiert den jeweiligen Ausgangswert bei 0 h. MW  $\pm$  SD; zweiseitiger t-Test für verbundene Stichproben, \* =  $p < 0,05$ , ns = nicht signifikant.

Des Weiteren wurde mittels Spearman-Korrelationsanalyse geprüft, ob zwischen den Reperfusionparametern der  $\text{StO}_2$ -Kurve und dem MAP, dem SVRI, der arteriellen Laktatkonzentration, der  $\text{S}_{\text{cv}}\text{O}_2$  sowie dem Hb zu den jeweiligen VOT-Zeitpunkten ein statistischer Zusammenhang besteht. Mit steigender  $\text{S}_{\text{cv}}\text{O}_2$  zeigte sich ein moderater, jedoch signifikanter Trend zum Abfall der korrespondierenden Werte der  $\Delta\text{MAX}$  ( $r = -0,5918$ ;  $p = 0,0014$ ), der HP ( $r = -0,5010$ ;  $p = 0,0091$ ) und des RQ ( $r = -0,4771$ ;  $p = 0,0137$ ) als Ausdruck einer verminderten Ausprägung der Hyperämie- bzw. Reperusionsphase. Eine höhere  $\text{S}_{\text{cv}}\text{O}_2$  korrelierte tendenziell schwach positiv mit einer längeren ED als Marker einer verlangsamten Reperfusion ( $r = 0,3809$ ;  $p = 0,0549$ ). Zusätzlich bestand zwischen dem SVRI und der ED eine schwache, negative Korrelation ( $r = -0,2621$ ;  $p = 0,0067$ ), wobei sich ein Trend zur Verlängerung der ED bei niedrigeren SVRI-Werten zeigte. Die Ergebnisse sind in Abb. 12 grafisch dargestellt. Zwischen dem MAP, der Laktatkonzentration bzw. dem Hb zum Zeitpunkt des jeweiligen VOT und den zugehörigen Parametern der  $\text{StO}_2$ -Kurven waren hingegen keine signifikanten Korrelationen nachweisbar.



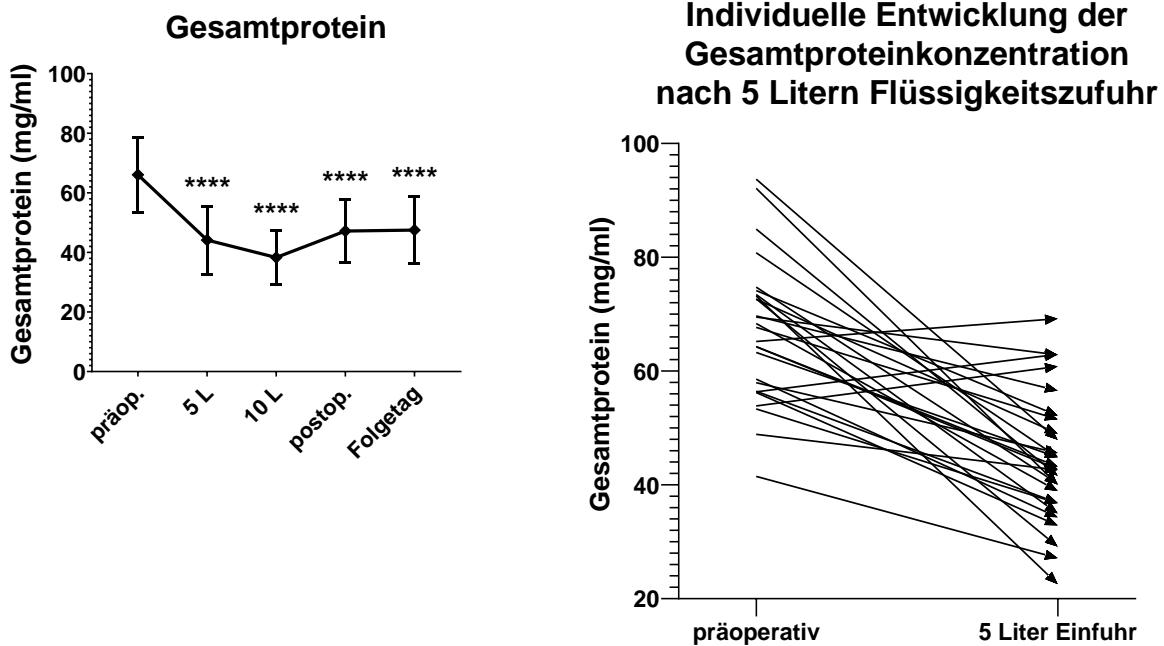
**Abb. 12:** Statistischer Zusammenhang zwischen der zentralvenösen Sauerstoffsättigung ( $\text{S}_{\text{cv}}\text{O}_2$ ) bzw. dem systemischen vaskulären Widerstandsindex (SVRI) und den Parametern der Reperusionsphase nach vaskulärer Okklusion (Erholungsdauer (ED), Hyperämiephase (HP), Reperusionsquotient (RQ)). Korrelationsanalyse nach Spearman,  $n = 8$ .  $\Delta\text{MAX}$  = Hyperämieamplitude, HD = Hyperämiedauer.

### 3.4 Serumprofil ausgewählter vaskulärer Marker und Mediatoren

Die Serumproben, die präoperativ ( $n = 30$ ), intraoperativ nach je fünf Litern (L) kumulativer Flüssigkeitszufuhr (5 L:  $n = 27$ , 10 L:  $n = 10$ , 15 L:  $n = 3$ , 20 L:  $n = 1$ ), postoperativ ( $n = 28$ ) sowie am Folgetag der Operation ( $n = 25$ ) gewonnen wurden, wurden mittels ELISA- und *Multiplex*-Analyse auf Markerproteine und Mediatoren untersucht, die mit der vaskulären Funktion und Integrität assoziiert sind. Die absoluten Konzentrationen wurden zusätzlich durch Quotientenbildung auf die jeweilige Gesamtproteinkonzentration der Probe normalisiert. Die Ergebnisse sind in Tab. 4 (im Anhang) zusammengestellt. Statistisch erfolgte die Analyse der perioperativen Veränderungen des Serumprofils durch einen Vergleich mit den präoperativen Ausgangswerten mittels *Mixed-Effects Analysis* (REML-Modell) und anschließender Dunnett's-*Post-hoc*-Testung. Diese wurde mit Ausnahme der Gesamtproteinkonzentration nach logarithmischer Transformation zum Erreichen einer Normalverteilung durchgeführt. Die adjustierten p-Werte ( $p_{\text{adj}}$ ) beziehen sich hier entsprechend auf die logarithmisch transformierten Daten. Bei der Interpretation der Konzentrationsverläufe sind die unterschiedlichen Stichprobengrößen für die jeweilige Probenkategorie zu berücksichtigen. Aufgrund der geringen Stichprobengrößen wurden die Messwerte der 15 L- und 20 L-Proben aus der vergleichenden Analyse ausgenommen.

#### 3.4.1 Gesamtproteinkonzentration

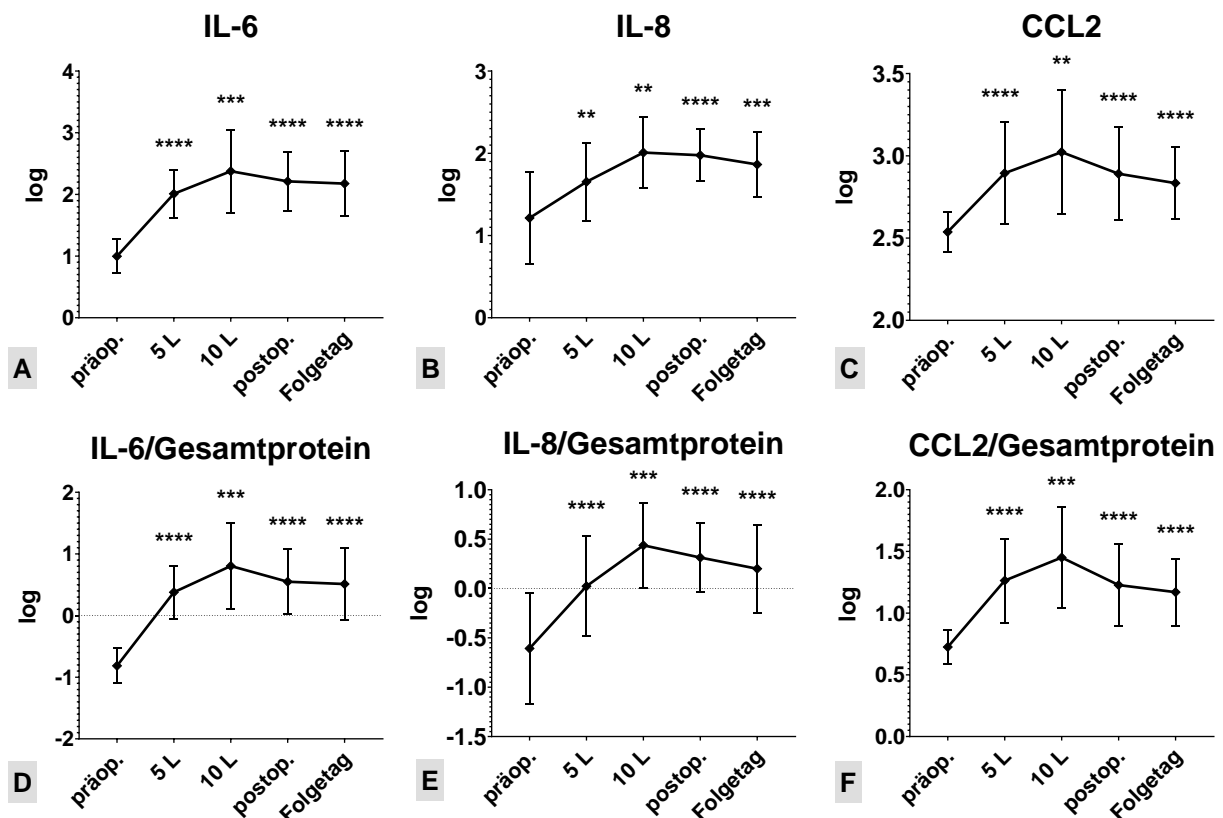
Die Gesamtproteinkonzentration nahm im intra- und postoperativen Verlauf signifikant gegenüber der präoperativen Ausgangskonzentration ab (jeweils  $p_{\text{adj}} < 0,0001$ ). Während sie präoperativ bei durchschnittlich 66,04 ( $\pm 12,52$ ) mg/ml lag, war sie nach 5 L kumulativer Flüssigkeitszufuhr im Mittel auf 44,15 ( $\pm 11,42$ ) mg/ml und nach 10 L auf 38,29 ( $\pm 9,2$ ) mg/ml vermindert. Auch nach Operationsende und am Folgetag der Operation lag sie mit durchschnittlich 47,74 ( $\pm 10,56$ ) mg/ml bzw. 47,5 ( $\pm 11,1$ ) mg/ml ebenfalls noch signifikant unterhalb des präoperativen Ausgangswertes (Abb. 13 links). Die individuellen Verläufe der Gesamtproteinkonzentration im Vergleich zwischen den präoperativen Proben und den Proben nach insgesamt 5 L Flüssigkeitszufuhr ( $n = 27$ ) variierten dabei zwischen den einzelnen Patientinnen teils erheblich (Abb. 13 rechts). Bei gleichem kumulativem Einfuhrvolumen waren zu diesem Zeitpunkt unterschiedlich starke Abfälle bzw. vereinzelt leichte Anstiege gegenüber der Ausgangskonzentration zu beobachten.



**Abb. 13:** Links: Perioperativer Verlauf der Gesamtproteinkonzentration. Diese nahm intra- und postoperativ signifikant gegenüber der präoperativen Ausgangskonzentration ab. MW  $\pm$  SD. *Mixed-Effects Analysis* mit REML-Modell und Dunnett's-*Post-hoc*-Testung; \*\*\*\* =  $p_{\text{adj}} < 0,0001$ . Rechts: Individuelle Entwicklung der Gesamtproteinkonzentration nach fünf Litern kumulativer Einfuhr ( $n = 27$ ). Jeder Pfeil beschreibt den individuellen Verlauf der Gesamtproteinkonzentration einer Patientin im Vergleich zwischen dem präoperativen Ausgangswert sowie dem Wert nach insgesamt fünf Litern intraoperativer Volumenzufuhr.

### 3.4.2 Proinflammatorische Zytokine und Chemokine

Im perioperativen Verlauf kam es zu einer signifikanten Konzentrationssteigerung der inflammatorischen Markerproteine IL-6, IL-8 und CCL2 gegenüber den präoperativen Ausgangswerten. Die absoluten Serumkonzentrationen und die Konzentrationen im Verhältnis zur Gesamtproteinkonzentration wiesen dabei eine ähnliche Serumkinetik auf. Abb. 14 zeigt die Analyse der logarithmisch transformierten Konzentrationen im perioperativen Verlauf. Für alle untersuchten Inflammationsmarker zeigten sich bereits bei den 5 L-Proben signifikant erhöhte Werte, die sich bei den 10 L-Proben weiter steigerten und die auch postoperativ und am Folgetag der Operation signifikant gegenüber dem Ausgangswert erhöht blieben (Tab. 4 im Anhang).



**Abb. 14:** Perioperativer Verlauf proinflammatorischer Zytokine und Chemokine. Die absoluten Serumkonzentrationen (A - C) bzw. die Konzentrationen im Verhältnis zur Gesamtproteinkonzentration der jeweiligen Proben (D - F) wurden für die weitere Analyse zum Erreichen einer Normalverteilung logarithmisch transformiert. MW  $\pm$  SD. Der statistische Vergleich zwischen der präoperativen Ausgangskonzentration und den Folgewerten erfolgte mittels *Mixed-Effects Analysis* (REML-Modell) und *Dunnett's-Post-hoc*-Testung; adjustierte p-Werte: \*\* =  $p_{\text{adj}} < 0,01$ , \*\*\* =  $p_{\text{adj}} < 0,001$ , \*\*\*\* =  $p_{\text{adj}} < 0,0001$ .

### 3.4.3 Vaskuläre Wachstumsfaktoren und -Rezeptoren

Während für den vaskulären Wachstumsfaktor ANG-1 bezüglich der absoluten Serumkonzentrationen kein statistischer Unterschied zwischen den präoperativen und den Folgewerten nachweisbar war, zeigte sich nach Normalisierung auf die Gesamtproteinkonzentration ein signifikanter Anstieg der intra- und postoperativen Werte gegenüber der Ausgangskonzentration (Abb. 15 A und D). Die Konzentration seines Antagonisten ANG-2 stieg sowohl absolut gesehen als auch im Verhältnis zur Gesamtproteinkonzentration im perioperativen Verlauf an und erreichte am Folgetag der Operation den jeweiligen Höchstwert (Abb. 15 B und E). Die Konzentration der im Serum zirkulierenden Form des Angiotensinrezeptors TIE-2 (sTIE-2) fiel sowohl absolut gesehen als auch in Relation zur

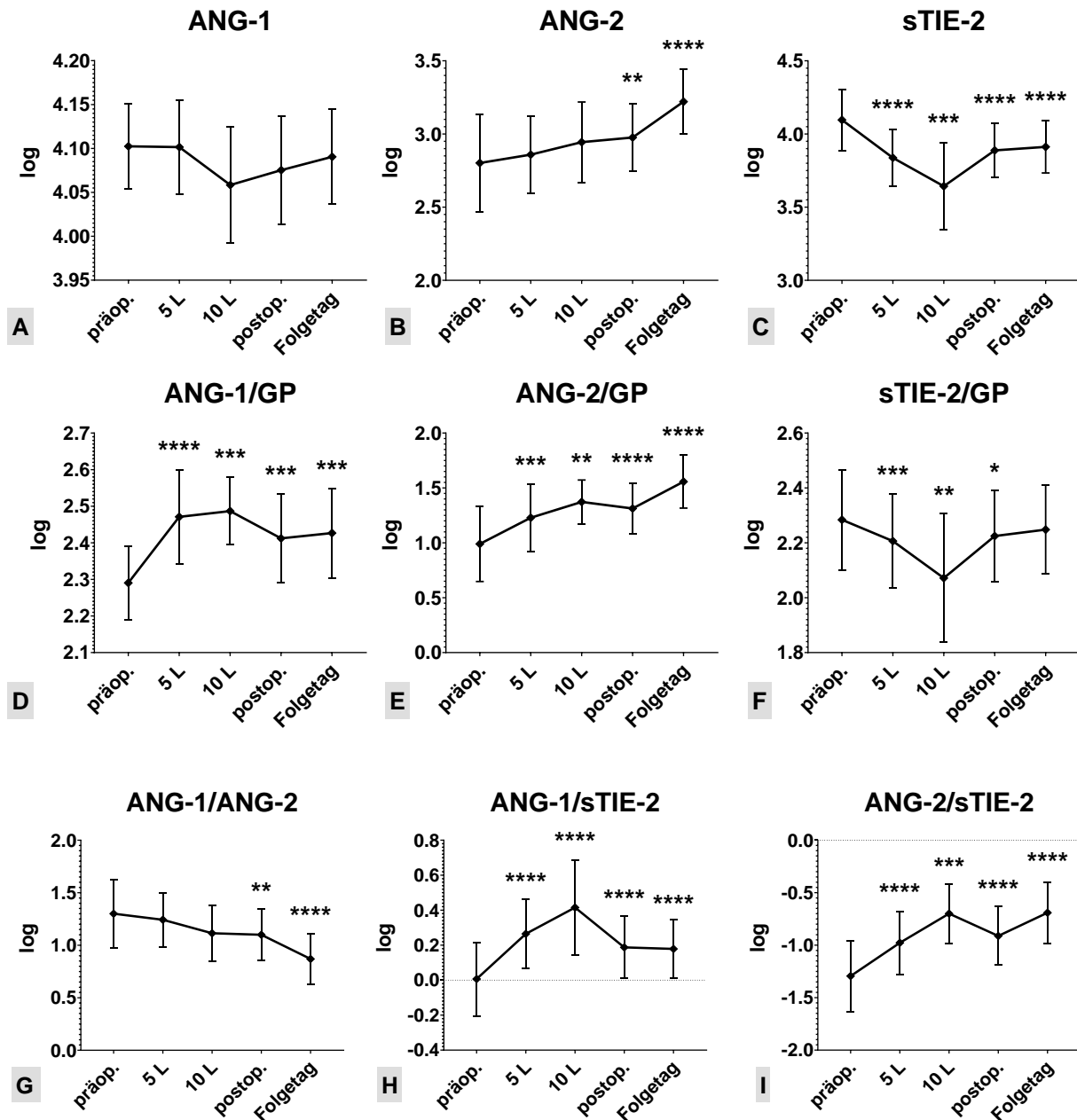
Gesamtproteinkonzentration signifikant gegenüber dem Ausgangswert ab. Dieser Abfall verstärkte sich mit zunehmender Flüssigkeitszufuhr und auch postoperativ lagen die jeweiligen sTIE-2-Konzentrationen – trotz eines leichten Anstiegs gegenüber dem Tiefstwert bei den 10 L-Proben – unterhalb des Ausgangswertes. Während die absolute sTIE-2-Konzentration auch am Folgetag gegenüber dem präoperativen Wert signifikant erniedrigt war, war dieser Unterschied nach Normalisierung auf die Gesamtproteinkonzentration nicht mehr nachweisbar (Abb. 15 C und F). Die Ergebnisse zeigt neben Abb. 15 auch Tab. 4 (im Anhang).

Das Verhältnis der Antagonisten ANG-1 und ANG-2 sank bereits intraoperativ tendenziell gegenüber dem präoperativen Ausgangswert ab und war postoperativ sowie am Folgetag der Operation signifikant vermindert (Abb. 15 G). Präoperativ war die ANG-1-Konzentration noch 21,25 (11,68; 27,99) mal größer als die ANG-2-Konzentration. Dies verringerte sich intraoperativ bei den 5 L-Proben auf das 16,58 (12,03; 27,86) -Fache ( $p_{\text{adj}} = 0,4461$ ) und bei den 10 L-Proben auf das 13,94 (7,22; 25,4) -Fache ( $p_{\text{adj}} = 0,1533$ ). Postoperativ und am Folgetag betrug der ANG-1/ANG-2-Quotient lediglich 12,43 (7,85; 18,8) ( $p_{\text{adj}} = 0,0012$ ) bzw. 7,04 (5,2; 9,21) ( $p_{\text{adj}} < 0,0001$ ). Dementsprechend fand insgesamt eine Verschiebung des ANG-1/ANG-2-Verhältnisses zugunsten von ANG-2 statt.

Der Quotient zwischen ANG-1 und der im Serum gelösten Form seines Rezeptors sTIE-2 stieg von präoperativ 0,97 (0,68; 1,34) signifikant zugunsten von ANG-1 auf 1,7 (1,28; 2,48) bei den 5 L-Proben an ( $p_{\text{adj}} < 0,0001$ ) und erreichte mit 2,35 (1,54; 4,67) bei den 10 L-Proben seinen Höchstwert ( $p_{\text{adj}} < 0,0001$ ). Postoperativ lag er mit 1,39 (1,14; 2,07) ( $p_{\text{adj}} < 0,0001$ ) und am Folgetag der Operation mit 1,63 (1,15; 1,92) ( $p_{\text{adj}} < 0,0001$ ) ebenfalls signifikant über dem Ausgangswert (Abb. 15 H).

Der ANG-2/sTIE-2-Quotient zeigte einen signifikanten Anstieg von initial 0,054 (0,035; 0,089) auf 0,099 (0,06; 0,15) bei den 5 L-Proben ( $p_{\text{adj}} < 0,0001$ ) und auf 0,212 (0,135; 0,329) bei den 10 L-Proben ( $p_{\text{adj}} = 0,0001$ ). Postoperativ sank er wieder leicht auf 0,145 (0,07; 0,181) ab, wobei er dennoch signifikant oberhalb des Ausgangswertes lag ( $p_{\text{adj}} < 0,0001$ ). Am Folgetag erreichte er mit 0,227 (0,145; 0,308) seinen Höchstwert und

damit mehr als das Vierfache seines Ausgangswertes ( $p_{\text{adj}} < 0,0001$ ) (Abb. 15 I). Das ANG-2/sTIE-2-Verhältnis verschob sich entsprechend deutlich zugunsten von ANG-2.



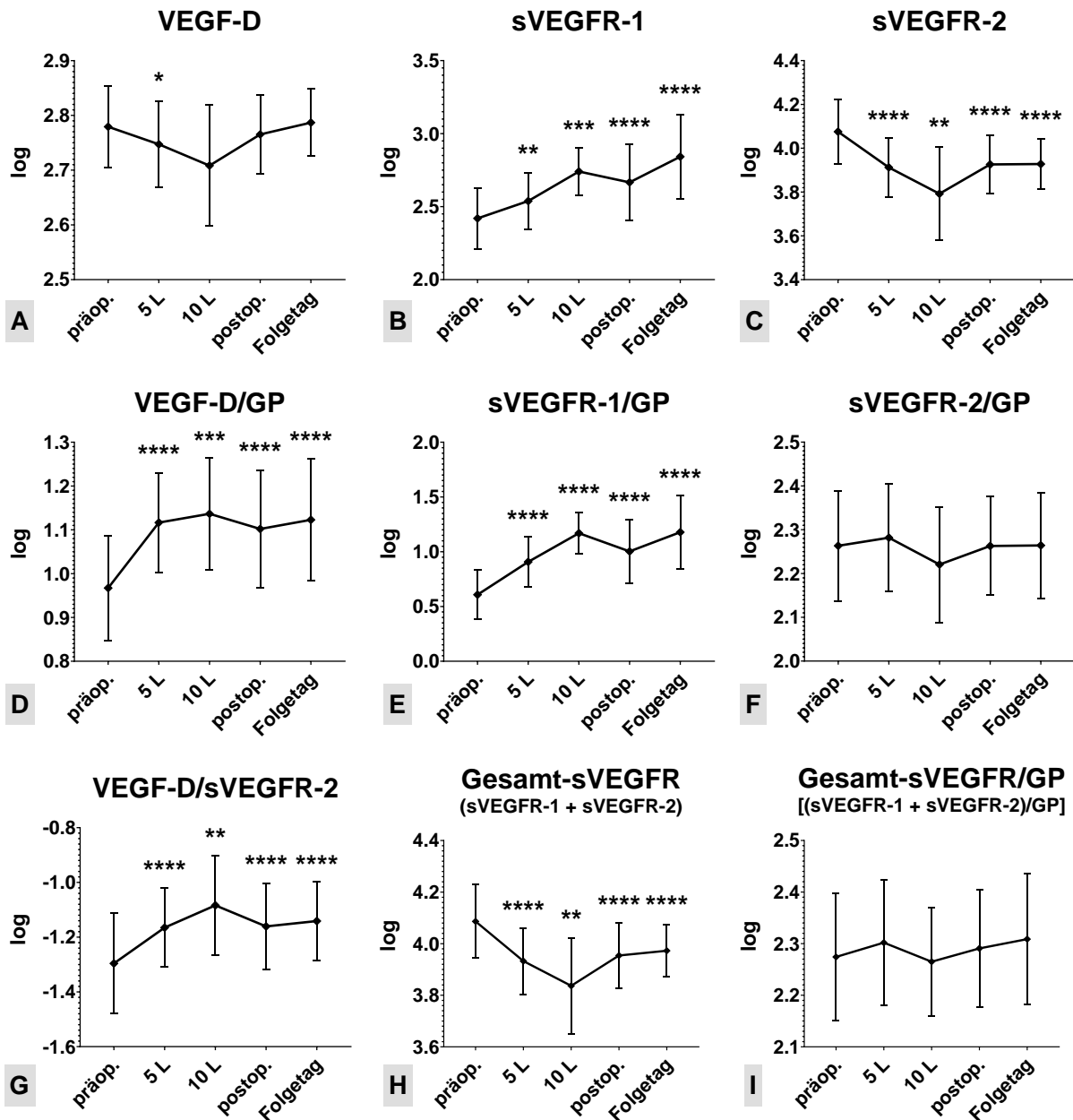
**Abb. 15:** Perioperativer Verlauf von ANG-1, ANG-2 und sTIE-2. Die absoluten Serumkonzentrationen (A - C) bzw. die Konzentrationen im Verhältnis zur Gesamtproteinkonzentration (GP) der jeweiligen Proben (D - F) und die Quotienten (G - I) wurden für die weitere Analyse logarithmisch transformiert. MW  $\pm$  SD. Der statistische Vergleich zwischen der präoperativen Ausgangskonzentration und den Folgewerten erfolgte mittels *Mixed-Effects Analysis* (REML-Modell) und *Dunnett's-Post-hoc-Testung*; adjustierte p-Werte: \*\* =  $p_{\text{adj}} < 0,01$ , \*\*\* =  $p_{\text{adj}} < 0,001$ , \*\*\*\* =  $p_{\text{adj}} < 0,0001$ .



Für den vaskulären Wachstumsfaktor VEGF-D zeigte sich bei Betrachtung der absoluten Konzentrationen intraoperativ mit zunehmender Volumeneinfuhr ein Abfall im Patientenserum, postoperativ lagen die Werte hingegen wieder auf dem Ausgangsniveau (Abb. 16 A). Nach Normalisierung auf die Gesamtproteinkonzentration der Proben zeigte sich hingegen eine signifikante Erhöhung der intra- und postoperativen Konzentrationen gegenüber dem Ausgangswert (Abb. 16 D).

Die Konzentration des löslichen VEGF-Rezeptors sVEGFR-1 stieg sowohl absolut gesehen als auch in Relation zur Gesamtproteinkonzentration intraoperativ mit zunehmender Flüssigkeitszufuhr an und erreichte nach einem geringfügigen unmittelbar postoperativen Abfall am Folgetag der Operation absolut gesehen ihren Höchstwert (Abb. 16 B und E). Die absolute sVEGFR-2-Konzentration fiel hingegen intraoperativ mit zunehmender Flüssigkeitszufuhr signifikant ab und blieb auch postoperativ signifikant unterhalb des Ausgangsniveaus (Abb. 16 C). Im Verhältnis zur Gesamtproteinkonzentration zeigten sich für sVEGFR-2 jedoch keine signifikanten Konzentrationsunterschiede zum Ausgangswert (Abb. 16 F). Die Gesamtkonzentration der zirkulierenden VEGF-Rezeptoren (Summe der sVEGFR-1- und sVEGFR-2-Konzentrationen) war absolut gesehen in der gesamten intra- und postoperativen Phase signifikant gegenüber der Ausgangskonzentration vermindert. Sie sank intraoperativ mit zunehmender Volumenzufuhr ab und blieb auch postoperativ und am Folgetag deutlich unter dem Ausgangsniveau (Abb. 16 H). Die auf die Gesamtproteinkonzentration normalisierten Werte zeigten hingegen keine signifikanten Änderungen (Abb. 16 I). Neben Abb. 16 zeigt Tab. 4 (im Anhang) die Ergebnisse.

Die Relation zwischen dem Liganden VEGF-D und der im Serum gelösten Form seines Rezeptors VEGFR-2 (sVEGFR-2) war im intra- und postoperativen Verlauf signifikant zugunsten von VEGF-D erhöht (Abb. 16 G). Präoperativ betrug die VEGF-D-Konzentration das 0,054 (0,037; 0,069) -Fache der sVEGFR-2-Konzentration. Nach 5 L Flüssigkeitszufuhr lag der Wert bei 0,078 (0,052; 0,089) ( $p_{\text{adj}} < 0,0001$ ) und nach 10 L bei 0,078 (0,057; 0,128) ( $p_{\text{adj}} = 0,0015$ ). In der postoperativen Phase verminderte sich der Quotient leicht auf 0,065 (0,051; 0,09) ( $p_{\text{adj}} < 0,0001$ ) bzw. auf 0,071 (0,053; 0,092) am Folgetag ( $p_{\text{adj}} < 0,0001$ ), blieb jedoch signifikant oberhalb des Ausgangswertes.



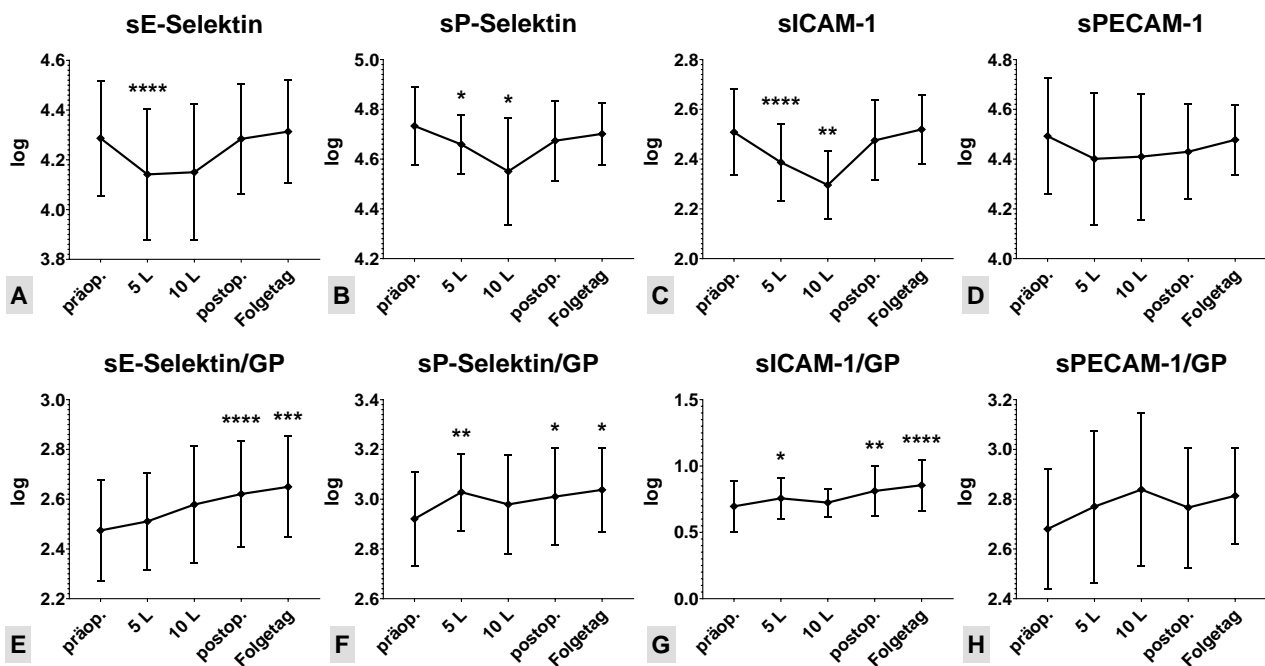
**Abb. 16:** Perioperativer Verlauf von VEGF-D, sVEGFR-1 und sVEGFR-2. Die absoluten Serumkonzentrationen (A - C) bzw. die Konzentrationen im Verhältnis zur Gesamtprotein-konzentration (GP) der jeweiligen Proben (D - F) sowie der VEGF-D/sVEGFR2-Quotient (G) und die absolute und normalisierte sVEGFR-Gesamtkonzentration (H und I) wurden für die weitere Analyse logarithmisch transformiert. MW  $\pm$  SD. Der statistische Vergleich zwischen der präoperativen Ausgangskonzentration und den Folgewerten erfolgte mittels *Mixed-Effects Analysis* (REML-Modell) und *Dunnett's-Post-hoc-Testung*; adjustierte p-Werte: \* =  $p_{\text{adj}} < 0,05$ , \*\* =  $p_{\text{adj}} < 0,01$ , \*\*\* =  $p_{\text{adj}} < 0,001$ , \*\*\*\* =  $p_{\text{adj}} < 0,0001$ .

3.4.4 Weitere Marker und Mediatoren einer Endothelaktivierung bzw. -schädigung  
Bezüglich der im Blut gelösten endothelialen Adhäsionsproteine ergaben sich die folgenden perioperativen Veränderungen im Serumprofil (Abb. 17 und Tab. 4 im Anhang). Während die absolute Serumkonzentration des zirkulierenden E-Selektins (sE-Selektin) im Vergleich zum präoperativen Ausgangswert bei den 5 L-Proben signifikant und bei den 10 L-Proben tendenziell vermindert war, lagen die postoperativen Konzentrationen wieder auf dem Ausgangsniveau (Abb. 17 A). Betrachtet man hingegen die Konzentrationen im Verhältnis zur Gesamtproteinkonzentration, kam es im intraoperativen Verlauf zu einem tendenziellen sowie in der postoperativen Phase zu einem signifikanten Anstieg der sE-Selektin-Konzentration gegenüber dem Ausgangswert (Abb. 17 E).

Das gelöste P-Selektin (sP-Selektin) zeigte intraoperativ einen signifikanten Abfall der absoluten Konzentrationen. Diese näherten sich postoperativ der Ausgangskonzentration wieder an (Abb. 17 B). Die normalisierten Konzentrationen lagen jedoch konstant oberhalb des Ausgangswertes, wobei das Verhältnis der sP-Selektin-Konzentration zur Gesamtproteinkonzentration bei den 5 L-Proben sowie bei den postoperativen Proben signifikant größer war als präoperativ (Abb. 17 F).

Die Absolutkonzentration des löslichen ICAM-1 (sICAM-1) fiel intraoperativ zunehmend und signifikant ab und steigerte sich postoperativ wieder auf das Ausgangsniveau (Abb. 17 C). Für die 5 L-Proben und die postoperativen Proben zeigte sich hingegen eine signifikante Zunahme der sICAM-1-Konzentration in Relation zur Gesamtproteinkonzentration, die am Folgetag der Operation ihre größte Ausprägung erreichte (Abb. 17 G).

Die absolute und normalisierte Konzentration des zirkulierenden PECAM-1 (sPECAM-1) zeigte perioperativ lediglich geringe Abweichungen vom Ausgangsniveau. Während die absolute sPECAM-1-Konzentration im intra- und postoperativen Verlauf hierbei tendenziell gegenüber der Ausgangskonzentration vermindert war (Abb. 17 D), nahm die auf die Gesamtproteinkonzentration normalisierte sPECAM-1-Konzentration tendenziell gegenüber dem Ausgangswert zu (Abb. 17 H).

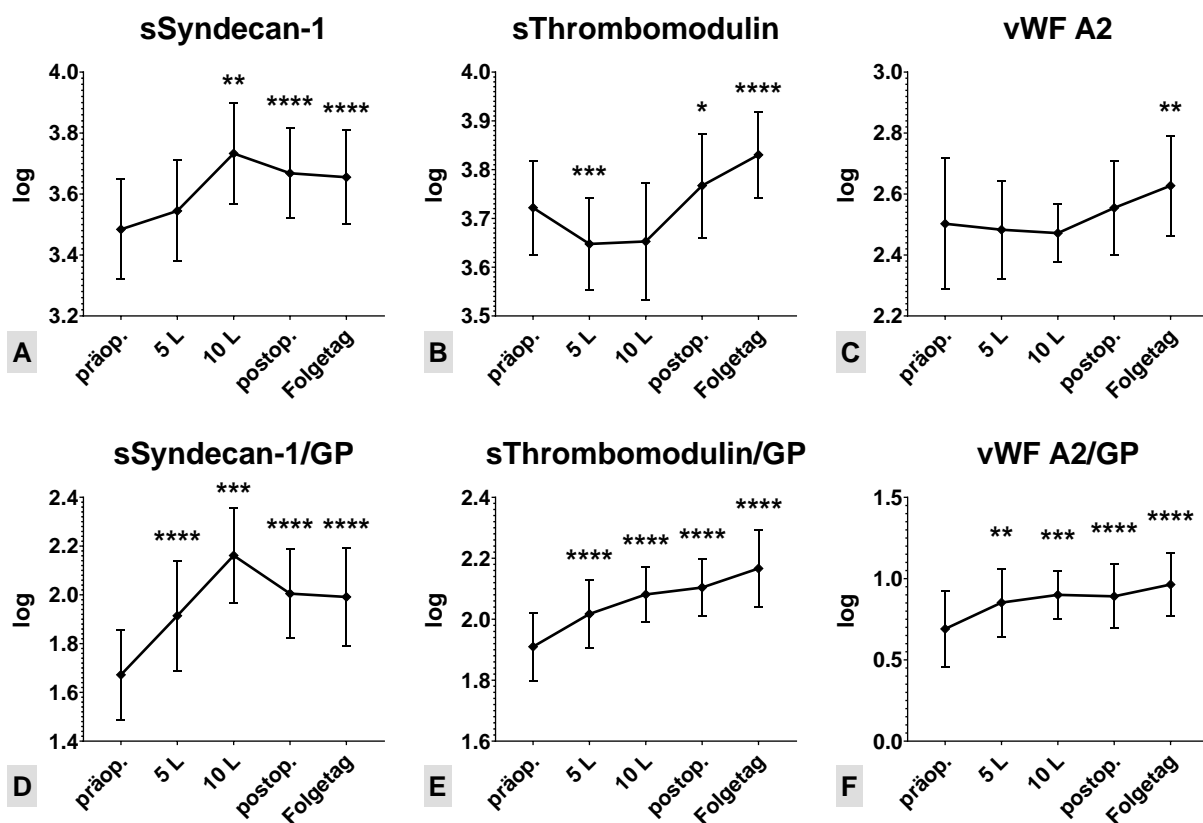


**Abb. 17:** Perioperativer Verlauf der im Serum gelösten endothelialen Adhäsionsproteine. Die absoluten Serumkonzentrationen (A - D) bzw. die Konzentrationen im Verhältnis zur Gesamtproteinkonzentration (GP) der jeweiligen Proben (E – H) wurden für die weitere Analyse zum Erreichen einer Normalverteilung logarithmisch transformiert. MW  $\pm$  SD. Der statistische Vergleich zwischen der präoperativen Ausgangskonzentration und den Folgewerten erfolgte mittels *Mixed-Effects Analysis* (REML-Modell) und Dunnett's-*Post-hoc*-Testung; adjustierte p-Werte: \* =  $p_{\text{adj}} < 0,05$ , \*\* =  $p_{\text{adj}} < 0,01$ , \*\*\* =  $p_{\text{adj}} < 0,001$ , \*\*\*\* =  $p_{\text{adj}} < 0,0001$ .

Die im Blut zirkulierende Form des endothelialen Transmembranproteins Syndecan-1 (sSyndecan-1) zeigte intraoperativ mit zunehmender Flüssigkeitszufuhr sowohl einen Anstieg der absoluten als auch der Konzentration in Bezug auf die Gesamtproteinkonzentration, der jeweils bei den 10 L-Proben am ausgeprägtesten war und in der postoperativen Phase wieder leicht abfiel. Dennoch blieben die postoperativen Proben signifikant oberhalb des präoperativen Ausgangsniveaus (Abb. 18 A und D sowie Tab. 4 im Anhang).

Die Serumkonzentration des gelösten endothelialen Thrombin-Rezeptors Thrombomodulin (sThrombomodulin) fiel intraoperativ ab, zeigte jedoch postoperativ eine signifikante Erhöhung gegenüber dem präoperativen Wert. In Relation zur Gesamtproteinkonzentration wurde ein zunehmender, signifikanter Anstieg der sThrombomodulin-Konzentration beobachtet, wobei sich die Werte am Folgetag gegenüber der Ausgangskonzentration nahezu verdoppelten (Abb. 18 B und E sowie Tab. 4 im Anhang).

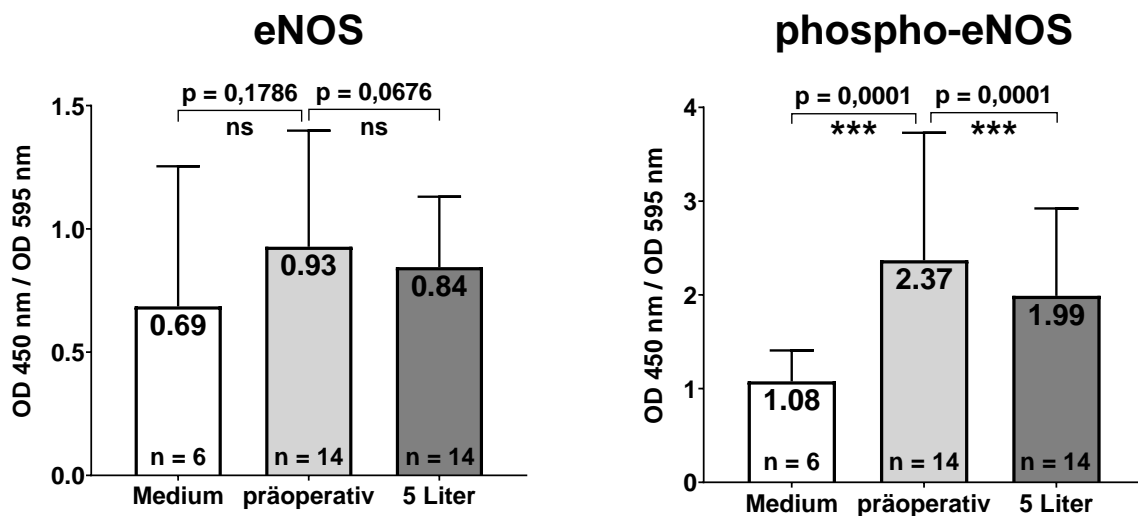
Die absolute Serumkonzentration des endothelialen Hämostaseregulators von-Willebrand-Faktor (vWF), der anhand seiner A2-Domäne im Serum identifiziert wurde (vWF A2), blieb intraoperativ weitgehend konstant, stieg jedoch postoperativ an und erreichte am Folgetag ihren Höchstwert. Bezogen auf die Gesamtproteinkonzentration zeigte sich im gesamten intra- und postoperativen Verlauf eine signifikante Erhöhung gegenüber der Ausgangskonzentration, die ebenfalls am Folgetag der Operation am deutlichsten ausgeprägt war. Die Ergebnisse zeigen Abb. 18 C und F sowie Tab. 4 (im Anhang).



**Abb. 18:** Perioperativer Verlauf weiterer endothelassoziierter Marker- und Funktionsproteine. Die absoluten Serumkonzentrationen (A - C) bzw. die Konzentrationen im Verhältnis zur Gesamtproteinkonzentration (GP) der jeweiligen Proben (D - F) wurden für die weitere Analyse zum Erreichen einer Normalverteilung logarithmisch transformiert. MW  $\pm$  SD. Der statistische Vergleich zwischen der präoperativen Ausgangskonzentration und den Folgewerten erfolgte mittels *Mixed-Effects Analysis* (REML-Modell) und Dunnett's-*Post-hoc*-Testung; adjustierte p-Werte: \* =  $p_{\text{adj}} < 0,05$ , \*\* =  $p_{\text{adj}} < 0,01$ , \*\*\* =  $p_{\text{adj}} < 0,001$ , \*\*\*\* =  $p_{\text{adj}} < 0,0001$ .

### 3.5 Membranexpression und Phosphorylierung der eNOS in der Zellkultur

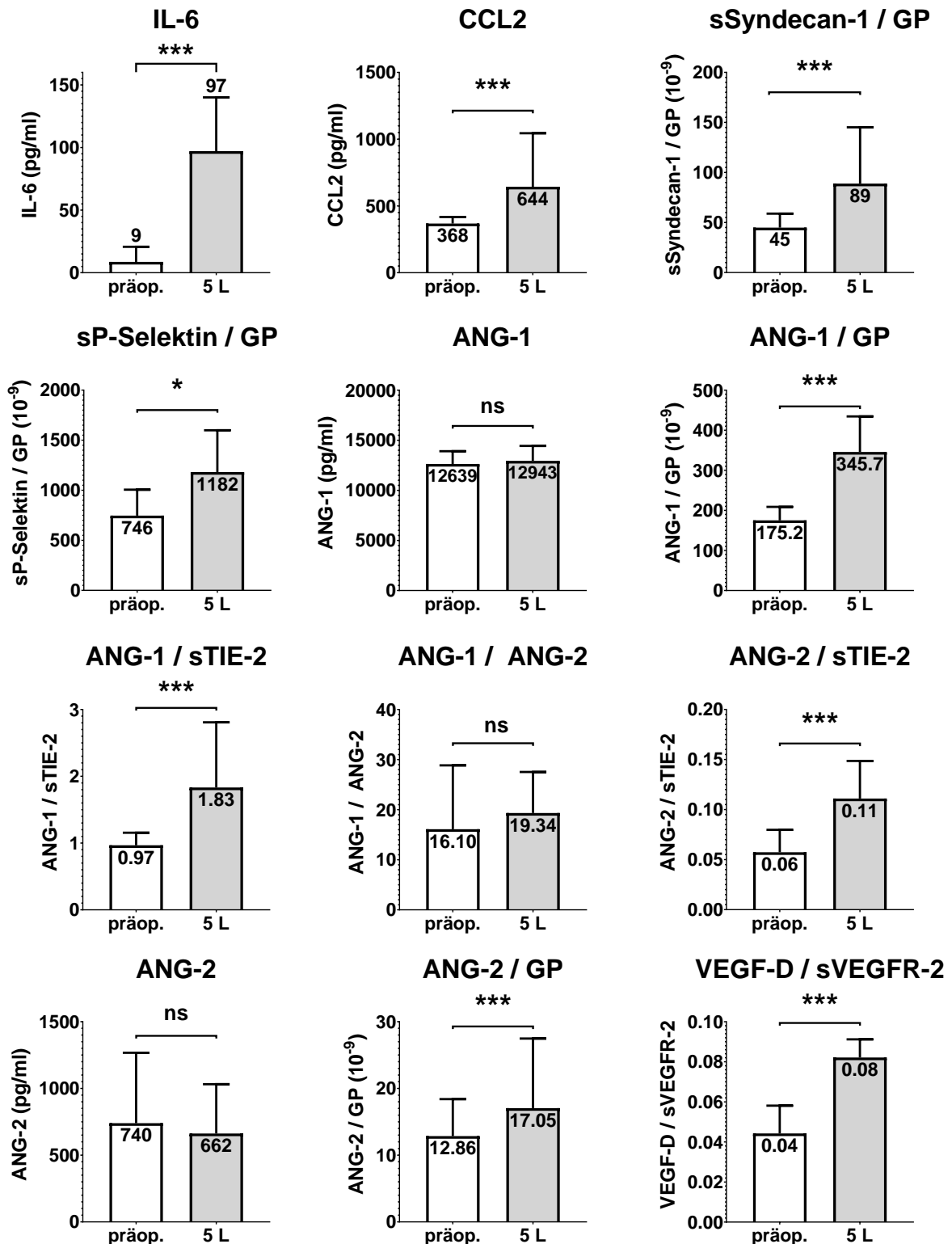
Mittels zellbasiertem ELISA-Verfahren wurde untersucht, ob die Inkubation von HPMEC mit Patientenseren, die nach fünf Litern intraoperativer Flüssigkeitszufuhr gewonnen wurden, zu qualitativen Veränderungen der Membranexpression der am Ser-1177 phosphorylierten eNOS bzw. ihres nicht-phosphorylierten Korrelates gegenüber der Inkubation mit präoperativen Serumproben derselben Patientinnen führt ( $n = 14$ ). Als Negativkontrolle diente Basalmedium ohne Zusatz von Wachstumsfaktoren ( $n = 6$ ). Nach Normalisierung der Absorptionswerte auf die jeweilige Zellzahl und Mittelwertberechnung der Replikate erfolgte die statistische Untersuchung auf signifikante qualitative Unterschiede in der Membranexpression zwischen den präoperativen Proben und der Mediumkontrolle (zweiseitiger Mann-Whitney-Test für unverbundene Stichproben) bzw. den korrespondierenden 5 L-Proben (zweiseitiger Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test für verbundene Stichproben). Die Ergebnisse sind in Abb. 19 und Tab. 5 (im Anhang) dargestellt.



**Abb. 19:** Qualitative Bestimmung der Membranexpression der endothelialen Stickstoffmonoxidsynthase (eNOS) und ihrer am Serin-Rest 1177 phosphorylierten Form (phospho-eNOS) auf HPMEC nach Inkubation mit Basalmedium (Kontrolle; „Medium“) sowie mit präoperativ und nach fünf Litern Flüssigkeitszufuhr gewonnenen Patientenseren. Median  $\pm$  Interquartilsabstand; zweiseitiger Mann-Whitney-Test (präop. vs. Medium) bzw. Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test für verbundene Stichproben (präop. vs. 5 Liter); \*\*\* =  $p < 0,001$ , ns = nicht signifikant.

Die Inkubation mit präoperativen Patientenseren führte gegenüber der Mediumkontrolle zu einer tendenziellen, nicht statistisch signifikanten Erhöhung der Membranexpression der nicht am Ser-1177 phosphorylierten eNOS (eNOS präop.: 0,93 (0,77; 1,4) vs. Kontrolle: 0,69 (0,55; 1,25);  $p = 0,1786$ ) und zu einer signifikanten Steigerung der Membranexpression der phosphorylierten eNOS (phospho-eNOS präop.: 2,37 (1,94; 3,73) vs. Kontrolle: 1,08 (0,91; 1,41);  $p = 0,0001$ ).

Im Vergleich zwischen den Inkubationen mit den präoperativ entnommenen und den nach fünf Litern Flüssigkeitszufuhr gewonnenen Seren zeigte sich bezüglich der Membranexpression der nicht-phosphorylierten eNOS eine tendenzielle Herabregulation von 0,93 (0,77; 1,4) bei den präoperativen Proben auf 0,84 (0,63; 1,13) bei den 5 L-Proben, ohne jedoch statistische Signifikanz zu erreichen (eNOS präop. vs. 5 L;  $p = 0,0676$ ). Für die phospho-eNOS-Membranexpression zeigten sich hingegen statistisch signifikante Unterschiede zwischen den präoperativen und den 5 L-Proben. Die Inkubation mit den 5 L-Proben führte hierbei zu signifikant geringeren Expressionswerten gegenüber der Inkubation mit den präoperativen Proben (phospho-eNOS präop.: 2,37 (1,94; 3,73) vs. 5 L: 1,99 (1,6; 2,92);  $p = 0,0001$ ). Abb. 20 zeigt das korrespondierende Serumprofil der vierzehn untersuchten Patientinnen im Vergleich zwischen den präoperativen Serumproben und den Proben, die nach fünf Litern Flüssigkeitszufuhr gewonnen wurden.

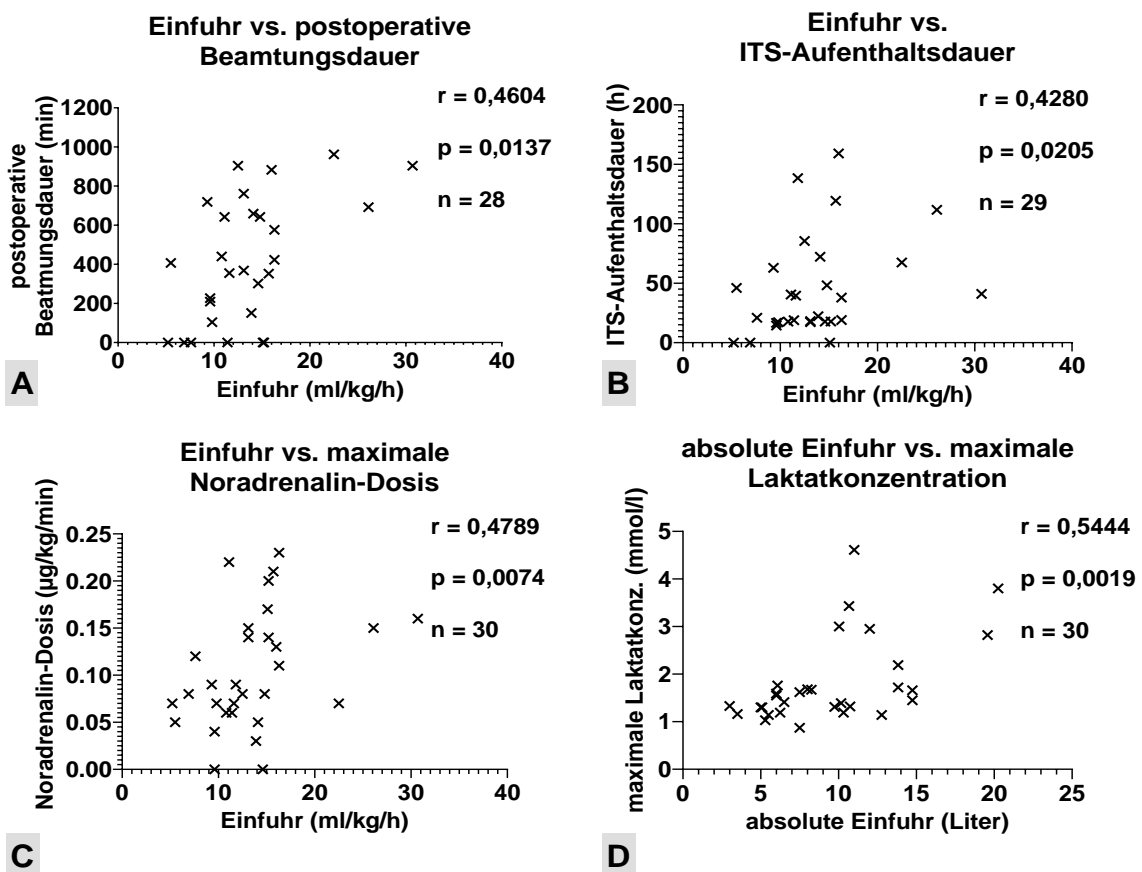


**Abb. 20:** Zugehöriges Serumprofil zur Untersuchung der eNOS- und phospho-eNOS-Membranexpression. GP = Gesamtprotein; n = 14; Median  $\pm$  Interquartilsabstand; zweiseitiger Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test für verbundene Stichproben; \* =  $p < 0,05$ , \*\*\* =  $p < 0,001$ , ns = nicht signifikant.



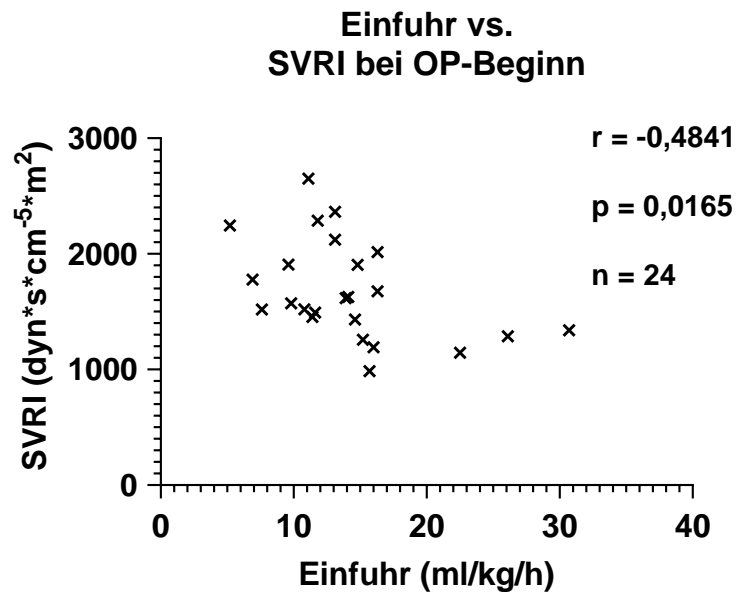
### 3.6 Beziehung zwischen der Einfuhr und perioperativ erhobenen Parametern

Um eine mögliche Beeinflussung der Volumenadministration durch bzw. ihre Auswirkungen auf die ermittelten Parameter näher zu untersuchen, wurden die Daten mittels Korrelationsanalyse nach Spearman ausgewertet. Dabei ließen sich folgende statistische Zusammenhänge zwischen der intraoperativen Gesamteinfuhr und klinischen Verlaufsparemtern feststellen: Die auf Körpergewicht und Anästhesiedauer normalisierte Volumenzufuhr korrelierte moderat positiv mit der postoperativen Beatmungsdauer ( $r = 0,4604$ ;  $p = 0,0137$ ; Abb. 21 A), der Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation ( $r = 0,428$ ;  $p = 0,0205$ ; Abb. 21 B) sowie der maximalen intraoperativ verabreichten Noradrenalin-Dosis ( $r = 0,4789$ ;  $p = 0,0074$ ; Abb. 21 C) der Patientinnen. Die absolute Flüssigkeitszufuhr und die maximale perioperativ gemessene Laktatkonzentration der Patientinnen korrelierten ebenfalls positiv ( $r = 0,5444$ ;  $p = 0,0019$ ; Abb. 21 D).



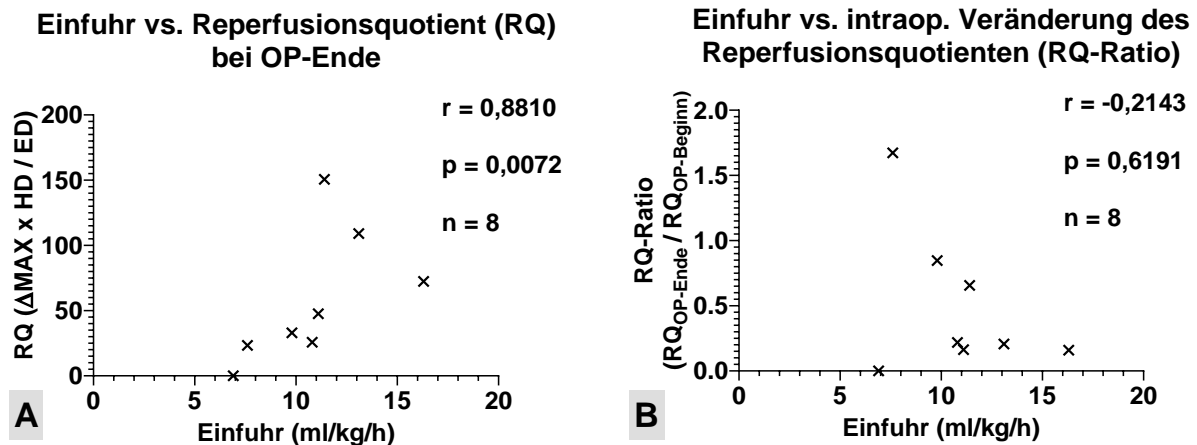
**Abb. 21:** Statistischer Zusammenhang zwischen der Einfuhr und der postoperativen Beatmungsdauer (A), der Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation (ITS; B), der maximalen intraop. verabreichten Noradrenalin-Dosis (C) sowie der maximalen perioperativ gemessenen Laktatkonzentration (D). Korrelationsanalyse nach Spearman. Der Korrelationskoeffizient ( $r$ ),  $p$ -Wert und die Stichprobengröße ( $n$ ) ist im Graphen angegeben.

Zwischen dem SVRI bei Operationsbeginn und dem normalisierten intraoperativ verabreichten Flüssigkeitsvolumen bestand ein moderat negativer statistischer Zusammenhang ( $r = -0,4841$ ;  $p = 0,0165$ ). Je niedriger der initiale Gefäßwiderstandsindex war, desto mehr Volumen wurde im operativen Verlauf gemäß der GDT verabreicht (Abb. 22).



**Abb. 22:** Statistischer Zusammenhang zwischen der Einfuhr und dem systemischen vaskulären Widerstandsindex (SVRI) bei Operationsbeginn. Korrelationsanalyse nach Spearman. Der Korrelationskoeffizient ( $r$ ),  $p$ -Wert und die Stichprobengröße ( $n$ ) ist im Graphen angegeben.

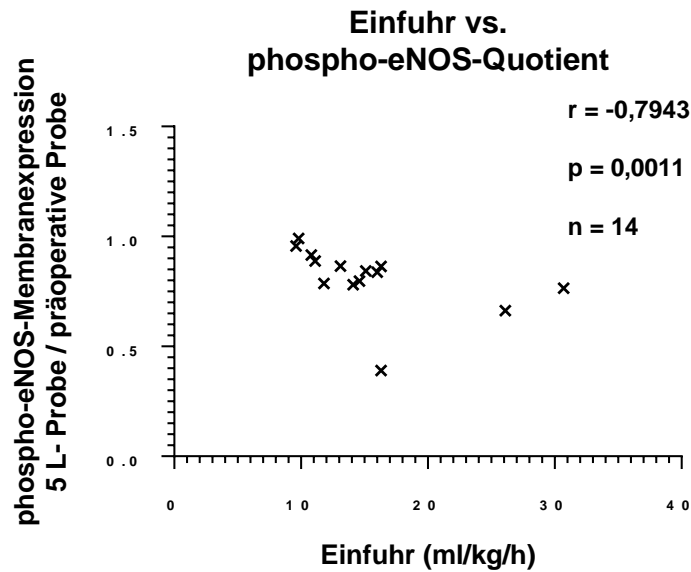
Bezüglich der Reperfusionquotienten zu Eingriffsbeginn bzw. -ende zeigte sich jeweils eine deutlich positive Korrelation mit der normalisierten kumulativen Flüssigkeitseinfuhr unter GDT ( $r = 0,9524$ ;  $p = 0,0011$  bzw.  $r = 0,881$ ;  $p = 0,0072$ ; Abb. 23 A). Die Veränderung des RQ im intraoperativen Verlauf, ausgedrückt durch das Verhältnis des jeweiligen RQ am Operationsende zu seinem Ausgangswert, korrelierte tendenziell schwach negativ mit dem zugeführten Volumen, sodass eine höheren Volumenzufuhr mit einem stärkeren RQ-Abfall assoziiert war. Dies blieb jedoch ohne statistische Signifikanz ( $r = -0,2143$ ;  $p = 0,6191$ ; Abb. 23 B).



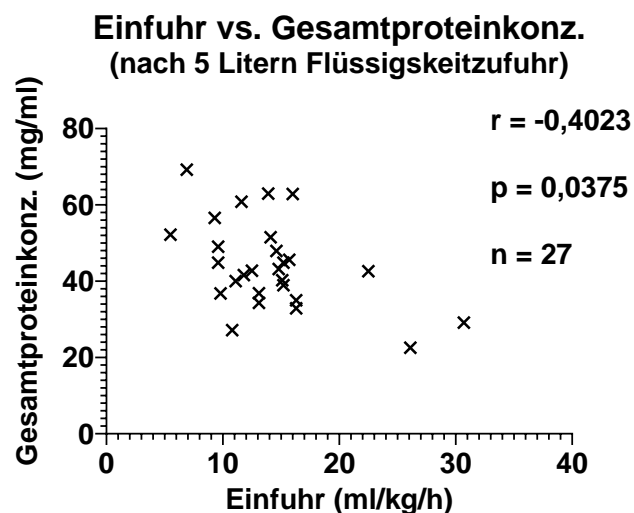
**Abb. 23:** Statistischer Zusammenhang zwischen der Einfuhr und dem Reperfusionsquotienten (RQ) bei Operationsende (A) bzw. der Veränderung des Reperfusionsquotienten (RQ-Ratio) im intraoperativen Verlauf (B). Korrelationsanalyse nach Spearman. Der Korrelationskoeffizient ( $r$ ),  $p$ -Wert und die Stichprobengröße ( $n$ ) ist im Graphen angegeben.  $\Delta\text{MAX}$  = Hyperämieamplitude, HD = Hyperämiedauer, ED = Erholungsdauer.

Des Weiteren war eine deutliche, negative Korrelation zwischen der normalisierten Flüssigkeitszufuhr und dem phospho-eNOS-Quotienten – dem Verhältnis der phospho-eNOS-Membranexpression nach Inkubation mit den 5 L-Proben zu den Ausgangswerten der Inkubation mit den präoperativen Proben – nachweisbar ( $r = -0,7943$ ;  $p = 0,0011$ ). Patientinnen, die einen geringeren phospho-eNOS-Quotienten und damit einen stärkeren Abfall der phospho-eNOS-Membranexpression bei den 5 L-Proben gegenüber den präoperativen Ausgangswerten aufwiesen, erhielten eine höhere Flüssigkeitszufuhr zur hämodynamischen Stabilisierung gemäß der GDT (Abb. 24).

Zwischen der Gesamtproteinkonzentration, die in den 5 L -Proben vorlag und der normalisierten Gesamteinfuhr bestand eine moderat negative Korrelation ( $r = -0,4023$ ;  $p = 0,0375$ ; Abb. 25). Dementsprechend benötigten Patientinnen, die nach fünf Litern Volumenzufuhr eine geringere Gesamtproteinkonzentration aufwiesen, in Bezug auf ihr Körpergewicht und die Anästhesiedauer ein höheres Volumen zur weiteren hämodynamischen Stabilisierung.

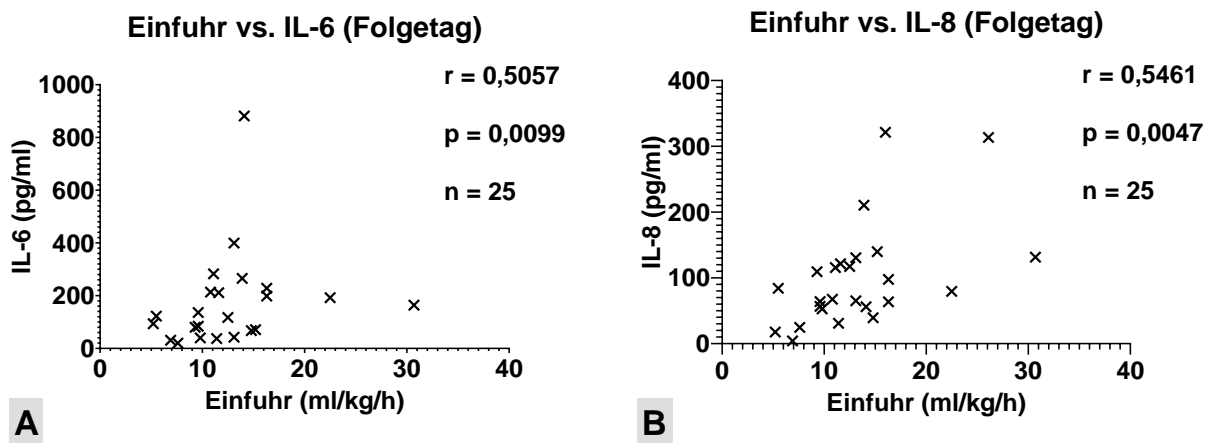


**Abb. 24:** Statistischer Zusammenhang zwischen der Einfuhr und dem phospho-eNOS-Quotienten als Verhältnis der Membranexpression der phosphorylierten endothelialen Stickstoffmonoxidsynthase (phospho-eNOS) nach Inkubation mit nach fünf Litern Volumenzufuhr gewonnenen Serumproben gegenüber der Inkubation mit präoperativen Serumproben. Korrelationsanalyse nach Spearman. Der Korrelationskoeffizient ( $r$ ),  $p$ -Wert und die Stichprobengröße ( $n$ ) ist im Graphen angegeben.



**Abb. 25:** Statistischer Zusammenhang zwischen der Einfuhr und der Gesamtproteinkonzentration im Serum nach fünf Litern Volumenzufuhr. Korrelationsanalyse nach Spearman. Der Korrelationskoeffizient ( $r$ ),  $p$ -Wert und die Stichprobengröße ( $n$ ) ist im Graphen angegeben.

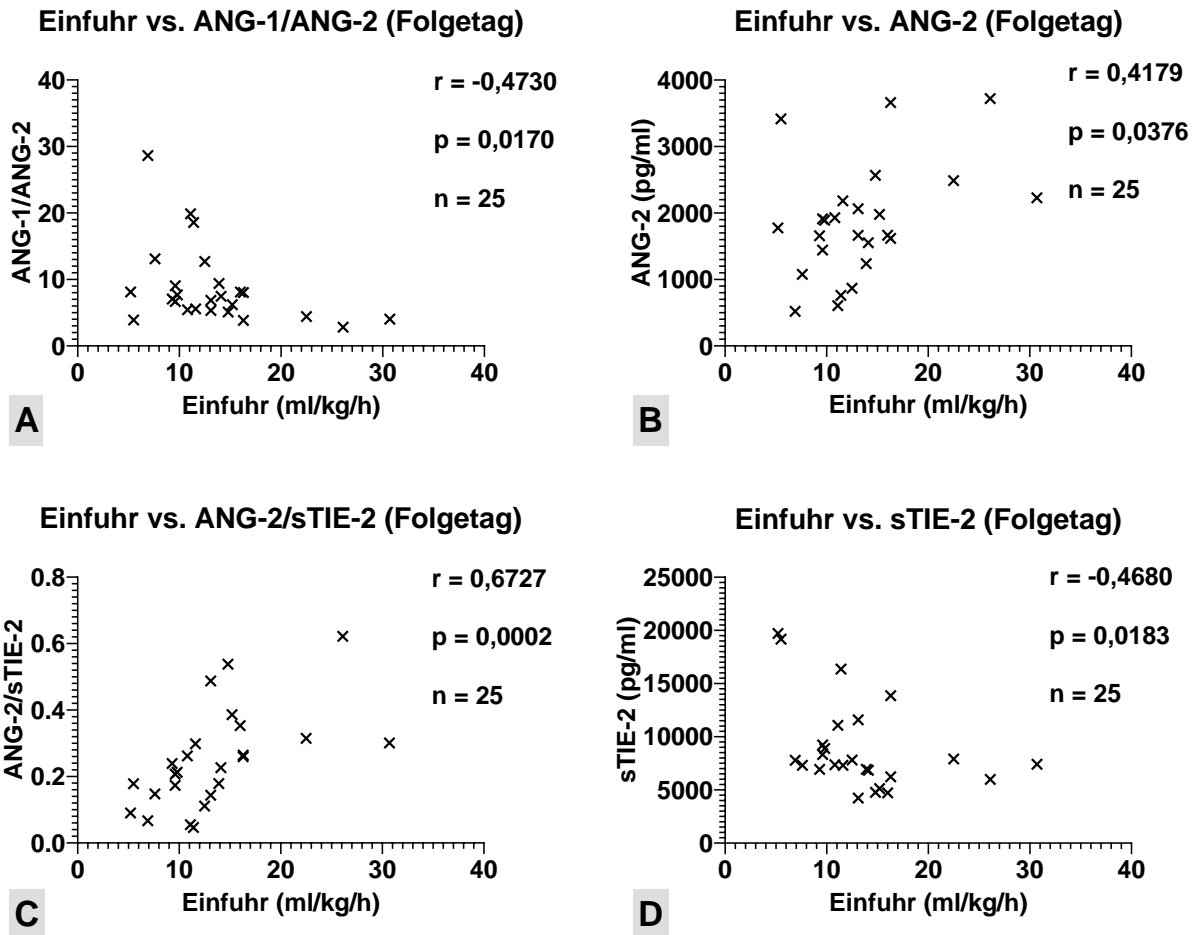
Die Serumkonzentration der Entzündungsmarker IL-6 und IL-8 am Folgetag der Operation korrelierte jeweils positiv mit der normalisierten intraoperativen Flüssigkeitseinfuhr (IL-6:  $r = 0,5057$ ;  $p = 0,0099$ ; Abb. 26 A bzw. IL-8:  $r = 0,5461$ ;  $p = 0,0047$ ; Abb. 26 B). Patientinnen, die intraoperativ dem GDT-Algorithmus gemäß größere Infusionsvolumina benötigten, zeigten demnach am Folgetag der Operation höhere Konzentrationen der Inflammationsmarker.



**Abb. 26:** Statistischer Zusammenhang zwischen der Einfuhr und der Serumkonzentration der Interleukine IL-6 (A) und IL-8 (B) am Folgetag der Operation. Korrelationsanalyse nach Spearman. Der Korrelationskoeffizient ( $r$ ),  $p$ -Wert und die Stichprobengröße ( $n$ ) ist im Graphen angegeben.

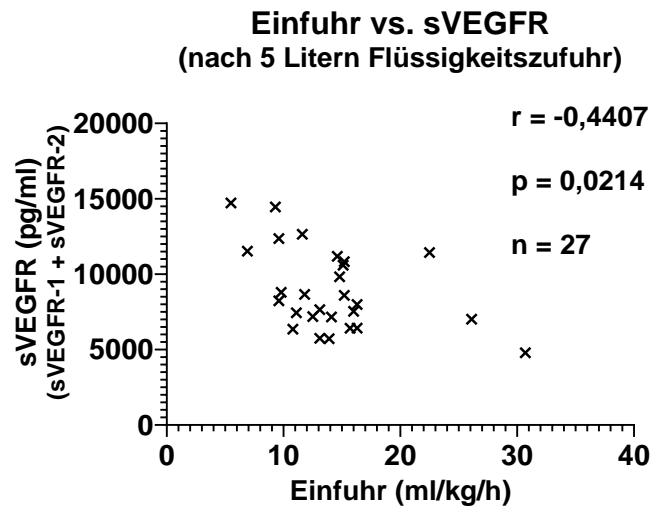
Der ANG-1/ANG-2-Quotient am Folgetag der Operation korrelierte moderat negativ mit der normalisierten intraoperativen Einfuhr ( $r = -0,473$ ;  $p = 0,017$ ; Abb. 27 A). Hierbei wiesen Patientinnen mit höherer Flüssigkeitszufuhr eine relativ geringere ANG-1-Konzentration gegenüber der ANG-2-Konzentration auf. Entsprechend zeigte sich für die Serumkonzentration am Folgetag für ANG-1 ein negativer ( $r = -0,5065$ ;  $p = 0,0098$ ) und für ANG-2 ein positiver statistischer Zusammenhang zur normalisierten Einfuhr ( $r = 0,4179$ ;  $p = 0,0376$ ; Abb. 27 B). Darüber hinaus wiesen Patientinnen, denen intraoperativ ein höheres normalisiertes Flüssigkeitsvolumen verabreicht wurde, bereits bei den 5 L-Proben ( $r = 0,4902$ ;  $p = 0,0094$ ) sowie postoperativ ( $r = 0,4995$ ;  $p = 0,0068$ ) und am Folgetag ( $r = 0,6727$ ;  $p = 0,0002$ ; Abb. 27 C) ein signifikant höheres ANG-2/sTIE-2-Verhältnis auf. Die ANG-2-Konzentration war hier gegenüber der sTIE-2-Konzentration relativ größer als bei geringerer Einfuhr. Die sTIE-2-Konzentration selbst zeigte am

Folgetag eine moderat negative Korrelation mit der normalisierten Einfuhr ( $r = -0,468$ ;  $p = 0,0183$ ; Abb. 27 D). Dabei wiesen Patientinnen, die intraoperativ eine höhere Volumenzufuhr benötigt hatten, niedrigere sTIE-2-Serumkonzentrationen auf.



**Abb. 27:** Statistischer Zusammenhang zwischen der Einfuhr und ausgewählten Serumkonzentrationen und -Quotienten der Angiopoietin-Familie am Folgetag der Operation. Korrelationsanalyse nach Spearman. Der Korrelationskoeffizient ( $r$ ),  $p$ -Wert und die Stichprobengröße ( $n$ ) ist im Graphen angegeben. ANG = Angiopoietin, sTIE2 = im Serum gelöste Form des Angiopoietin-Rezeptors Typ 2.

Die Gesamtkonzentration der zirkulierenden VEGF-Rezeptoren sVEGFR-1 und -2 nach fünf Litern Flüssigkeitszufuhr korrelierte moderat negativ mit der normalisierten intraoperativen Gesamteinfuhr ( $r = -0,4407$ ;  $p = 0,0214$ ; Abb. 28), wobei Patientinnen mit einer geringeren sVEGFR-Gesamtkonzentration im weiteren Verlauf eine höhere intraoperative Volumengabe gemäß dem GDT-Algorithmus erhielten.



**Abb. 28:** Statistischer Zusammenhang zwischen der Einfuhr und der Gesamtkonzentration der zirkulierenden VEGF-Rezeptoren sVEGFR-1 und -2 nach fünf Litern Flüssigkeitszufuhr. Korrelationsanalyse nach Spearman. Der Korrelationskoeffizient ( $r$ ),  $p$ -Wert und die Stichprobengröße ( $n$ ) ist im Graphen angegeben. sVEGFR = im Serum gelöster VEGF (vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor) -Rezeptor.

## 4. Diskussion

Bei gynäkologischen Tumorpatientinnen sind während zytoreduktiver Operationen häufig überdurchschnittlich große Infusionsvolumina zur hämodynamischen Stabilisierung erforderlich. Der erhöhte Volumenbedarf besteht auch unter Steuerung der Flüssigkeitssubstitution anhand makrohämodynamischer Bedarfsparameter und geht mit ausgeprägten Volumenverschiebungen und stark positiven Flüssigkeitsbilanzen einher (Gehlen et al., 2020; Klaschik et al., 2019). Dies begünstigt das Auftreten postoperativer Komplikationen (Desale et al., 2017), die das Patienten-*Outcome* u. a. durch die Verzögerung einer adjuvanten Chemotherapie verschlechtern können (Patankar et al., 2015; Wright et al., 2012). Da das Ausmaß der Volumenverabreichung und der Flüssigkeitsretentionen mit der perioperativen Morbidität dieses Patientenkollektivs assoziiert ist (Doherty und Buggy, 2012; Eng et al., 2017), spielt das Flüssigkeitsmanagement eine entscheidende Rolle in der Patientenversorgung (Kajdi et al., 2014). Zur Verbesserung der diesbezüglichen anästhesiologischen Therapiestrategien ist ein genaueres Verständnis der Pathomechanismen, die dem erhöhten Volumenbedarf auf mikrovaskulärer, serologischer und zellulärer Ebene zugrunde liegen, essenziell. Gleichzeitig ist die Evaluation der Auswirkungen der makrohämodynamisch gesteuerten Therapiemaßnahmen auf den Zustand der Mikrozirkulation als eigentliches Ziel des hämodynamischen Optimierungsprozesses vonnöten, um die Adäquatheit der Therapiesteuerung und der Volumenadministration in Bezug auf den Erhalt der mikrovaskulären Funktion und Integrität bewerten zu können.

### 4.1 Evaluation perioperativer Veränderungen im Kontext des Volumenbedarfs

Im Rahmen der intraoperativen Volumentherapie ist der adäquate Ausgleich von Verlusten essenziell, um einer Hypovolämie vorzubeugen und eine ausreichende Blut- und Sauerstoffversorgung zu gewährleisten. Gleichzeitig sollte eine Volumenüberladung aufgrund assoziierter Beeinträchtigungen der kardiovaskulären, respiratorischen sowie der Gerinnungs- und Immunfunktion bzw. der Wundheilung vermieden werden (Bleiler et al., 2018; Colantonio et al., 2015; Cotton et al., 2006; Desale et al., 2017; Futier et al., 2011; Holte et al., 2002). Entsprechend hat ein bedarfsadaptiertes Management mit funktionellen und dynamischen Zielparametern zunehmend an Bedeutung bei der Volumentitration gewonnen (Doherty und Buggy, 2012; Navarro et al., 2015). In diversen Studien konnte für die



zielorientierte Therapieführung eine Überlegenheit gegenüber einer Standardflüssigkeitstherapie nachgewiesen werden (Bell et al., 2012; Miller und Myles, 2019). Die Heterogenität zwischen den Therapiealgorithmen und den verabfolgten Volumina erschwert jedoch einen Vergleich sowie die Entwicklung eindeutiger Empfehlungen (Navarro et al., 2015).

Für zytoreduktive Eingriffe konnten Colantonio et al. (2015) in einer prospektiven, randomisierten Studie an 80 Tumorpatienten zeigen, dass die Anwendung einer GDT gegenüber einer Standardflüssigkeitstherapie zur signifikanten Reduktion postoperativer Komplikationen führt. Als Zielparameter dienten ein  $CI \geq 2,5$  l/min/m<sup>2</sup>, ein  $SVI > 35$  ml/min/m<sup>2</sup> sowie eine  $SVV < 15$  %, die ggf. mittels Kolloidboli bzw. Dopamin korrigiert wurden. Die Gesamtflüssigkeitszufuhr war hierunter mit  $8,54 (\pm 1,1)$  ml/kg/h in der GDT-Gruppe signifikant geringer als in der Kontrollgruppe ( $12,3 (\pm 1,6)$  ml/kg/h). Hier ist jedoch zu beachten, dass für die GDT-Gruppe mit einer basalen Infusionsrate von 4 ml/kg/h von vornherein ein restriktiveres Volumenmanagement festgelegt war als für die Kontrollgruppe mit 4 – 10 ml/kg/h. Esteve-Pérez et al. (2018) nutzten in einer prospektiven Beobachtungsstudie an 92 Tumorpatienten einen GDT-Algorithmus, der sich ähnlich der hiesigen Studie an den Zielparametern CI, SVV und MAP orientierte. Interventionen erfolgten bei klinischen oder analytischen Anzeichen einer Hypoperfusion sowie einem Verlassen der Zielbereiche ( $CI \geq 2,5$  l/min/m<sup>2</sup>;  $SVV < 13$  %;  $MAP \geq 60$  mmHg). Zum Erreichen dieser hämodynamischen Ziele benötigten die Patienten eine mediane Gesamtflüssigkeitszufuhr von 9,8 ml/kg/h, die jedoch mit Werten zwischen 5,3 und 24,3 ml/kg/h stark variierte. Beim rein gynäkologischen Patientenkollektiv der vorliegenden Studie erforderte die hämodynamische Stabilisierung unter Anwendung des gewählten GDT-Algorithmus mit 8995 ml bzw. 13,1 ml/kg/h eine noch höhere Gesamteinfuhr. Die interindividuelle Variabilität war mit Werten zwischen 3000 – 20250 ml bzw. 5,2 – 30,7 ml/kg/h ebenfalls sehr ausgeprägt. Zusätzlich wurde hier die postoperative Bilanzierung ermittelt, bei der neben gemessenen Urin- und Drainageverlusten sowie geschätzten Blutverlusten auch Verluste über Evaporation und Perspiration miteinbezogen wurden. Für letztere wurde gemäß Chappell et al. (2008b) mit 1 ml/kg/h der Höchstwert bei maximaler Organexposition angesetzt, um den langen Operationsdauern am offenen Abdomen Rechnung zu tragen. Dennoch resultierten postoperative Positivbilanzen von 6052 ml (1805 – 13530 ml) bzw. 8,4 ml/kg/h

(2,4 – 19,0 ml/kg/h), die damit in der Größenordnung der von Desale et al. (2017) beobachteten Gewichtszunahme lagen.

Hieraus lässt sich folgern, dass die hämodynamische Stabilisierung trotz GDT große Infusionsvolumina erfordern und zu ausgeprägten Volumenretentionen führen kann, wenn der Algorithmus nicht von vornherein mit restriktiven Vorgaben zur Basalinfusionsrate kombiniert wird. Die interindividuelle Variabilität des Flüssigkeitsbedarfs und des Ausmaßes der Flüssigkeitsverschiebungen ist hierbei hoch. Die beeinflussenden Faktoren sind unklar. Dass es auch unter individueller Steuerung der Volumentitration anhand makrohämodynamischer Bedarfsparameter zu diesem hohen Volumenbedarf mit resultierenden Positivbilanzen kommt, weist darauf hin, dass die Ursachen durch das Monitoring und die Zielparameter nicht ausreichend erfasst und in der Folge durch den Algorithmus nicht ausreichend therapiert werden. Eine mögliche Erklärung hierfür liegt in der perioperativen Entwicklung von Störungen der mikrovaskulären Funktion und der endothelialen Integrität. Feldheiser et al. (2016) konnten diesbezüglich bei Ovarialkarzinompatientinnen zeigen, dass sich die Reaktivität der Mikrogefäße bei zytoreduktiven Eingriffen trotz Optimierung des SV, des CI und des MAP mittels eines GDT-Algorithmus im Operationsverlauf progredient verschlechtert. Die Befunde deuten darauf hin, dass sich der hämodynamische Optimierungsprozess hier nicht von der makrohämodynamischen auf die mikrozirkulatorische Ebene fortsetzt, es also intraoperativ zum Verlust der Kohärenz zwischen Makro- und Mikrozirkulation kommen kann (Bennett et al., 2018). Dies ist für die Volumentitration von besonderer Bedeutung, da die Funktion und die Integrität der Mikrozirkulation einerseits Einfluss auf den Volumenumsatz nehmen und andererseits selbst durch die Volumengabe beeinflusst werden können (Chappell et al., 2008b; Futier et al., 2011; Parke et al., 2018; Pillinger und Kam, 2017).

#### 4.1.1 Evaluation intraoperativer Veränderungen auf mikrovaskulärer Ebene

Um Alterationen der Mikrogefäßfunktion im Rahmen des Zytoreduktionseingriffs und des makrohämodynamisch gesteuerten Kreislaufmanagements zu evaluieren, wurde parallel zum Verlauf der GDT-Zielparameter die Entwicklung von Surrogatparametern der mikrovaskulären Funktion erfasst. In Übereinstimmung mit Feldheiser et al. (2016) ergaben sich hierbei Hinweise auf eine progrediente Verschlechterung der mikrovaskulären Reaktivität

und der Durchblutungsregulation des untersuchten Muskelgewebes, die sich im Operationsverlauf trotz Optimierung der makrohämodynamischen Zielparameter manifestierte. Dies spricht für einen intraoperativen Verlust der hämodynamischen Kohärenz beim untersuchten Patientenkollektiv, der die Adäquatheit einer Volumentherapieausrichtung an rein makrohämodynamischen Zielparametern möglicherweise einschränkt (Ince, 2015).

Die Festlegung der Therapiestrategien und der Steuerungsparameter erfolgte unter der Prämisse, dass sowohl eine regelrechte kardiovaskuläre Funktion als auch ein effektives zirkulierendes Blutvolumen für die ausreichende Blut- und Sauerstoffversorgung der Organe erforderlich sind. Entsprechend richtete sich die Volumentitration nach der SVV als etabliertem Maß für die Volumenreagibilität (Hofer und Cannesson, 2011). Zur Vermeidung einer Volumenüberladung wurde mit 20 % ein höherer SVV-Obergrenzwert festgelegt als in vergleichbaren Studien, da für diesen eine bessere Selektion von Patienten beschrieben ist, die von der Volumenexpansion durch die Erhöhung ihres Schlagvolumens profitieren (Navarro et al., 2015). Da die SVV mittels Kristalloid- und ggf. Kolloidinfusion stets in den Normbereich gebracht werden konnte, war auf Grundlage des makrohämodynamischen Monitorings von einem bedarfsgerechten vasalen Volumenstatus auszugehen. Für den CI als Determinante des Sauerstoffangebots wurde mit 2,5 l/min/m<sup>2</sup> ein Untergrenzwert festgelegt, bei dem eine adäquate Sauerstoffversorgung der Organe kontinuierlich gewährleistet sein sollte (Colantonio et al., 2015). Die signifikante Steigerung des CI suggerierte in Kombination mit der Steigerung des CFI bei normwertiger GEF eine Optimierung der kardialen Leistung im Operationsverlauf. Da der MAP ebenfalls im Zielbereich gehalten und im Verlauf tendenziell gesteigert werden konnte, war global gesehen von einem ausreichend hohen Perfusionsdruck auszugehen (Michels, 2017).

Trotz Optimierung der Zielparameter zeigte sich im Operationsverlauf ein tendenzieller Abfall des SVRI, der auf eine Verringerung des peripheren Strömungswiderstandes bzw. des Vasotonus hindeutet. Dass der SVRI bereits zu Operationsbeginn im unteren Normbereich lag, ist u. a. durch die Beeinflussung des Gefäßtonus durch Narkotika oder eine Periduralanästhesie-assoziierte regionale Sympathikusblockade erklärbar (Escobar et al., 2018; Malhotra und Axisa, 2009). Der weitere Abfall könnte jedoch auf die intraoperative

Entwicklung einer vasomotorischen Dysregulation hindeuten, die u. a. durch eine Zytokin-freisetzung im Rahmen eines eingriffsassozierten Inflammationsgeschehens verursacht wird (Alazawi et al., 2016). Das intraoperative Auftreten einer inflammatorischen Reaktion wird durch die Serumkinetik der proinflammatorischen Mediatoren belegt (Alazawi et al., 2016; Feldheiser et al., 2016) und führt potenziell zu einer unkontrollierten Vasodilatation (Holte et al., 2002; Pober und Sessa, 2015; Raspe et al., 2017). Der SVRI-Abfall wird möglicherweise durch die Höhe des MAP nicht hinreichend reflektiert, da er durch den parallelen CI-Anstieg maskiert werden kann (Vincent et al., 2015). Aufgrund der MAP-abhängigen Steuerung der Noradrenalingabe bleibt eine adäquate Wiederherstellung des Vasotonus bzw. SVRI in der Folge potenziell aus. Zieht die Tonusdysregulation über die Entstehung einer relativen Hypovolämie eine Reduktion des effektiv zirkulierenden Blutvolumens nach sich (Chappell et al., 2008b), kann dies zur Verringerung der kardialen Vorlast führen. Diesbezüglich war eine Verminderung der kardialen Vorlastparameter GEDI und ITBI im intraoperativen Verlauf zu beobachten. Eine Vorlasterniedrigung schlägt sich wiederum in intermittierenden Erhöhungen der SVV nieder (Colantonio et al., 2015), die der Algorithmus ungeachtet der SVRI-Erniedrigung zuerst mit einer Volumendifusion beantwortet (Chappell et al., 2008b; Chawla et al., 2014). Persistiert die Tonusdysregulation oder treten Volumenverschiebungen aus dem intravasalen Kompartiment hinzu, kann dies dazu führen, dass das infundierte Volumen trotz scheinbarer Optimierung der kardiovaskulären Zielparameter nicht nachhaltig vorlastwirksam wird (Navarro et al., 2015). Für die Normalisierung der SVV als Marker eines adäquaten intravasalen Volumenstatus wird dann eine überdurchschnittlich hohe Volumenzufuhr nötig. Beim untersuchten Patientenkollektiv war entsprechend bei bereits initial niedrigerem SVRI eine höhere normalisierte Gesamtflüssigkeitszufuhr zum Erreichen der Zielvorgaben erforderlich. Der während des Operationsverlaufs geringgradig erhöhte ELWI weist darüber hinaus auf eine Vermehrung des extravaskulären Lungenwassers hin, die bei normwertigem PVPI am ehesten für eine leicht gesteigerte Auswärtsfiltration aufgrund einer hydrostatischen Druckerhöhung in den Lungenkapillaren spricht und auf eine dortige intravasale Volumenüberladung hindeutet (Jozwiak et al., 2018). Ursächlich sind möglicherweise Volumenspitzen im Rahmen der SVV-Korrektur, da das über den ZVK infundierte Volumen zuerst den Lungenkreislauf passiert. Hinweise auf eine Permeabilitäts-erhöhung der Lungenkapillaren, die ausgeprägt genug war, um im Beobachtungszeitraum ein messbares permeabili-

tätsbedingtes Lungenödem hervorzurufen, ergaben sich hieraus nicht. Diese Veränderungen sind jedoch häufig erst nach einem Zeitraum von etwa 12 bis 24 h nachweisbar (Sato et al., 2007), sodass der Messzeitraum zur Untersuchung der perioperativen Induktion einer kapillären Hyperpermeabilität ausgeweitet werden sollte (Passmore et al., 2018).

Parallel hierzu war beim untersuchten Subkollektiv trotz Aufrechterhaltung normwertiger Zielparameter im Rahmen der GDT eine progrediente Verschlechterung von Surrogatparametern der Mikrogefäßreaktivität zu beobachten. Die Verlängerung der ED auf das 1,5-Fache sowie die begleitende Reduktion der HP auf lediglich 42 % ihres Ausgangswertes reflektieren ein bei Eingriffsende deutlich verlangsamtes und minderausgeprägtes Reoxygenierungsverhalten des untersuchten Muskelgewebes nach ischämischer Provokation. Da die postokklusive Wiederaufsättigung maßgeblich vom mikrovaskulären Blutfluss abhängig ist, lassen diese Befunde auf eine Einschränkung der Perfusionssteigerung schließen, die physiologisch als Reaktion auf den postischämisch erhöhten Sauerstoffbedarf auftritt (Creteur et al., 2007; Doerschug et al., 2007; Lima et al., 2011; Mancini et al., 1994). Dies ist am ehesten Ausdruck einer inadäquaten Vasodilatation und Kapillarrekruierung und kann auf die Entwicklung einer progredienten Mikrogefäßdysfunktion zurückgeführt werden, der eine Störung der endothelialen Sensorfunktion für ischämische Stimuli sowie der koordinierten, endothelial und myogen vermittelten Vasotonusregulation zugrunde liegt (Creteur et al., 2007; Hu et al., 2013; Kim et al., 2015; Scheeren, 2016; Vallet, 1998). Eine Abnahme der Mikrogefäßreaktivität im Verlauf tumor-, abdominal- und kardiochirurgischer Eingriffe wurde bereits mehrfach mittels unterschiedlicher Messmethoden beschrieben (Feldheiser et al., 2016; Hu et al., 2013; Kim et al., 2015), wobei das Ausmaß der zugrunde liegenden Einschränkung der Endothelfunktion und der konsekutiven Hyperämieminderung mit der Invasivität des Eingriffs und der resultierenden Stress- bzw. Inflammationsreaktion des Organismus assoziiert zu sein scheint (Hu et al., 2013).

Aufgrund der praktikablen Handhabung im perioperativen Kontext sowie der Möglichkeit zur non-invasiven, kontinuierlichen *in vivo*-Echtzeitmessung wurde in der hiesigen Studie das NIRS-VOT-Verfahren zur Evaluation der Mikrogefäßfunktion angewandt (Lipcsey et al., 2012). Um qualitative Veränderungen der postischämischen Reperfusion und der Mikrogefäßreaktivität in der klinischen Praxis effizienter beurteilen zu können, sind Parame-

ter vonnöten, die die Komponenten der Reperfusionphase unter Berücksichtigung physiologischer Prinzipien integrieren. In dieser Studie wird hierzu erstmals die Berechnung des sog. Reperfluentsquotienten ( $RQ = HP/ED$ ) vorgeschlagen, dessen Höhe durch die Ausprägung der reaktiven Hyperämie und die zur Reoxygenierung benötigte Erholungsdauer bestimmt wird. Eine eingeschränkte Reperfusion mit reduzierter HP und verlängerter ED resultiert dabei im intraindividuellen Vergleich in geringeren RQ-Werten, die eine Verschlechterung der Gewebereoxygenierung bei insuffizienterer mikrovaskulärer Reaktivität reflektieren. Dies ermöglicht die schnelle Erfassung von intraindividuellen Veränderungen des Reperfluentsverhaltens im zeitlichen Verlauf über einen einzelnen Parameter und könnte die Implementation des NIRS-VOT-Verfahrens zur Evaluation der Mikrogefäßreaktivität im klinischen Alltag zukünftig erleichtern. Der errechnete RQ-Wert betrug beim untersuchten Subkollektiv bei Eingriffsende lediglich noch 28 % seines Ausgangswertes zu Operationsbeginn, was das Ausmaß der intraoperativ erworbenen Reaktivitätseinschränkung verdeutlicht. Aus den Befunden lässt sich somit folgern, dass die untersuchten Mikrogefäße im Operationsverlauf zunehmend die Fähigkeit verlieren, den Sauerstoffbedarf des zu versorgenden Muskelgewebes sensitiv zu detektieren und ihn über die kontrollierte Erhöhung ihrer Leitfähigkeit effektiv zu decken (Doerschug et al., 2007).

Die Einschränkung der Perfusionsanpassung limitiert sowohl die funktionelle Durchblutungsreserve des untersuchten Gewebes als auch dessen bedarfsgerechte Sauerstoffversorgung und stellt ein Risiko für auf systemischer Ebene okkulte Minderperfusionen und Oxygenierungsstörungen dar (Kim et al., 2015). Da Beeinträchtigungen der Mikroperfusion und der Reperfluentsreserve im peripheren Gewebe hingegen frühzeitig detektierbar sind, wurde in der vorliegenden Studie die Unterarmmuskulatur neben ihrer guten intraoperativen Zugänglichkeit als Messort gewählt (Chappell et al., 2008b; Garcia et al., 2011; Scheeren et al., 2012). Orbegozo et al. (2018) zeigten in diesem Zusammenhang an einem Sepsis-Modell, dass Veränderungen mikrovaskulärer Reaktivitätsparameter im Muskelgewebe als frühes Warnsignal einer beeinträchtigten Gewebepfusion dienen und den Alterationen des MAP sowie globaler metabolischer Marker zeitlich vorausgehen. Die fehlende Korrelation zwischen den VOT-Parametern und dem MAP bzw. der Laktatkonzentration zu den korrespondierenden Zeitpunkten in der hiesigen Studie legt ebenfalls nahe, dass die mikrovaskulären Funktionsstörungen nicht zeitnah durch die globalen

Parameter reflektiert werden. Dies deutet auf potenzielle Einschränkungen der Effektivität einer Therapieausrichtung an rein makrohämodynamischen Zielparametern zur Sicherstellung einer suffizienten Gewebepfusion und -oxygenierung hin (Lima et al., 2011).

Feldheiser et al. (2016) fanden diesbezüglich neben der Verschlechterung mikrovaskulärer Reaktivitätsparameter einen kontinuierlichen Anstieg der  $S_{cv}O_2$  im Operationsverlauf. Zur Untersuchung eines Zusammenhangs zwischen dem lokalen Reperfusionverhalten und der überregionalen Sauerstoffausschöpfung wurden in der vorliegenden Studie die ermittelten VOT-Parameter mit der zugehörigen  $S_{cv}O_2$  korreliert. Die positive Korrelation zwischen einer geringeren Ausprägung der Reperusionsphase mit längerer ED sowie niedrigeren  $\Delta MAX$ -, HP- bzw. RQ-Werten und einer höheren  $S_{cv}O_2$  spricht für eine verminderte Sauerstoffausschöpfung bei beeinträchtigter Mikrogefäßreaktivität und konsekutiv verschlechterter Reperfusion. Initial erscheint dies kontraintuitiv, da bei einer reduzierten Mikroperfusion eine verstärkte Ausschöpfung des verfügbaren Sauerstoffs mit erniedrigter  $S_{cv}O_2$  zu erwarten wäre. Im Rahmen einer homogenen Verminderung des kapillären Blutflusses, bspw. bei Auftreten eines kardiogenen Schocks, ist dies zutreffend (Vincent und Taccone, 2016). Der Reaktivitätsverschlechterung liegt jedoch eine Störung der mikrovaskulären Durchblutungsregulation zugrunde, die mit einer Reduktion der funktionellen Kapillardichte einhergeht und die die Anpassung der Sauerstoffversorgung an den metabolischen Bedarf beeinträchtigt. Dies fördert eine heterogene, nicht bedarfsadaptierte Blutflussverteilung und begünstigt ein funktionelles *Shunting* beim Blut- bzw. Sauerstofftransport (Chawla et al., 2014; Gruartmoner et al., 2015; Ince, 2015; Kim et al., 2015). Aufgrund der mangelnden Anpassung mit teils luxuriöser und teils defizitärer Perfusion bis hin zur Umgehung der kapillären Austauschfläche ist dies mit einer insgesamt verminderten Sauerstoffextraktion assoziiert (Gruartmoner et al., 2015; Vallet, 1998). Die reduzierte funktionelle Kapillardichte und die heterogene Blutflussverteilung limitieren wiederum die Anzahl rekrutierbarer Kapillaren und damit das Ausmaß der reaktiven Hyperämie (Creteur et al., 2007). Dies liefert eine mögliche Erklärung für die höheren  $S_{cv}O_2$ -Werte bei Verschlechterung mikrovaskulärer Reperusionsparameter. Die tendenzielle Steigerung der statisch gemessenen  $StO_2$  (AS), die zu 70 % die venöse Sauerstoffsättigung reflektiert, spricht ebenso für einen Anstieg des venösen Sauerstoffgehaltes im Operationsverlauf. Ihre Veränderung ist jedoch gering, was am ehesten darauf zurückzuführen

ist, dass die statische  $StO_2$  den Sättigungsgrad des untersuchten Gewebes als Ganzes widerspiegelt und somit nicht zur Aufdeckung von Heterogenitäten geeignet ist (Mesquida et al., 2013). Dies betont den Stellenwert der dynamischen VOT-Parameter bei der Demaskierung mikrovaskulärer Regulationsstörungen (Doerschug et al., 2007; Domizi et al., 2019; Lipcsey et al., 2012).

Da die  $S_{cv}O_2$  die postkapilläre Sauerstoffsättigung der oberen Körperhälfte reflektiert, spricht ihre Erhöhung dafür, dass das Gleichgewicht zwischen Sauerstoffbedarf, -anlieferung und -extraktion beim Patientenkollektiv nicht nur lokal im untersuchten Gewebe, sondern überregional gestört ist. Hieraus resultiert ein erhöhtes Risiko für Minderoxygenierungen trotz scheinbar normwertiger  $S_{cv}O_2$  (Jacob et al., 2016; Kim et al., 2015). Balzer et al. (2015) beobachteten in diesem Zusammenhang eine Assoziation zwischen einer postoperativen  $S_{cv}O_2$  über 80 % und einer höheren Mortalität nach kardiochirurgischen Eingriffen. Aus höheren Inflammationsmarkern folgerten sie, dass der gestörten Sauerstoffextraktion ein postoperatives Sepsis-ähnliches Syndrom zugrunde liegt. Dies wird von der Beobachtung gestützt, dass auch im Rahmen eines inflammationsbedingten distributiven Schocks, bei dem analog der hiesigen Befunde eine CI-Steigerung und ein SVRI-Abfall auftreten, ein Sauerstoffextraktionsdefizit bei gestörter mikrovaskulärer Blutflussregulation beschrieben ist (Chawla et al., 2014; Gruartmoner et al., 2015; Ince, 2005; Skarda et al., 2007). Feldheiser et al. (2016) fanden parallel zur graduellen Verschlechterung mikrovaskulärer Reaktivitätsparameter, die zum Eingriffsende hin denen eines septischen Kollektivs ähnelten, ebenso Hinweise auf die Entwicklung einer systemischen Inflammationsreaktion bei zytoreduktiven Eingriffen, die auch am hiesigen Patientenkollektiv nachvollzogen werden konnte. Dies legt nahe, dass die intraoperativ erworbene Beeinträchtigung der Mikrogefäßreaktivität durch die chirurgisch induzierte Inflammation und entsprechende Mediatoren mitverursacht wird und gleichzeitig die Entwicklung eines Sauerstoffextraktionsdefizits mit konsekutiven Komplikationen begünstigt. Dieser Prozess setzt sich gemäß den Beobachtungen der hiesigen Studie sowie den Ergebnissen von Feldheiser et al. (2016) unter Anwendung der makrohämodynamisch orientierten GDT-Algorithmen fort. In Übereinstimmung konstatierten Domizi et al. (2019), dass eine posttraumatische Reduktion der mikrovaskulären Perfusion und Reaktivität für die Entwicklung einer Sauerstoffunterversorgung und Organdysfunktion prädisponiert und dass assoziierte Mikro-



zirkulationsstörungen durch eine makrohämodynamisch orientierte Volumengabe trotz Normalisierung globaler Parameter nicht effektiv behoben werden.

Der angewandte makrohämodynamisch gesteuerte Algorithmus mit einer sukzessiven Korrektur des Volumenstatus, der Inotropie und des Blutdruck wird im Rahmen einer GDT zwar generell empfohlen (Miller und Myles, 2019). Beim untersuchten Kollektiv wurden die auftretenden Störungen des Vasotonus sowie der Mikrohämodynamik durch die Steuerungsparameter SVV, CI und MAP jedoch nicht ausreichend erfasst und aufgrund ihrer Progredienz durch den GDT-Algorithmus nicht suffizient korrigiert. Dies trägt potenziell zur Entwicklung hämodynamischer Instabilitäten bei und könnte im Zuge des Kohärenzverlustes eine quantitativ und qualitativ inadäquate Volumengabe zur Korrektur der Zielparameter fördern, die nicht zur angestrebten Verbesserung der Blut- und Sauerstoffversorgung im Bereich der Mikrozirkulation führt (Ince, 2015) und die stattdessen adverse Effekte bei einem Patientenkollektiv begünstigt, das krankheits- und eingriffsbedingt ohnehin für Volumenüberladungen vulnerabel ist (Eng et al., 2017). Entsprechend ging eine höhere normalisierte Einfuhr mit einem längeren postoperativen Nachbeatmungs- und Intensivüberwachungsbedarf einher. Ebenso war bei Patientinnen, die intraoperativ eine größere absolute Einfuhr erhielten, perioperativ eine höhere maximale Laktatkonzentration messbar, die gemäß De Backer et al. (2009) mit der Schwere von videomikroskopisch beobachteten Mikrozirkulationsstörungen assoziiert ist. Dies spricht für das Auftreten intraoperativer Minderperfusionen und -oxygenierungen trotz bedarfsadaptiertem Management. Gleichzeitig zeigten Patientinnen, die zur makrohämodynamisch orientierten Volumenoptimierung eine höhere normalisierte Einfuhr benötigten, einen höheren maximalen Noradrenalinbedarf zum Erreichen des Ziel-MAP. Die stärkere Abhängigkeit von einer exogenen Katecholamingabe zur Aufrechterhaltung normwertiger Blutdrücke ist potenziell Ausdruck einer ausgeprägteren Störung der endogenen Tonusregulation. Im Kontext des progredienten SVRI-Abfalls spricht auch dies für das Auftreten einer inadäquaten Vasodilatation, die durch die makrohämodynamisch gesteuerte Katecholamingabe nur bedingt korrigiert wird und so die Aufrechterhaltung eines effektiven Blutvolumens trotz höherer Volumengabe erschwert. Dies entspricht Befunden von Byrne et al. (2018), die an einem Endotoxämiemodell zeigten, dass die Stabilisierung mittels Volumenadministration gegenüber einer reinen Vasopressorentherapie nicht zur Verbesserung mikrozirkulatori-

scher Funktionsmarker, jedoch zu einer stärkeren SVRI-Abnahme und einem höheren Vasopressorenbedarf führt. Den Autoren gemäß ist dies potenziell auf eine volumenassoziierte Schädigung der vaskulären Regulationsmechanismen mit konsekutiver Refraktärität gegenüber tonusmodulierenden Stimuli zurückzuführen. Insgesamt lässt sich ableiten, dass beim hiesigen Patientenkollektiv im Rahmen einer höheren Volumenzufuhr ausgeprägtere Störungen der Gefäßfunktion mit stärkeren Beeinträchtigungen der Gewebeoxygenierung vorlagen. Inwieweit die Alterationen eine Volumengabe gemäß dem Algorithmus triggern oder die erhöhte Volumenzufuhr ätiologisch am Auftreten dieser Störungen beteiligt ist, kann im Rahmen des klinischen Teils der Beobachtungsstudie nicht konstatiert werden. In Zusammenschau mit den Befunden von Byrne et al. (2018) legen die Ergebnisse jedoch nahe, dass die Patientinnen hinsichtlich der Vasotonus- und Mikrozirkulationsstörungen nicht von einer erhöhten Volumenadministration unter GDT profitieren und dass diese stattdessen mit adversen Effekten wie respiratorischen und mikrozirkulatorischen Beeinträchtigungen assoziiert ist.

Für die Diskrepanz zwischen den erfolgreich korrigierten Zielparametern und den beobachteten Alterationen könnten neben dem Verlust der hämodynamischen Kohärenz auch methodische Einschränkungen der gewählten Steuerungsparameter mitursächlich sein. So gibt die SVV als dynamischer Füllungsparameter zwar Aufschluss über eine potenzielle Volumenreagibilität, sie spiegelt jedoch nicht den tatsächlichen Volumenbedarf bzw. den Effekt der Volumengabe auf die Perfusion wider (Bennett et al., 2018; Navarro et al., 2015). Ebenso ist ein ausreichendes HZV Voraussetzung für den Erhalt des globalen Blutflusses, die Gewebesauerstoffversorgung ist jedoch stärker von der regionalen Mikroperfusion abhängig (De Backer et al., 2012), sodass auch ein normwertiger CI regionale Minderperfusionsen nicht ausschließt (Kim et al., 2015; Vincent et al., 2015). Des Weiteren gilt ein adäquater globaler Perfusionsdruck als treibende Kraft für den mikrovaskulären Blutfluss, aufgrund der arteriolen Tonusmodulation gehen MAP-Steigerungen jedoch nicht automatisch mit einer verbesserten Mikroperfusion einher (Lima et al., 2011; Vincent und Taccone, 2016). Auch aufgrund autonomer Kompensationsmechanismen, bspw. im Zuge einer Zentralisation bei Hypovolämie, sind diese Parameter nicht zur frühzeitigen Identifikation von Mikrozirkulationsstörungen oder als Warnzeichen einer drohenden kardiovaskulären Dekompensation geeignet (Garcia et al., 2011). Folglich können normwertige

ge Parameter der globale Hämodynamik unter GDT zwar als wichtige Voraussetzungen für die regelrechte Organperfusion betrachtet werden, sie geben jedoch keine Auskunft über die Adäquatheit des lokalen Sauerstoffangebotes in Relation zum dortigen metabolischen Bedarf und schließen das Auftreten regionaler Hypoperfusionen nicht aus (Grocott et al., 2005; Huber et al., 2019; Lima et al., 2011).

Demnach ist fraglich, inwieweit sich der Volumenbedarf zur makrohämodynamischen Stabilisierung – gemessen an den Zielparametern der GDT – mit dem tatsächlich zur Gewährleistung einer adäquaten Mikroperfusion benötigten Infusionsvolumen deckt. In der vorliegenden Studie konnte diesbezüglich zwar eine positive Korrelation zwischen einem höheren normalisierten Einfuhrvolumen und einem höheren RQ-Wert zum Eingriffsende festgestellt werden, die eine bessere Erhaltung des mikrovaskulären Reperfuptionsverhaltens im Rahmen einer höheren Einfuhr unter GDT suggeriert. Dies wird jedoch durch den gleichartigen statistischen Zusammenhang für den bereits zu Operationsbeginn vorliegenden RQ-Ausgangswert in Frage gestellt. Um mögliche Auswirkungen der Volumengabe auf die intraoperative Entwicklung des Reperfuptionsverhaltens zu evaluieren, wurde daher zusätzlich die intraindividuelle Veränderung des RQ im Operationsverlauf – als Relation zwischen dem RQ-Wert zum Operationsende und seinem präoperativen Ausgangswert – in Abhängigkeit von der normalisierten Einfuhr unter GDT untersucht. Da hier kein statistisch signifikanter Zusammenhang nachweisbar war, liefern die Daten keinen Anhalt für eine positive Beeinflussung des mikrovaskulären Funktionszustandes durch die makrohämodynamisch orientierte Volumentitration. In diesem Fall wäre eine bessere Erhaltung der reaktiven Reperfusion durch die bedarfsadaptierte Volumenzufuhr zu erwarten gewesen. Tatsächlich wiesen Patientinnen, die intraoperativ im Rahmen der GDT eine höhere Einfuhr erhielten, tendenziell eine stärkere Verschlechterung der Reperfusion im Operationsverlauf auf. Dies könnte in Übereinstimmung mit Byrne et al. (2018) auf eine negative Beeinflussung der Mikrogefäßfunktion durch die Volumeninfusion hindeuten, wenn zur Normalisierung makrohämodynamischer Zielparameter hohe Infusionsvolumina benötigt werden. Xu et al. (2013) konstatierten in diesem Zusammenhang am Modell des hämorrhagischen Schocks, dass die Ausrichtung der Volumentitration an Surrogatparametern der Gewebepерfusion zu einer signifikanten Reduktion des benötigten Volumens gegenüber einer MAP-orientierten Volumengabe führt und dennoch zur Normalisierung

kardialer und mikrovaskulärer Funktionsparameter beiträgt. Auch Futier et al. (2011) beobachteten bei tumorchirurgischen Patienten, dass sich die im Rahmen einer Hypovolämie reduzierte  $\text{StO}_2$ -Erholung nach Verabreichung eines definierten Volumenbolus bereits dann signifikant verbesserte, wenn die Volumentitration gemessen an systemischen Parametern ineffektiv zur Wiederherstellung eines effektiven intravasalen Volumens erschien. Gleichzeitig zeigte sich bei Bolusinfusionen, die zu einer scheinbaren Optimierung makrohämodynamischer Parameter führten, keinerlei Verbesserung bzw. teils eine weitere Verschlechterungen der  $\text{StO}_2$ -Erholung. Dies weist ebenfalls auf die Möglichkeit einer Dissoziation zwischen dem Zustand der Makro- und der Mikrozirkulation im Rahmen der Volumenzufuhr sowie auf das Risiko einer mangelnden Korrektur der Mikroperfusion und -oxygenierung bei rein makrohämodynamisch ausgerichteten Therapiemaßnahmen hin. Im Kontext der bisherigen Erkenntnisse sprechen diese Beobachtungen für eine potenzielle Diskrepanz zwischen dem Volumenbedarf unter Ausrichtung der Volumentitration an makrohämodynamischen Bedarfparametern und dem Volumenbedarf zur Aufrechterhaltung der mikrovaskulären Transport- und Austauschfunktion. Letztere werden zusätzlich durch die übermäßig erhöhte Volumeninfusion negativ beeinflusst (Ince, 2015).

Bei der Interpretation der Überwachungsparameter des erweiterten hämodynamischen Monitorings und des dynamischen  $\text{StO}_2$ -Monitorings ist zu beachten, dass die Werte auf validierten und routinemäßig angewandten Berechnungsalgorithmen basieren, jedoch keine unmittelbaren Messungen darstellen. So messen die Parameter des dynamischen  $\text{StO}_2$ -Monitorings den postischämischen mikrovaskulären Blutfluss nicht direkt, sie erfassen hingegen den physiologischen Effekt der reaktiven Perfusionssteigerung – die Reoxygenierung des Gewebes – und dienen somit als Surrogatparameter der Mikrogefäßreaktivität, einer essenziellen vaskulären Funktionskomponente (Doerschug et al., 2007). Statt der häufig berechneten  $\text{StO}_2$ -Erholungsrate (als Steigung) wurde in der hiesigen Studie die Erholungsdauer zur Beurteilung herangezogen, da diese genauer bestimmt werden kann (Gómez et al., 2008) und als robusteres und repräsentativeres Maß für die Reperfusion gilt (Bezemer et al., 2009). Des Weiteren ist bei der Interpretation der Ergebnisse die geringe Stichprobengröße und der teils moderate Korrelationscharakter zu berücksichtigen, sodass auf Grundlage der Beobachtungen in zukünftigen Studien geprüft werden sollte, ob die Zusammenhänge an einem größeren Kollektiv reproduzierbar sind.

#### 4.1.2 Evaluation perioperativer Veränderungen auf serologischer Ebene

Die mikrovaskulären Funktionsstörungen und die Flüssigkeitsretentionen, die beim untersuchten Patientenkollektiv beobachtet wurden, stehen potenziell in Zusammenhang mit der hämodynamischen Stabilität während des Eingriffs und mit der Volumengabe gemäß dem GDT-Algorithmus. Die zugrunde liegenden pathogenetischen Mechanismen werden dabei möglicherweise durch die perioperative Serumaktivität vasoaktiver Mediatoren induziert bzw. durch die Kinetik vaskulärer Markerproteine angezeigt. Aufgrund dessen sollte in der vorliegenden Arbeit untersucht werden, inwiefern sich das Serumprofil relevanter Marker und Mediatoren der vaskulären Funktion und Integrität im Kontext der intraoperativen Volumenzufuhr verändert und ob hierbei eine Assoziation zum Auftreten einer mikrovaskulären Dysfunktion bzw. Barrierestörung besteht. Die intraoperativen Probenentnahmen erfolgten entsprechend nicht nach definierten Zeitspannen, sondern bei Erreichen definierter Einfuhrvolumina. Um dynamische Hoch- und Herunterregulationen der Serumproteine trotz eventueller Proteinverluste oder Verdünnungseffekte durch die Volumengabe zu erfassen, wurden zusätzlich zu den Absolutkonzentrationen die jeweiligen Proteinkonzentrationen in Relation zur Gesamtproteinkonzentration der Probe ermittelt.

Die Gesamtproteinkonzentration im Serum, deren größte Fraktion das kolloidosmotisch wirksame Albumin stellt, lag präoperativ mit durchschnittlich 66 mg/ml im unteren Normbereich. Intraoperativ wurde hingegen eine signifikante Abnahme auf durchschnittlich 67 % nach fünf Litern und nahezu eine Halbierung des Ausgangswertes nach zehn Litern Volumenzufuhr beobachtet. Die perioperative Entwicklung einer Hypoproteinämie ist bei ausgedehnten abdominellen Operationen beschrieben und wird u. a. auf eine Verdünnung durch die Volumengabe zurückgeführt (Bell et al., 2012; Holte et al., 2002; Malhotra und Axisa, 2009; Norberg et al., 2016; Raspe et al., 2017; Schmidt et al., 2008). Der progressive Abfall mit steigendem Infusionsvolumen spricht ebenfalls für eine intraoperative Hämodilution als ätiologisch beteiligten Faktor. Die interindividuelle Variabilität im Verlauf der Gesamtproteinkonzentration nach gleicher Einfuhr von fünf Litern legt jedoch das Vorhandensein weiterer, individueller Faktoren nahe, die Einfluss auf die Relation zwischen Blutvolumen und Proteinanteil nehmen (Gehlen et al., 2020). Variable Flüssigkeits- bzw. Proteinverluste sind dabei auf Blutungen, Gewebeschädigungen mit Exsudation proteinreicher Flüssigkeit und Extravasationen im Rahmen einer kapillären Hyperpermeabilität

zurückzuführen (Bell et al., 2012; Bleiler et al., 2018; Gehlen et al., 2020; Holte et al., 2002; Norberg et al., 2016; Rehm et al., 1998). Darüber hinaus trägt die intraoperative Drainage größerer Aszitesmengen zur Störung der perioperativen Homöostase des Proteinhaushaltes bei (Bleiler et al., 2018; Vorgias et al., 2007). Eine resultierende Hypoproteinämie perpetuiert ihrerseits durch die Reduktion des intravasalen kolloidosmotischen Drucks und die assoziierte Schwächung der Glykokalyxbarriere einen erhöhten Nettoausstrom von Flüssigkeit bzw. Proteinen in das Interstitium und begünstigt Volumenretentionen (Cotton et al., 2006; Duan et al., 2017; Gehlen et al., 2020; Holte et al., 2002; Malhotra und Axisa, 2009; Pillinger und Kam, 2017; Xu et al., 2013). Malhotra und Axisa (2009) zeigten diesbezüglich, dass geringe Albuminkonzentrationen einen Risikofaktor für Volumenüberladungen darstellen, wenn die Volumengabe zur Korrektur einer vasodilatativ bedingten relativen Hypovolämie eingesetzt wird. Beim untersuchten Patientenkollektiv legt die Korrelation zwischen einer niedrigeren Gesamtproteinkonzentration nach fünf Litern Volumenzufuhr und einer insgesamt höheren normalisierten Einfuhr unter GDT ebenfalls nahe, dass geringere Proteinkonzentrationen mit einem gesteigerten Volumenbedarf zur weiteren hämodynamischen Stabilisierung einhergehen. Dies ist möglicherweise auf eine wechselseitige Beeinflussung zwischen einem verringerten kolloidosmotischen Druck, einer kapillären Hyperpermeabilität und einer hämodynamischen Instabilität bei absoluter bzw. relativer Hypovolämie zurückzuführen. Eine verstärkte Extravasation erschwert dabei die Aufrechterhaltung eines effektiven Blutvolumens und erfordert prinzipiell höhere Infusionsvolumina zur hämodynamischen Stabilisierung, die ihrerseits Flüssigkeits- und Proteinverschiebungen durch Schädigungen der Glykokalyx forcieren können (Chappell et al., 2014; Duan et al., 2017; Malhotra und Axisa, 2009; Passmore et al., 2018; Pillinger und Kam, 2017). Gleichzeitig wirken sich die Alterationen der Glykokalyx und des Scherstress am Endothel auf die Gefäßtonusregulation und die NO-Bioverfügbarkeit aus (Pillinger und Kam, 2017), deren Störungen ebenfalls eine hämodynamische Instabilität mit konsekutivem Volumenbedarf begünstigen. Eine erhöhte Suszeptibilität für intraoperative Volumen- und Proteinverluste und ihre Folgen ergibt sich beim untersuchten Kollektiv möglicherweise auch aus einer tumorbedingten Alteration der Endothelpermeabilität (Cedervall et al., 2015; Gehlen et al., 2020; Penet et al., 2018). Zusammengenommen könnten diese Mechanismen eine Volumenüberladung im Sinne eines *Circulus vitiosus* aggravieren. Die Abnahme der Gesamtproteinkonzentration steht dabei ebenso wie die

Permeabilitäts- und Tonusdysregulation potenziell in Zusammenhang mit dem Auftreten einer systemischen Inflammationsreaktion während des Eingriffs (Gehlen et al., 2020; Klaschik et al., 2019; Malhotra und Axisa, 2009; Norberg et al., 2016; Raspe et al., 2017).

Die perioperative Entwicklung generalisierter inflammatorischer Reaktionen ist bei ausgedehnten abdominellen und zytoreduktiven Eingriffen vielfach beschrieben (Alazawi et al., 2016; Barbić et al., 2013; Desborough, 2000; Feldheiser et al., 2016; Rettig et al., 2016; Shakespeare et al., 1989) und konnte auf Grundlage der Serumkinetik der proinflammatorischen Zytokine IL-6, IL-8 und CCL2 auch am untersuchten Patientenkollektiv nachvollzogen werden (Gehlen et al., 2020; Klaschik et al., 2019). Im intra- und frühen postoperativen Verlauf waren deutliche Steigerungen der absoluten sowie der auf die Gesamtproteinkonzentration normalisierten Konzentrationen zu beobachten, die eine intraoperative Hochregulation der genannten Entzündungsmediatoren reflektieren. Dies ist am ehesten auf die Induktion einer Akute-Phase-Antwort zurückzuführen, die u. a. mit der Art und dem Ausmaß der Gewebeschädigung assoziiert ist (Baigrie et al., 1992; Cruickshank et al., 1990; Desborough, 2000; Holte et al., 2002). Cruickshank et al. (1990) zeigten in diesem Zusammenhang, dass die Konzentrationssteigerung von IL-6, welches von aktivierten Immun- und Endothelzellen freigesetzt wird und in die Induktion der Akute-Phase-Antwort einbezogen ist, vom chirurgischen Trauma abhängt und positiv mit der Operationsdauer korreliert. Beide Faktoren sind bei zytoreduktiven abdominellen Eingriffen mitunter ausgeprägt (Desale et al., 2017). Darüber hinaus tragen intraoperative metabolische oder ischämische Gewebe- und Zellschädigungen zu einem frühen IL-6-Anstieg bei (Baigrie et al., 1992). Als Marker einer vaskulären Inflammation ist IL-6 mit dem Auftreten einer endothelialen Dysfunktion und einer Beeinträchtigung der mikrovaskulären Reaktivität assoziiert (Hu et al., 2013). Erzen et al. (2007) zeigten diesbezüglich, dass erhöhte IL-6-Serumkonzentrationen mit einer verminderten endothelabhängigen Vasodilatation im Rahmen eines VOT einhergehen. Übereinstimmend wurde beim untersuchten Kollektiv sowie durch Feldheiser et al. (2016) parallel zum Anstieg der IL-6-Serumkonzentration eine progrediente Verschlechterung mikrovaskulärer Reaktivitätsparameter beobachtet. Die Störung der Tonusregulation ist u. a. auf eine inflammationsbedingte Einschränkung der endothelialen Sensor-Effektor-Funktion (Creteur et al., 2007) und eine konsekutive Reduktion der vaskulären Bioverfügbarkeit von NO zurückzuführen (Erzen et al., 2007; Hu et al., 2013;

Riedel und Schier, 2010). Gleichzeitig fördert die resultierende Beeinträchtigung der bedarfsadaptierten Durchblutungsregulation das Auftreten von Perfusionsstörungen (Doerschug et al., 2007; Pober und Sessa, 2015), die ihrerseits die Entzündungsreaktion und die Expression proinflammatorischer Mediatoren verstärken (Domizi et al., 2019; Powers et al., 2005). Die Inflammationsprozesse tragen wiederum zu einer Disruption der Endothelintegrität bei (Duan et al., 2017). So vermittelt IL-8 durch Aktivierung und Chemotaxis von Leukozyten eine strukturelle Schädigung des Endothel, die zu einer erhöhten mikrovaskulären Leckage führt (Carvalho et al., 1997). Zusätzlich ist IL-8 an der Herunterregulation von endothelialen Barrierekontakten beteiligt, die eine vermehrte parazelluläre Flüssigkeitspassage erlaubt (Yu et al., 2013). Funktionsstörungen dieser Barrierekontakte sind ebenfalls in Zusammenhang mit einer erhöhten IL-6- und CCL2-Expression beschrieben (Duan et al., 2017; Lee et al., 2006). IL-6 vermittelt darüber hinaus durch Phosphorylierung und Endozytose endothelialer Adhäsionskontakte die Bildung interzellulärer Lücken im Endothel (Krüttgen und Rose-John, 2012). Im Zusammenspiel führen diese Alterationen zu einer Erhöhung der Endothelpermeabilität, die aufgrund der Nettoextravasation von Flüssigkeit zu einer Gewebeödematisierung und zur Entstehung einer Hypovolämie beiträgt (Clajus et al., 2012). Persistiert die Hyperpermeabilität im Rahmen einer dysregulierten Inflammationsreaktion, fördert dies prinzipiell einen erhöhten Volumenbedarf zur Kompensation anhaltender intravasaler Flüssigkeitsverluste, der seinerseits eine Volumenüberladung und Ödematisierung perpetuiert (Cotton et al., 2006). Die Ausbildung interstitieller Ödeme beeinträchtigt ebenso wie die mikrovaskuläre Reaktivitätsstörung eine adäquate Blut- und Sauerstoffversorgung des betreffenden Gewebes und verstärkt so potenziell die Inflammation und die Endothelschädigung (De Backer et al., 2014; Duan et al., 2017; Ince, 2005; Kim et al., 2015).

Gleichzeitig ist eine vermehrte Volumeninfusion selbst mit erhöhten Konzentrationen proinflammatorischer Zytokine assoziiert und trägt ihrerseits zum Auftreten bzw. zur Verstärkung einer Inflammationsreaktion und Gewebeschädigung bei (Cotton et al., 2006; Kulemann et al., 2013; Lee et al., 2017; Passmore et al., 2018). Kulemann et al. (2013) zeigten in diesem Zusammenhang am Tiermodell, dass eine intraoperative Volumenüberladung mit *Jonosteri*® zu einer stärkeren inflammatorischen Reaktion im Bereich von Anastomosen führt und die Wundheilung beeinträchtigt. Petroni et al. (2015) konstatierten



darüber hinaus, dass die Gabe von Kristalloiden nach Etablierung einer systemischen Inflammation potenziell eine verstärkte Zytokinfreisetzung hervorruft und pulmonale Inflammationsprozesse und Gewebeschädigungen aggraviert. An einem murinen Sepsis-Modell zur Untersuchung isolierter Effekte der Volumengabe beobachteten Lee et al. (2017) ebenfalls eine erhöhte Zytokinfreisetzung nach Volumenzufuhr. Tiere, die nach Sepsisinduktion einen Kristalloidbolus erhielten, wiesen dabei mit steigendem Infusionsvolumen einen stärkeren Anstieg der IL-6-Konzentrationen sowie eine frühere Dekompensation und Mortalität gegenüber Tieren ohne Volumeninfusion auf. In Übereinstimmung fanden Passmore et al. (2018) neben einer Ödematisierung des Lungengewebes eine höhere pulmonale Expression von IL-6 und IL-8 bei Tieren, denen im Rahmen einer Endotoxämie gegenüber einer reinen Vasopressorentherapie zusätzlich Kristalloidboli verabreicht wurden. In der vorliegenden Studie zeigten Patientinnen, die intraoperativ eine höhere normalisierte Einfuhr zur hämodynamischen Stabilisierung erhielten, am Folgetag der Operation höhere IL-6- und IL-8-Serumkonzentrationen. Dies deutet auf eine ausgeprägtere Inflammationsreaktion hin. Im Kontext der bisherigen Erkenntnisse ist dieser Zusammenhang am ehesten auf die wechselseitige Beeinflussung zwischen einer eingriffsbedingten systemischen bzw. vaskulären Inflammation, die durch Alterationen der Gefäßfunktion und -integrität einen vermehrten Volumenbedarf zur hämodynamischen Stabilisierung fördert, sowie einer Verstärkung dieser Inflammationsreaktion durch die Volumeninfusion selbst zurückzuführen (Chappell et al., 2008b). Sowohl die IL-6-Konzentration (Baigrie et al., 1992) als auch das Ausmaß der Volumengabe (Eng et al., 2017) sind hierbei mit dem Auftreten postoperativer Komplikationen assoziiert.

Die intraoperative Induktion einer inflammatorischen Endothelaktivierung sowie einer Endothel- bzw. Glykokalyxschädigung wird beim untersuchten Patientenkollektiv durch die Serumkinetik zirkulierender endothelialer Glykokalyxkomponenten und Hämostaseregulatoren widergespiegelt (Cao et al., 2019; Cummings et al., 1997; Paulus et al., 2011; Pillinger und Kam, 2017). Im Zuge der endothelialen Antwort auf eine Inflammation oder Zellschädigung exprimieren aktivierte Endothelzellen auf ihre Zellmembran vermehrt Adhäsionsmoleküle wie E- und P-Selektin, ICAM-1 sowie PECAM-1, die die Rekrutierung, Adhäsion und Diapedese von Leukozyten vermitteln (Cedervall et al., 2015; Cummings et al., 1997; Paulus et al., 2011; Pober und Sessa, 2015). Insbesondere die Selektine und

ICAM-1 werden unter dem Einfluss proinflammatorischer Mediatoren von der Endotheloberfläche abgespalten und sind in der Zirkulation als endotheliale Marker nachweisbar (Cao et al., 2019; Cummings et al., 1997; Paulus et al., 2011). Die Freisetzung von ICAM-1 korreliert dabei positiv mit einer verstärkten Degradation der Glykokalyx (Cao et al., 2019). Erhöhte Konzentrationen der zirkulierenden Adhäsionsmoleküle sind bspw. bei Sepsis oder akuten Lungenendothelschädigungen beschrieben (Paulus et al., 2011). Während in der vorliegenden Studie die absoluten Konzentrationen der im Serum gelösten Formen von E- und P-Selektin, ICAM-1 sowie PECAM-1 intraoperativ am ehesten verdünnungsbedingt mit zunehmender Flüssigkeitsgabe vermindert waren und nach Beendigung der GDT-gesteuerten Flüssigkeitszufuhr wieder das Ausgangsniveau erreichten, zeigte sich intra- und postoperativ ein teils signifikanter Anstieg der normalisierten Konzentrationen. Das vermehrte relative Auftreten der zirkulierenden Varianten im Serum ist hier potenziell auf eine gesteigerte Expression bzw. ein verstärktes *Shedding* dieser Endothelkomponenten zurückzuführen und kann als Ausdruck einer Endothel- und Glykokalyxschädigung sowie einer endothelialen Reaktion auf die inflammatorische Stimulation und das chirurgische Trauma interpretiert werden (Cao et al., 2019; Paulus et al., 2011). Cummings et al. (1997) fanden höhere sE-Selektin-Konzentrationen bei Patienten, die im Rahmen einer systemischen Inflammation Zeichen einer hämodynamischen Dysfunktion und Organhypoperfusion aufwiesen. Entsprechend steht die Kinetik der zirkulierenden Adhäsionsmoleküle beim untersuchten Patientenkollektiv potenziell in Zusammenhang mit den beobachteten Störungen der Makro- und Mikrohämodynamik.

Darüber hinaus ist auch die Volumeninfusion mit einer Schädigung des Endothels und einem vermehrten *Shedding* von Glykokalyxkomponenten wie Adhäsionsproteinen und dem Proteoglycan Syndecan-1 assoziiert (Byrne et al., 2018; Cao et al., 2019; Chappell et al., 2008a; Hippensteel et al., 2019; Passmore et al., 2018; Pillinger und Kam, 2017; Uchimido et al., 2019). Eine erhöhte Freisetzung von Syndecan-1, welches als transmembranäres Bindeprotein für Glykosaminoglykane einen Kernbestandteil der endothelialen Glykokalyx bildet, reflektiert dabei das Auftreten einer tiefergreifenden Glykokalyxdegradation (Johansson et al., 2011). Seine verstärkte Abspaltung von der Endotheloberfläche ist bspw. bei transientser Hypervolämie unter dem Einfluss des Atrialen Natriuretischen Peptids beschrieben (Byrne et al., 2018; Cao et al., 2019; Chappell et al., 2014;

Pillinger und Kam, 2017). Dies ist möglicherweise für den beobachteten Anstieg der absoluten und normalisierten sSyndecan-1-Konzentration mit zunehmender Flüssigkeitszufuhr mitursächlich. Die Konzentration blieb beim untersuchten Patientenkollektiv auch früh postoperativ als Marker eines bestehenden Glykokalyxschadens und einer Endothelaktivierung (Cao et al., 2019; Naumann et al., 2018) signifikant erhöht und ist gemäß Dekker et al. (2019b) mit der Entwicklung von Mikroperfusions- und Mikrogefäßfunktionsstörungen assoziiert. Neben der Glykokalyxdegradation gibt das Serumprofil Anhalt für die intraoperative Induktion einer direkten Schädigung von Endothelzellen (Klaschik et al., 2019). So spricht der progrediente Anstieg der normalisierten Serumkonzentration des antikoagulatorischen Thrombomodulins für eine vermehrte Abspaltung des Transmembranproteins von geschädigten Endothelzellen und weist auf eine Reduktion des antithrombotischen Endothelschutzes hin (Naumann et al., 2018). Ebenso spiegelt der kontinuierliche Anstieg der normalisierten Konzentration von vWF das Auftreten einer inflammatorischen Endothelaktivierung sowie einer Störung der Endothelzellintegrität und -funktion wider (Felmeden et al., 2003; Paulus et al., 2011). Felmeden et al. (2003) konnten diesbezüglich für erhöhte vWF-Serumkonzentrationen bei hypertensiven Patienten eine Assoziation zu einer verringerten reaktiven Vasodilatation nachweisen.

Beim hiesigen Patientenkollektiv wird eine Disruption des Endothels und der Glykokalyx am ehesten durch synergistische Effekte der chirurgischen Gewebetraumatisierung, der vaskulären Inflammationsreaktion sowie der Volumengabe hervorgerufen (Chappell et al., 2008b; Hippensteel et al., 2019; Pillinger und Kam, 2017). Da die Endothel- bzw. Glykokalyxdegradation zu Störungen der endothelialen Mechanotransduktion führt und negativ mit der eNOS-Aktivität korreliert (Cao et al., 2019; Pillinger und Kam, 2017), begünstigt sie das Auftreten der Endotheldysfunktion und ist potenziell an den beobachteten Störungen der Mikrogefäßreaktivität beteiligt (Byrne et al., 2018; Lukasz et al., 2017). Darüber hinaus beeinträchtigt sie die mikrozirkuläre Blut- und Sauerstoffversorgung und perpetuiert die Inflammation sowie die Entwicklung einer vaskulären Hyperpermeabilität mit konsekutiven Volumenverschiebungen (Cao et al., 2019; Dekker et al., 2019b; Naumann et al., 2016; Pillinger und Kam, 2017; Uchimido et al., 2019). Dies kann die Effektivität der Volumengabe zur hämodynamischen Stabilisierung einschränken (Semler und Rice, 2016) und trotz GDT einen erhöhten Volumenbedarf fördern, der zu einer iatrogenen

Endothel- und Glykokalyxschädigung sowie zu Flüssigkeitsretentionen und Folgekomplikationen beiträgt (Chappell et al., 2014; Hippensteel et al., 2019; Pillinger und Kam, 2017).

Der vaskuläre Wachstumsfaktor ANG-2, dessen Serumkonzentration im perioperativen Verlauf sowohl absolut gesehen als auch normalisiert anstieg, ist ebenfalls an der Vermittlung einer Glykokalyxdegradation und Endotheldestabilisierung sowie deren Folgen beteiligt (Lukasz et al., 2017; Parikh et al., 2006; Parke et al., 2018). Sein intraoperativer Anstieg ist dabei zum einen auf eine vermehrte Freisetzung durch die chirurgische Gewebetraumatisierung zurückzuführen (Hilbert et al., 2016; Klaschik et al., 2019), da ANG-2 im adulten Organismus v. a. im Endothel des Wund- und Tumorgewebes sowie der Ovarien und des Uterus exprimiert wird (Maisonpierre et al., 1997). Zusätzlich stimuliert IL-6 im Zuge der eingriffsbedingten inflammatorischen Endothelaktivierung eine verstärkte ANG-2-Freisetzung aus intakten Endothelzellen (Gehlen et al., 2020; Kayakabe et al., 2012; Klaschik et al., 2019). Zum anderen ist eine zügige bzw. hochvolumige Infusion von Kristalloiden mit höheren systemischen ANG-2-Konzentrationen assoziiert (Bihari et al., 2015; Parke et al., 2018). Parallel zum ANG-2-Anstieg war beim untersuchten Patientenkollektiv ein Abfall der absoluten und normalisierten Konzentration des löslichen Rezeptors TIE-2 (sTIE-2) zu beobachten, der intraoperativ u. a. durch eine zunehmende Hämodilution sowie permeabilitätsbedingte Proteinverluste erklärbar ist und prinzipiell zu einer geringeren ANG-2-Sequestration führt (Roviezzo et al., 2005; Shantha Kumara et al., 2010b). Darüber hinaus supprimiert ANG-2 im Mausmodell die Expression von TIE-2 (Chen et al., 2012), wodurch im späteren Verlauf potenziell weniger sTIE-2 im Rahmen eines *Sheddings* von der Endotheloberfläche in die Blutzirkulation freigesetzt werden kann (Findley et al., 2007; Reusch et al., 2001). Eine ähnliche Kinetik für ANG-2 und sTIE-2 konnte durch Shantha Kumara et al. (2010b) bei Tumorpatienten nach kolorektalen Resektionen nachgewiesen werden. Insgesamt verschiebt dies das ANG-2/sTIE-2-Verhältnis im perioperativen Verlauf zugunsten von ANG-2, wodurch prinzipiell mehr freies ANG-2 für eine kompetitive Verdrängung des vasoprotektiven ANG-1 am endothelständigen Rezeptor TIE-2 zur Verfügung steht. Am aktivierten Endothel, dessen Inflammationsreaktion durch ANG-2 reguliert wird, scheint dies auch durch den beobachteten Anstieg der normalisierten ANG-1-Konzentration sowie die geringere Sequestrationswahrscheinlichkeit aufgrund

des erhöhten ANG-1/sTIE-2-Verhältnisses (Findley et al., 2007) nicht gänzlich kompensierbar (Fiedler und Augustin, 2006; Parikh, 2017). Dies ist womöglich auch darauf zurückzuführen, dass die absolute ANG-1-Konzentration im Gegensatz zu ANG-2 im perioperativen Verlauf keinerlei signifikante Änderung zeigte. Entsprechend resultierte ein zunehmend zugunsten von ANG-2 verschobenes Verhältnis zu seinem Antagonisten ANG-1, das eine Steigerung der ANG-2-Aktivität im perioperativen Verlauf nahelegt.

Die Serumalterationen reflektieren somit eine Dysbalance im ANG/TIE-2-System, die für die intraoperative Induktion eines ANG-2-vermittelten vaskulären Phänotyps beim untersuchten Patientenkollektiv spricht. Dieser ist mit einer Disruption der Endothelbarriere sowie einer Dysfunktion der endothelialen Permeabilitäts- und Tonusregulation assoziiert (Gehlen et al., 2020; Huang et al., 2002; Kayakabe et al., 2012; Klaschik et al., 2019; Lukasz et al., 2017; Parikh, 2017; Parikh et al., 2006; Roviezzo et al., 2005). Das Auftreten dieser Dysbalance ist im Kontext systemischer, teils chirurgisch induzierter Inflammationsreaktionen beschrieben und trägt u. a. durch die Induktion einer vaskulären Leckage zur Entwicklung von Perfusions- und Oxygenierungsstörungen sowie einer hämodynamischen Instabilität bei (Clajus et al., 2012; Dekker et al., 2019a; Gehlen et al., 2020; Hilbert et al., 2016; Klaschik et al., 2019; Lukasz et al., 2017; Parikh et al., 2006; van der Heijden et al., 2009). Hilbert et al. (2016) zeigten diesbezüglich bei kardiochirurgischen Patienten eine Korrelation zwischen einer zugunsten von ANG-2 verschobenen ANG-1/ANG-2-Ratio und Surrogatparametern einer gestörten Endothelbarriere bzw. Mikrozirkulation. Ein stärkerer Anstieg der ANG-2/ANG-1-Ratio war dabei mit einer ausgeprägteren Positivbilanzierung und höheren Serumlaktatkonzentration assoziiert und induzierte gleichzeitig nach Sereninkubation einen Permeabilitätsanstieg in der Endothelzellkultur. Übereinstimmende Befunde von Parikh et al. (2006), Clajus et al. (2012) und Dekker et al. (2019a) legen hierfür eine Vermittlung durch ANG-2 nahe, die durch eine TIE-2-Stimulation mittels ANG-1 reversibel ist. Bei septischen Patienten waren höhere ANG-2-Plasmakonzentrationen ebenfalls mit ausgeprägteren Volumenretentionen assoziiert, was u. a. auf die Potenzierung einer Extravasation durch ANG-2 und eine konsekutive Erhöhung des Volumenbedarfs zurückgeführt wird (Fisher et al., 2016). Dass die Stimulation der TIE-2-Signaltransduktion mittels eines ANG-1-Mimetikums im Schockmodell sowohl die vaskuläre Leckage und die assoziierten Mikroperfusionsstörungen als auch die zur Stabilisierung be-

nötigte Volumensubstitution reduziert, unterstreicht die Bedeutung des ANG/TIE-Systems für den Volumenumsatz (Trieu et al., 2018). Hieraus lässt sich ableiten, dass die ANG-Dysbalance den Volumenbedarf zur hämodynamischen Stabilisierung gemäß dem GDT-Algorithmus beim untersuchten Patientenkollektiv potenziell synergistisch mit den weiteren Serumalterationen verstärkt (Gehlen et al., 2020; Klaschik et al., 2019). Hierfür spricht auch, dass Patientinnen, deren Serumprofil eine erhöhte ANG-2-Aktivität widerspiegelt, eine höhere normalisierte Einfuhr zur Aufrechterhaltung der makrohämodynamischen Zielparameter benötigten. Sowohl für eine höhere absolute ANG-2-Konzentration als auch für die zugunsten von ANG-2 verschobenen Verhältnisse zu seinem Antagonisten ANG-1 bzw. seinem Sequestrationsrezeptor sTIE-2 bestand dabei eine Korrelation zu einem höheren intraoperativen Volumenbedarf. Ebenso war eine verminderte Serumkonzentration von ANG-1 bzw. sTIE-2 am Folgetag der Operation mit einer höheren normalisierten Einfuhr während des Eingriffs korreliert. Dass diese statistischen Zusammenhänge noch am Folgetag beobachtet wurden, spricht gegen ausschließlich dilutionsbedingte Verminderungen und legt eine ätiologische Verbindung zum Volumenbedarf nahe. Diese beruht potenziell auf dem Überwiegen der permeabilitätssteigernden und tonusdysregulierenden Effekte von ANG-2 gegenüber der vasoprotektiven Signalwirkung von ANG-1 an TIE-2.

Die ANG/TIE-2-Dysbalance begünstigt jedoch nicht nur durch die assoziierte Endotheldisruption und -dysfunktion einseitig einen erhöhten Volumenbedarf, eine erhöhte intravenöse Volumenzufuhr perpetuiert selbst die Dysbalance zugunsten von ANG-2. Bihari et al. (2015) beobachteten diesbezüglich nach zügiger Infusion einer 0,9 %-igen Kochsalzlösung bei gesunden Probanden einen Anstieg der ANG-2-Konzentration und einen Abfall des ANG-1/ANG-2-Verhältnisses, die von einer interstitiellen Ödematisierung begleitet wurden. Gemäß Parke et al. (2018) zeigten auch kardiochirurgische Patienten, die perioperativ ein höheres Einfuhrvolumen erhalten hatten, höhere ANG-2-Plasmakonzentrationen sowie eine geringere ANG-1/ANG-2-Ratio und benötigten eine längere Beatmungs- und Intensivüberwachungsdauer als Patienten mit geringer Einfuhr. Beide Autoren führen dabei die ANG-2-Erhöhung u. a. auf eine gesteigerte Exozytose im Zuge der Volumeninfusion zurück, die möglicherweise durch die Modulation des endothelialen Scherstress

sowie proinflammatorische Effekte bedingt ist. Durch Goettsch et al. (2008) ist dabei sowohl für die Proteinexpression als auch für die Freisetzung von ANG-2 *in vitro* eine schersstressabhängige Regulation beschrieben. Calfee et al. (2012) konstatierten diesbezüglich, dass ein konservatives Volumenmanagement bei Patienten mit akuter infektiöser Lungenschädigung gegenüber einer liberalen Strategie zur Reduktion der ANG-2-Plasmakonzentration führt, die potenziell durch eine Verringerung der volumenassoziierten Endothelschädigung und der endothelialen Inflammation hervorgerufen wird.

ANG-2 fördert darüber hinaus selbst permeabilitätssteigernde Effekte der VEGF-Wachstumsfaktoren am endothelialen VEGFR-2, indem es Endothelzellen für deren Signalwirkung sensibilisiert und durch Reduktion der ANG-1/TIE-2-Signaltransduktion zur Disinhibition VEGF-vermittelter endotheldisruptiver Alterationen von Zellkontakten und Membrankonfigurationen beiträgt. Die Interaktion zwischen ANG-2 und VEGF, die jeweils vermehrt in hypoxischen, entzündeten sowie in Tumorgeweben freigesetzt werden, potenziert somit eine Schwächung der Endothelbarriere und erhöht in der Folge potenziell den Volumenbedarf zur Kompensation resultierender Volumenverschiebungen (Benest et al., 2013; Duan et al., 2017; Fiedler und Augustin, 2006; Fiedler et al., 2006; Kayakabe et al., 2012; Paulus et al., 2011; Roviezzo et al., 2005; Weis und Cheresch, 2005). In der hiesigen Studie wurde im Gegensatz zu der meist analysierten VEGF-Isoform A (oft verkürzt als „VEGF“ bezeichnet) die Isoform D (VEGF-D) untersucht, da diese ebenso VEGFR-2 aktiviert (Achen et al., 1998) und hierfür ausgeprägte kapilläre Leckagen mit Ödembildung, hämodynamischer Instabilität und hohem Volumenbedarf beschrieben sind (Ibata et al., 2016; Sato et al., 2016). Während die absolute VEGF-D-Konzentration beim untersuchten Patientenkollektiv mit zunehmender Volumenzufuhr möglicherweise dilutionsbedingt vermindert war, steigerte sich die normalisierte Konzentration signifikant gegenüber den Initialwerten. Aufgrund des gleichzeitigen Abfalls des Sequestrationsrezeptors sVEGFR-2 sowie der resultierenden Steigerung des VEGF-D/sVEGFR-2-Verhältnisses zugunsten von VEGF-D ist von einem perioperativen Anstieg der VEGF-D-Aktivität am endothelständigen VEGFR-2-Rezeptor auszugehen (Sallinen et al., 2014; Shantha Kumara et al., 2010a; Srikiatkachorn et al., 2007). Ein Konzentrationsabfall von sVEGFR-2, der neben VEGF-D zusätzlich VEGF-A bindet, sowie ein resultierender Anstieg der freien Konzentration von VEGF-A sind mit der Induktion einer vaskulären Leckage verbunden und mit ihrem

Ausmaß korreliert (Srikiatkachorn et al., 2007). Parallel stieg die Konzentration von sVEGFR-1, der sowohl VEGF-A sequestriert (Kendall und Thomas, 1993) als auch inhibierende Komplexe mit endothelialen VEGFR bildet (Kendall et al., 1996), signifikant an. Erhöhte sVEGFR-1-Serumkonzentrationen sind bspw. bei Tumorresektionen (Peng et al., 2016; Shantha Kumara et al., 2010a), Sepsis (Greco et al., 2018; Shapiro et al., 2008) oder Präeklampsie (Maynard et al., 2003) beschrieben. Sie werden u. a. auf eine Hochregulation im Zuge einer Inflammationsantwort (Greco et al., 2018; Shapiro et al., 2008) bzw. Hypoxie zurückgeführt und sind mit dem Auftreten einer Endotheldysfunktion mit verminderter mikrovaskulärer Reaktivität assoziiert (Maynard et al., 2003; Wu et al., 2010). In der Summe kam es im perioperativen Verlauf jedoch aufgrund des Überwiegens der Abnahme von sVEGFR-2 zu einer signifikanten Verminderung der Gesamtkonzentration der beiden löslichen VEGFR, die aufgrund des geringeren Sequestrationsvermögens für VEGF-A auf eine Steigerung des Nettoeffektes des VEGF-Signalwegs hindeuten (Brown et al., 2000; Paulus et al., 2011; Sallinen et al., 2014). Dies wurde übereinstimmend von Peng et al. (2016) sowie Shantha Kumara et al. (2010a) bei pulmonalen bzw. kolorektalen Tumorresektionen beobachtet. Zu beachten bleibt, dass die VEGF-A-Konzentration in der vorliegenden Studie nicht gemessen wurde und die sVEGFR-Gesamtkonzentration in Relation zum Gesamtprotein keinerlei signifikante Änderungen zeigte. Zusammengenommen sprechen diese Serumalterationen jedoch für die intraoperative Induktion einer vaskulären Hyperpermeabilität (Shibuya, 2006; Srikiatkachorn et al., 2007; Weis und Cheresch, 2005), die einen erhöhten Volumenbedarf im Rahmen des GDT-Algorithmus potenziell fördert. Dies spiegelt sich möglicherweise in der Korrelation zwischen einer geringeren sVEGFR-Gesamtkonzentration nach fünf Litern Volumenzufuhr und einer höheren Gesamteinfuhr zur weiteren hämodynamischen Stabilisierung wider.

Aus dem Studiendesign ergeben sich einige Aspekte, die bei der Interpretation der Serumprobenanalyse zu berücksichtigen sind. Da die intraoperativen Proben jeweils nach Erreichen einer kumulativen Einfuhr von fünf Litern entnommen wurden, resultierten aus den unterschiedlichen Gesamteinfuhrvolumina der Patientinnen unterschiedliche Stichprobengrößen für die einzelnen Probenkategorien. Aufgrund dessen war zur vergleichenden statistischen Analyse des Verlaufs die Anwendung eines Modells erforderlich, das die Testung von wiederholt gemessenen Daten bei einer verbundenen Stichprobe erlaubt,



bei der jedoch nicht für jede Patientin Werte in allen Probenkategorien vorhanden sind. Ebenso können Einflüsse durch Mediatoren, die in der vorliegenden Studie nicht untersucht wurden, auf Grundlage der erhobenen Daten nicht bewertet werden. Die analysierten Marker und Mediatoren wurden jedoch aufgrund ihrer Relevanz für die mikrovaskuläre Funktion und Integrität aus verschiedenen Bereichen ausgewählt, um die perioperativen Veränderungen möglichst umfassend und von verschiedenen Seiten zu beleuchten.

#### 4.1.3 Evaluation seruminduzierter Veränderungen auf endothelzellulärer Ebene

Die in Endothelzellen konstitutiv exprimierte eNOS sowie das durch sie generierte NO erfüllen essenzielle Aufgaben zur Aufrechterhaltung der mikrovaskulären Funktion. Diese umfassen sowohl die Vasoprotektion als auch die Regulation des Gefäßtonus, der Durchblutung und der Permeabilität (Förstermann und Sessa, 2012). Eine Dysregulation der eNOS-NO-Achse ist entsprechend mit dem Auftreten von Mikrogefäßfunktionsstörungen verbunden (Siragusa und Fleming, 2016), die sich bei intraoperativer Manifestation auf die hämodynamische Stabilität und den Volumenbedarf im Rahmen des GDT-Algorithmus auswirken könnten.

Unter Ruhebedingungen befindet sich die eNOS hauptsächlich in den *Caveolae* der Endothelzellmembran, wo ihre Aktivität durch Assoziation mit dem Membranprotein Caveolin-1 weitgehend inhibiert wird (Fleming und Busse, 2003; Garcia und Sessa, 2019). Eine Verdrängung von Caveolin-1 durch die Bindung eines Calcium-Calmodulin-Komplexes wirkt aktivierend (Förstermann und Sessa, 2012). Entsprechend wird die eNOS-Aktivität durch die intrazelluläre Calciumkonzentration bzw. die Calciumsensitivität des Enzyms bestimmt. Eine Calciumsensitivierung mit konsekutiver Steigerung der Aktivität und somit der Bioverfügbarkeit von NO resultiert u. a. aus einer Phosphorylierung der eNOS am Serin-Rest Ser-1177, die bspw. durch endothelial detektierte Scherkräfte sowie durch vasculäre Mediatoren über die Proteinkinasen A und B vermittelt wird (Fleming und Busse, 2003; Förstermann und Sessa, 2012). Da die eNOS-Aktivität und die zugehörige NO-Produktion einerseits einer Regulation durch diverse Funktionsproteine unterliegen und andererseits Einfluss auf die Mikrogefäßfunktion nehmen, stellt die eNOS-NO-Achse eine mögliche mechanistische Verbindung zwischen der intraoperativen Mediatorenkinetik und den beobachteten Alterationen der mikrovaskulären Funktion dar. Um die klinischen und

laborchemischen Ergebnisse der Beobachtungsstudie genauer interpretieren zu können, erfolgte daher die experimentelle Analyse der Auswirkungen der Serumproben auf das Membranexpressions- und Phosphorylierungsniveau der eNOS *in vitro*.

Diesbezüglich konnte in der vorliegenden Studie nach Inkubation mikrovaskulärer Endothelzellen mit Patientenserum eine Hochregulation der eNOS-Membranexpression sowie der Ser-1177-Phosphorylierung im Vergleich zu einer wachstumsfaktorfreien Medienkontrolle nachgewiesen werden. Dies legt nahe, dass sowohl die Expression der eNOS auf der Endothelzellmembran als auch ihre aktivitätssteigernde Phosphorylierung am Ser-1177 einer Regulation durch Serumkomponenten unterliegen. Die intraoperative Serumkinetik wirkt sich dabei auf das Membranexpressions- bzw. Phosphorylierungsniveau aus. So induzierten Seren, die intraoperativ nach fünf Litern Volumenzufuhr gewonnen wurden, im Vergleich zu präoperativen Seren eine tendenzielle Herabregulation der eNOS-Membranexpression bei gleichzeitiger signifikanter Verminderung der Ser-1177-Phosphorylierung. Hieraus resultiert *in vivo* prinzipiell eine reduzierte Bioverfügbarkeit von NO, die mit einer Störung der mikrovaskulären Tonusregulation assoziiert ist (Atochin et al., 2007; Shu et al., 2015). Die Fähigkeit der Mikrogefäße, metabolische und mechanische Stimuli mit einer kontrollierten NO-abhängigen Vasodilatation und konsekutiven Perfusionssteigerung zu beantworten, ist in der Folge eingeschränkt (Atochin et al., 2007). Die Verschlechterung der Mikrogefäßreaktivität und die resultierende Einschränkung der postokklusiven Reperfusion, die im Operationsverlauf beim untersuchten Subkollektiv beobachtet wurden, sind *in vivo* potenziell das Korrelat dieser experimentell erhobenen Befunde. Patientinnen, deren 5 L-Seren eine stärkere Herabregulation der eNOS-Ser-1177-Phosphorylierung gegenüber den Ausgangswerten bewirkten und bei denen somit auf eine ausgeprägtere Dysregulation der eNOS-NO-Achse geschlossen werden kann, benötigten im weiteren Operationsverlauf eine höhere normalisierte Einfuhr zur hämodynamischen Stabilisierung gemäß GDT. Dies spricht für eine Beeinflussung des Volumenbedarfs der Patientinnen durch seruminduzierte Störungen der eNOS-NO-Achse bzw. durch die assoziierten Beeinträchtigungen der mikrovaskulären Funktion und Integrität.

Die Alterationen der eNOS-Membranexpression und -Phosphorylierung sowie die Entwicklung der mikrovaskulären Dysfunktion stehen potenziell in Zusammenhang mit ver-

schiedenen Serumkomponenten, die beim untersuchten Patientenkollektiv intraoperativ verändert waren. Hung et al. (2010) konnten diesbezüglich nachweisen, dass IL-6, welches in der vorliegenden Studie bei den 5 L-Proben signifikant erhöht war, die inhibierende Bindung der eNOS an Caveolin-1 verstärkt und die Ser-1177-Phosphorylierung vermindert. Beide IL-6-vermittelten Mechanismen senken die eNOS-Aktivität und die Bioverfügbarkeit des eNOS-generierten NO und sind somit geeignet, zur beobachteten Abnahme der mikrovaskulären Reaktivität beizutragen (Erzen et al., 2007; Hu et al., 2013). Zusätzlich ist eine zytokinvermittelte iNOS-Induktion in Makrophagen und Gefäßmuskelzellen mit einer Herunterregulation der eNOS und einer Verminderung der Gefäßreaktivität assoziiert (Doerschug et al., 2007; Shu et al., 2015; Vallet, 1998). Letzteres ist potenziell darauf zurückzuführen, dass die regelrechte Mikrogefäßreaktivität eine sensitive Detektion definierter Stimuli durch das Endothel sowie eine koordinierte Steuerung der vasodilatativen Antwort über die eNOS-NO-Kaskade erfordert, die nach Deckung des metabolischen Bedarfs kontrolliert terminiert wird. Die iNOS setzt hingegen unter Zytokinstimulation zytotoxische NO-Mengen frei und bewirkt eine unkontrollierte Vasodilatation (Charlton et al., 2017), die nicht mit dem Perfusionsbedarf des Gewebes korreliert und die stattdessen eine inadäquate Verminderung des systemischen Gefäßwiderstandes mit konsekutiven Hypoperfusionen nach sich zieht (Förstermann und Sessa, 2012; Pober und Sessa, 2015; Zhao et al., 2015). Da der periphere Gefäßwiderstand maßgeblich durch den Arteriolentonus bestimmt wird und dessen koordinierte Modulation an der Vermittlung der reaktiven Perfusionsteigerung beteiligt ist (Jacob et al., 2016), reflektiert die beobachtete Korrelation zwischen einer langsameren StO<sub>2</sub>-Erholung (längere ED) und einem geringeren SVRI potenziell unterschiedliche Facetten einer intraoperativen vasomotorischen Dysregulation. Zusammengenommen stellt dies eine mögliche Erklärung für das Nebeneinander der verminderten reaktiven Vasodilatationsfähigkeit und des progredienten SVRI-Abfalls dar, das beim Patientenkollektiv beobachtet wurde. Die Evaluation der iNOS-Expression in diesem Kontext könnte Gegenstand zukünftiger Studien sein.

Bezüglich der vaskulären Wachstumsfaktoren beobachteten Witzendichler et al. (2005), dass ANG-1 mit einer Erhaltung der pulmonalen eNOS-Expression und -Aktivität sowie einer geringeren hämodynamischen Destabilisierung bei endotoxischem Schock assoziiert ist. Alfieri et al. (2014) konstatierten des Weiteren, dass ANG-1 über die Induktion

einer eNOS-abhängigen Vasodilatation in die Regulation der Mikrogefäßreaktivität einbezogen ist. Dies deckt sich mit Befunden von Xu et al. (2012), die am Modell des hämorrhagischen Schocks zeigten, dass ANG-1 über einen TIE-2-Proteinkinase B–eNOS-Signalweg an der Aufrechterhaltung der vaskulären Reaktivität gegenüber vasoaktiven Stimuli beteiligt ist, während ANG-2 über TIE-2 und eine „*Extracellular-Signal Regulated Kinase*“ (ERK) eine iNOS-Aktivierung vermittelt, die zu einer Hyporeaktivität der Gefäße führt. Während die absolute Konzentration von ANG-1 im Vergleich zwischen den präoperativen und den intraoperativen 5 L-Proben nahezu unverändert blieb, zeigte sich in den 5 L-Proben sowohl ein erhöhter Anteil der ANG-1-Konzentration an der Gesamtproteinkonzentration als auch ein erhöhtes Verhältnis zwischen ANG-1 und seinem gelösten Rezeptor sTIE-2. Dies spricht prinzipiell für eine Steigerung der vasoprotektiven ANG-1-Aktivität, da neben der relativen Konzentrationssteigerung auch aufgrund einer geringeren Bindungswahrscheinlichkeit durch den Köderrezeptor sTIE-2 verhältnismäßig mehr freies ANG-1 für die Bindung am endothelständigen TIE-2 zur Verfügung steht (Findley et al., 2007; Shantha Kumara et al., 2010b). Gleichzeitig wiesen die 5 L-Proben, die eine verringerte Ser-1177-Phosphorylierung induzierten, im Vergleich zu den präoperativen Ausgangsproben jedoch einen erhöhten Anteil von ANG-2 an der Gesamtproteinkonzentration auf. Das Ausbleiben einer absoluten Konzentrationserhöhung ist dabei möglicherweise auf Verdünnungseffekte im Rahmen der Volumengabe zurückzuführen (Clajus et al., 2012). Auch das deutlich zugunsten von ANG-2 verschobene ANG-2/sTIE-2-Verhältnis spricht für eine vermehrte ANG-2-Aktivität in den 5 L-Proben (Roviezzo et al., 2005; Shantha Kumara et al., 2010b). Trotz des annähernd gleichbleibenden Verhältnisses zwischen ANG-1 und ANG-2 scheinen die ANG-2-vermittelten endotheldisruptiven, permeabilitätssteigernden und tonusdysregulierenden Effekte im proinflammatorischen Milieu der intraoperativen 5 L-Proben zu überwiegen. Dies ist möglicherweise auf eine Sensibilisierung von Endothelzellen für inflammatorische und angiogene Mediatoren wie VEGF und ihre Effekte durch ANG-2 zurückzuführen (Fiedler et al., 2006). Im Zusammenspiel mit VEGF, dessen Aktivität hinsichtlich der untersuchten Isoform VEGF-D durch die Erhöhung der Konzentration in Relation zur Gesamtproteinkonzentration und des Verhältnisses zu seinem Sequestrationsrezeptor sVEGFR-2 anstieg (Shantha Kumara et al., 2010a), interferiert ANG-2 verstärkt mit der ANG-1-vermittelten Erhaltung der mikrovaskulären Funktion und Integrität (Fiedler und Augustin, 2006; Fiedler et al., 2006). Im Gegensatz zu

ANG-1, welches eine Aktivierung der eNOS und eine adäquate Freisetzung von NO im Zuge der Mikrogefäßreaktivität fördert (Alfieri et al., 2014), beschrieben Davis et al. (2010) bei septischen Patienten eine inverse Korrelation zwischen der ANG-2-Plasmakonzentration und der NO-abhängigen reaktiven Hyperämie. Da NO die Exozytose von Weibel-Palade-Körperchen hemmt, schlussfolgerten sie, dass die verminderte NO-Bioverfügbarkeit zu einer vermehrten Freisetzung von ANG-2 aus ebendiesen führt und in der Folge zu einer Endothelzellaktivierung und vaskulären Inflammationsreaktion beiträgt. Entsprechend könnte eine intraoperative Abnahme der endothelialen Bioverfügbarkeit von NO, die aufgrund der *in vitro* reduzierten eNOS-Membranexpression und Ser-1177-Phosphorylierung nach Sereninkubation als wahrscheinlich erscheint, einen ANG-2-Anstieg sowie ANG-2-vermittelte Effekte zusätzlich verstärken.

Ein vermehrtes *Shedding* von mechanosensitiven Glykokalyxkomponenten, welches beim untersuchten Patientenkollektiv bspw. durch die erhöhte normalisierte sSyndecan-1-Konzentration reflektiert wird, beeinträchtigt darüber hinaus *in vivo* die Detektion und Transduktion mechanischer Stimuli durch das Endothel und korreliert negativ mit der eNOS-Aktivität (Cao et al., 2019; Pillinger und Kam, 2017). Dies erschwert zusätzlich die Regulation der NO-abhängigen Durchblutungsanpassung und begünstigt die Entwicklung der mikrovaskulären Dysfunktion (Ince, 2015). Neben der Tonusdysregulation bedingt eine verminderte eNOS-vermittelte NO-Synthese eine Disinhibition der Expression von Zytokinen wie CCL2 und endothelialen Adhäsionsmolekülen wie P-Selektin und fördert die Entwicklung eines proinflammatorischen und prokoagulatorischen Milieus (Shu et al., 2015). Insofern könnte eine intraoperativ aufgetretene Verringerung der endothelialen Bioverfügbarkeit von NO für die Erhöhung der CCL2- sowie der normalisierten Selektinkonzentrationen beim untersuchten Patientenkollektiv mitursächlich sein. Die Störung der eNOS-NO-Achse steht somit in wechselseitiger Beziehung zum Auftreten einer vaskulären Inflammationsreaktion und beide Faktoren perpetuieren die Manifestation einer mikrovaskulären Reaktivitätseinschränkung und Hyperpermeabilität (Atochin et al., 2007; Förstermann und Sessa, 2012; Shu et al., 2015).

Auch die beobachtete Tendenz zur seruminduzierten Abnahme der eNOS-Expression auf der Endothelzellmembran ist potenziell mit einer erhöhten Gefäßpermeabilität assoziiert

und kann prinzipiell auf unterschiedliche Mechanismen zurückgeführt werden. Denkbar wäre eine Herunterregulation der eNOS-Genexpression. Hung et al. (2010) konnten jedoch bspw. keine Beeinflussung der Genexpression durch das potente proinflammatorische Zytokin IL-6 nachweisen. Eine weitere mögliche Ursache für die verminderte Membranexpression liegt in einer vermehrten Internalisierung der eNOS über *Caveolae* mit nachfolgender Translokation von der Zellmembran in das Zytosol der Endothelzellen. Die eNOS-Endozytose wird u. a. durch VEGF induziert, welcher anschließend über die Phosphorylierung von Ser-1177 im Zellinneren eine erhöhte intrazelluläre NO-Produktion vermittelt (Sánchez et al., 2009). Unter proinflammatorischer Stimulation, die aufgrund des signifikanten Anstiegs der Inflammationsmarker in den intraoperativen Serumproben gegeben scheint, ist die Translokation mit einer Erhöhung der vaskulären Permeabilität und mit vermehrten Flüssigkeits- und Proteinverschiebungen in das Interstitium verbunden (Durán et al., 2010; Sánchez et al., 2008). Dies ist potenziell für die Volumenverschiebungen und Proteinverluste beim untersuchten Patientenkollektiv mitursächlich. Die genauen subzellulären Mechanismen und Zielproteine der intrazellulären eNOS-Aktivität sind bisher unbekannt, jedoch werden Modifikationen des Zytoskeletts oder Alterationen der Zellkontakte diskutiert (Durán et al., 2013; Sánchez et al., 2009). Die intraoperative Induktion einer eNOS-Internalisierung würde sich aufgrund resultierender intravasaler Volumen- und Proteinverluste zusätzlich auf die hämodynamische Stabilität während des Eingriffs auswirken und könnte zu einem erhöhten Volumenbedarf im Rahmen der GDT beitragen. Auf Grundlage der vorliegenden Ergebnisse scheint die genauere Untersuchung von Veränderungen der zellulären eNOS-Lokalisation und ihrer intrazellulären Phosphorylierung durch Stimulation mit prä- und intraoperativen Seren, bspw. mittels Immunfluoreszenzfärbungen, daher sinnvoll. Sollten die auftretenden hämodynamischen Alterationen im Rahmen des GDT-Protokolls eine Volumenverabreichung triggern, vermindert dies darüber hinaus die Viskosität des Blutes und damit die am Endothel hervorgerufenen Scherkräfte. Gemeinsam mit einer verminderten endothelialen Sensorfunktion reduziert auch dies *in vivo* potenziell die Phosphorylierung der membrangebundenen eNOS am Ser-1177 sowie die konsekutive NO-Synthese und -Bioverfügbarkeit (Ong et al., 2013).

Bei der Interpretation der experimentellen Ergebnisse ist zu beachten, dass die Stimulation mit Patientenserum am Modell humaner pulmonaler mikrovaskulärer Endothelzellen

als Monozellkultur erfolgte. Die Interaktion zwischen Endothel-, Gefäßmuskel- und Blutzellen, wie sie im Gefäß *in vivo* gegeben ist, kann anhand dieses Modells nicht nachvollzogen werden. Auch Einflüsse durch weitere, hier nicht untersuchte Serumkomponenten können nicht ausgeschlossen werden. Ebenso ist zu beachten, dass die eNOS-Phosphorylierung am Ser-1177 lediglich ein Surrogat der endothelialen NO-Synthese und keine direkte Messung der NO-Bioverfügbarkeit darstellt. Die hier erhobenen Befunde bieten dennoch Anhalt dafür, dass seruminduzierte Alterationen der eNOS-NO-Achse im perioperativen Verlauf auftreten und für die hämodynamische Stabilität und das konsekutive Volumenmanagement von Bedeutung sind. Auf Grundlage dessen scheinen weitere Untersuchungen an größeren Patientenkollektiven und an komplexeren Zellmodellen in Hinblick auf die wechselseitige Beeinflussung zwischen dem Volumenmanagement und seruminduzierten Alterationen der eNOS-Aktivität gerechtfertigt.

#### **4.2 Limitationen**

Neben den bereits diskutierten Limitationen sind bei der Interpretation der vorliegenden Ergebnisse weitere Einschränkungen zu berücksichtigen. Aufgrund des Charakters als Beobachtungsstudie sowie des geringen Stichprobenumfangs ist ein Kausalitätsnachweis zwischen den beobachteten perioperativen Alterationen und dem Volumenbedarf sowie das Treffen allgemeingültiger Aussagen bezüglich tumorchirurgischer Patientenkollektive nicht möglich. Dies trifft insbesondere auf die Untersuchungen an Subkollektiven zu. Es ist zu beachten, dass mit zunehmendem Infusionsvolumen auch der Eingriff selbst sowie die Operationsdauer voranschritten. Welchen Beitrag das Einfuhrvolumen, das Eingriffsausmaß und die Operationsdauer letztendlich zur perioperativen Veränderung der mikrovaskulären Funktion und des Serumprofils leisten, kann auf Grundlage des Studiendesigns nicht abschließend konstatiert werden. Um dennoch eine gegenseitige Beeinflussung zwischen der Einfuhr gemäß der GDT und den beobachteten Alterationen evaluieren zu können, erfolgte die Korrelationsanalyse nach Normalisierung der Gesamteinfuhr auf die Anästhesiedauer. Dies berücksichtigt aufgrund der signifikanten Korrelation auch die Operationsdauer, die wiederum mit Einschränkungen das Eingriffsausmaß reflektiert.

Da bezüglich des erhöhten Volumenbedarfs von einem multikausalen Geschehen auszugehen ist, war es das Ziel der Arbeit, in erster Linie perioperative Veränderungen der

mikrovaskulären Funktion und Integrität auf unterschiedlichen Ebenen zu evaluieren und in Zusammenhang zum hämodynamischen und zum Volumenmanagement dieser Patienten zu setzen. Auf Grundlage der Ergebnisse sollten hieraus Hypothesen bezüglich der Ursache des erhöhten Volumenbedarfs abgeleitet werden. Die auf mikrovaskulärer, serologischer und endothelzellulärer Ebene erhobenen Befunde hinsichtlich einer gestörten Vasotonus- und Permeabilitätsregulation beleuchten dabei plausible Faktoren, die einen überdurchschnittlichen Volumenbedarf zur Gewährleistung makrohämodynamischer Stabilität fördern und geben Anlass zur Überprüfung an einer größeren Kohorte. Dies sollte unter Einbeziehung einer Kontrollgruppe in Form eines abdominalchirurgischen Kollektivs ohne Tumorerkrankung stattfinden, um Einflüsse des Eingriffs, der Anästhesie sowie der Grunderkrankung selbst besser differenzieren zu können. Aufgrund der Relevanz volumenassoziierter Komplikationen für das *Outcome* tumorchirurgischer Patienten scheinen weiterführende Untersuchungen auf dieser Grundlage mit dem Ziel einer Verbesserung des Volumenmanagements geboten.

### **4.3 Schlussfolgerungen**

Aus den vorliegenden Ergebnissen lässt sich im Kontext der bisherigen wissenschaftlichen Erkenntnisse und unter Berücksichtigung der Limitationen Folgendes ableiten: Die Untersuchungen am hiesigen Patientenkollektiv bestätigen, dass die hämodynamische Stabilisierung gynäkologischer Tumorpatientinnen während zytoreduktiver Operationen selbst bei Anwendung eines bedarfsadaptierten Volumenmanagements anhand makrohämodynamischer Steuerungsparameter eine überdurchschnittlich hohe Volumenadministration erfordern kann, die von ausgeprägten Positivbilanzen begleitet wird. Die Implementation des gewählten GDT-Algorithmus erfasst und korrigiert dabei trotz Optimierung der etablierten Zielparameter CI, SVV und MAP weder die intraoperative Verminderung des systemischen Gefäßtonus noch die progrediente Verschlechterung mikrovaskulärer Reaktivitätsparameter, die auf eine Störung der Gefäßtonusregulation und der Durchblutungsadaptation schließen lassen (Creteur et al., 2007; Feldheiser et al., 2016; Lima et al., 2011). Die Dissoziation zwischen den optimierten makrohämodynamischen Zielparametern und der parallelen Manifestation einer mikrovaskulären Dysfunktion legt beim untersuchten Patientenkollektiv einen Verlust der hämodynamischen Kohärenz im Operationsverlauf nahe. Da die Kohärenz als Voraussetzung für eine suffiziente Korrektur der



Mikroperfusion und -oxygenierung durch makrohämodynamisch orientierte Therapiemaßnahmen gilt, schränkt dies die Adäquatheit der makrohämodynamisch gesteuerten Volumen- und Katecholaminadministration potenziell ein (Gruartmoner et al., 2015; Ince, 2015). Dies lässt auf eine Diskrepanz zwischen den im Rahmen des GDT-Algorithmus verabfolgten und den zur Aufrechterhaltung einer regelrechten Mikrogefäßfunktion tatsächlich benötigten Volumina schließen (Futier et al., 2011; Ince, 2015; Xu et al., 2013).

Gleichzeitig sprechen die Befunde der Serumanalyse für die intraoperative Induktion eines Serumprofils, dessen Kinetik und Aktivität vaskulärer Marker und Mediatoren mit zunehmender Volumenzufuhr einerseits auf das Auftreten einer systemischen Inflammationsreaktion und einer Endothelbarrierendisruption hindeuten und andererseits selbst die Entwicklung mikrovaskulärer Funktions- und Integritätsstörungen perpetuieren (Gehlen et al., 2020; Klaschik et al., 2019). Bereits nach fünf Litern kumulativer Volumenzufuhr war ein Serumprofil vasoaktiver Mediatoren feststellbar, das auf Grundlage bisheriger Erkenntnisse geeignet ist, die *in vitro* beobachtete Verminderung der endothelzellulären eNOS-Membranexpression sowie ihrer aktivierenden Ser-1177-Phosphorylierung hervorzurufen. Die resultierenden Alterationen der eNOS-NO-Achse sind wiederum *in vivo* potenziell ätiologisch an der Entwicklung der mikrovaskulären Reaktivitätseinschränkung und der endothelialen Barrierestörung beteiligt (Atochin et al., 2007; Durán et al., 2010; Gehlen et al., 2020). Eine Dysregulation der eNOS-NO-Achse im Operationsverlauf könnte entsprechend als mögliches mechanistisches Bindeglied zwischen der Mediatorenkinetik und den Mikrogefäßdysfunktionen fungieren und die Entwicklung einer Gefäßtonusdysregulation sowie einer kapillären Hyperpermeabilität fördern.

Das Zusammenspiel zwischen einer mikrovaskulären Leckage und der nachgewiesenen vasomotorischen Dysregulation begünstigt u. a. durch unkontrollierte Vasodilatationen mit resultierenden relativen Hypovolämien sowie durch Nettovolumenverschiebungen in das Interstitium die Manifestation hämodynamischer Instabilitäten (Gehlen et al., 2020; Klaschik et al., 2019), die der GDT-Algorithmus in erster Linie mit einer Volumenadministration beantwortet. Eine insuffiziente Korrektur durch die makrohämodynamisch ausgerichteten Therapiemaßnahmen mit konsekutiver Persistenz der mikrovaskulären Störungen, wie sie beim untersuchten Patientenkollektiv vorlag, erschwert jedoch die nach-

haltige Erhöhung des effektiv zirkulierenden Blutvolumens (Duan et al., 2017) und fördert eine übermäßig erhöhte Volumenadministration im Zuge der intraoperativen Stabilisierung gemäß der GDT.

Das Volumenmanagement ist wiederum potenziell für eine Verstärkung der Inflammationsreaktion (Cotton et al., 2006), eine Schädigung der Endothelbarriere, der Glykokalyx und der endothelialen Sensormechanismen (Chappell et al., 2014; Pillinger und Kam, 2017), eine Alteration des tonusmodulierenden Scherstresses (Pillinger und Kam, 2017) sowie für Veränderungen von Funktionsproteinen (Cotton et al., 2006; Parke et al., 2018) mitverantwortlich, die die auftretenden makro- und mikrohämodynamischen Störungen aggravieren und Volumenretentionen fördern können (Chappell et al., 2008b; Gehlen et al., 2020; Pillinger und Kam, 2017; Xu et al., 2013). Das bei Tumorpatienten *per se* alterierte Serumprofil inflammatorischer und angiogenetischer Mediatoren (Brown et al., 2000; Cedervall et al., 2015; Sallinen et al., 2014; Tempfer et al., 1997) trägt dabei möglicherweise zu einer erhöhten Suszeptibilität für perioperative Störungen der Gefäßtonus- und Permeabilitätsregulation (Brown et al., 2000; Cedervall et al., 2015; Davis et al., 2010; Holte et al., 2002; Paulus et al., 2011) sowie zu einer erhöhten Vulnerabilität für volumenassoziierte Komplikationen beim hiesigen Patientenkollektiv bei (Cedervall et al., 2015; Desale et al., 2017; Eng et al., 2017; Gehlen et al., 2020; Shamavonian et al., 2019).

Zusammengenommen sprechen die vorliegenden Ergebnisse somit auf mikrovaskulärer, serologischer und endothelzellulärer Ebene übereinstimmend für die intraoperative Entwicklung von Mikrogefäßdysfunktionen beim untersuchten Patientenkollektiv. Die assoziierten Störungen der Gefäßtonusregulation und der Endothelbarrierenintegrität sind zum einen sowohl durch einen Verlust der hämodynamischen Kohärenz zwischen der therapiesteuernden Makrohämodynamik und der oxygenierungsbestimmenden Mikrozirkulation (Ince, 2015) als auch durch eine Beeinflussung der hämodynamischen Stabilität ätiologisch am erhöhten Volumenbedarf unter Anwendung des makrohämodynamisch ausgerichteten GDT-Algorithmus beteiligt (Gehlen et al., 2020; Klaschik et al., 2019). Zum anderen werden sie selbst durch die vermehrte zur Stabilisation gemäß dem GDT-Algorithmus erforderliche Volumenadministration im Sinne eines *Circulus vitiosus* perpetuiert

(Chappell et al., 2008b). Hieraus lässt sich ableiten, dass die Ausrichtung der Volumentration an den rein makrohämodynamischen Steuerungsparametern beim untersuchten Patientenkollektiv nur eingeschränkt zur Aufrechterhaltung der regelrechten Mikrogefäßfunktion sowie zur angestrebten Sicherstellung einer adäquaten Blut- und Sauerstoffversorgung in allen Gewebe geeignet ist und teils selbst zu den komplikationsassoziierten Volumenretentionen beiträgt (Gruartmoner et al., 2015; Ince, 2015).

Die zusätzliche Implementation eines Monitorings der Mikrogefäßfunktion könnte zukünftig ein elaborierteres Verständnis des Patientenzustands ermöglichen (Chawla et al., 2014; Gruartmoner et al., 2015) und durch integrative Parameter wie den vorgeschlagenen „Reperfuationsquotienten“ erleichtert werden. Darüber hinaus könnte die Einbeziehung mikrovaskulärer Funktionsparameter in die zielgerichteten Therapiealgorithmen dazu beitragen, die Volumensubstitution durch einen adäquaten Ausgleich von Verlusten bei gleichzeitiger Vermeidung einer iatrogenen Volumenüberladung und ihrer adversen Effekte besser an den tatsächlichen Bedarf zur Aufrechterhaltung einer adäquaten Perfusion und Oxygenierung – dem Hauptziel des hämodynamischen Managements bei ausgedehnten Operationen – anzupassen (Chappell et al., 2008b; Chawla et al., 2014; Gruartmoner et al., 2015; Ince, 2015). Dies könnte zur Protektion des Endothels – eines essenziellen Regulators vaskulärer Funktionen – sowie zur Prävention volumenassoziiierter Komplikationen, die einen zügigen Fortgang der weiteren onkologischen Therapie verzögern und die die Morbidität erhöhen (Bell et al., 2012; Eng et al., 2017), beitragen und somit das Patienten-*Outcome* positiv beeinflussen (Chappell et al., 2008b; Ince, 2015).

## 5. Zusammenfassung

Gynäkologische Tumorpatientinnen zeigen während zytoreduktiver Operationen einen überdurchschnittlich hohen Volumenbedarf zur hämodynamischen Stabilisierung, der selbst unter Steuerung der Volumen- und Katecholamintitration anhand makrohämodynamischer Bedarfsparameter im Rahmen eines zielorientierten Therapiealgorithmus (GDT) persistiert. Begleitende ausgeprägte Volumenretentionen begünstigen das Auftreten postoperativer Komplikationen, die pathogenetischen Hintergründe des erhöhten Volumenbedarfs und der konkomitierenden Volumenverschiebungen trotz GDT sind jedoch weitgehend unbekannt. Potenziell ist die unerkannte Entwicklung einer mikrovaskulären Dysfunktion mit Störungen der Gefäßtonusregulation und der Endothelbarrierenintegrität mitursächlich. Aufgrund dessen sollten in der vorliegenden Arbeit perioperative Veränderungen der Mikrogefäßfunktion auf vaskulärer, serologischer und endothelzellulärer Ebene evaluiert werden, die einerseits Einfluss auf die hämodynamische Stabilität und den Volumenbedarf gemäß GDT nehmen und die andererseits selbst durch eine vermehrte Volumenadministration beeinflusst werden können.

Obwohl die makrohämodynamischen Zielparameter der GDT (SVV, CI, MAP) stets im Zielbereich lagen, zeigte sich intraoperativ ein Abfall des systemischen Gefäßtonus sowie eine progrediente Verschlechterung von Surrogatparametern der Mikrogefäßreaktivität (abgeleitet aus nahinfrarotspektroskopisch gemessenen Muskelsauerstoffsättigungskurven während vaskulärer Okklusionstests). Dies spricht für die Entwicklung einer vasomotorischen Dysregulation und legt nahe, dass die hämodynamische Kohärenz zwischen Makro- und Mikrozirkulation während des Eingriffs zunehmend verloren geht. Da diese Voraussetzung für eine suffiziente Korrektur der Mikroperfusion und -oxygenierung durch makrohämodynamisch ausgerichtete Interventionen ist, ist fraglich, inwieweit der Volumenbedarf zur makrohämodynamischen Stabilisierung mit dem Infusionsvolumen zur Aufrechterhaltung einer effektiven Mikrozirkulation übereinstimmt. Gleichzeitig ergaben sich mittels ELISA- bzw. *Multiplex*-Analyse Hinweise auf die Induktion eines Serumprofils, dessen Kinetik und Aktivität vaskulärer Marker und Mediatoren mit steigender Volumenzufuhr einerseits für die intraoperative Entwicklung einer inflammatorischen Endothelaktivierung und -schädigung sowie einer Störung der vaskulären Tonusregulation sprechen und

diese andererseits selbst perpetuieren. Als potenzielle mechanistische Verbindung zwischen den Serumalterationen und den Mikrogefäßdysfunktionen wurde *in vitro* eine Dysregulation der endothelzellulären eNOS-NO-Achse identifiziert (Herabregulation der eNOS-Membranexpression sowie der aktivierenden Ser-1177-Phosphorylierung nach Sereninkubation humaner Endothelzellen), die ätiologisch an den Störungen der Gefäßtonusregulation und der Endothelbarrierenintegrität beteiligt ist. Die resultierende vasomotorische Dysregulation und kapilläre Hyperpermeabilität begünstigt wiederum hämodynamische Instabilitäten, die die GDT in erster Linie mit einer erhöhten Volumeninfusion beantwortet. Aufgrund der insuffizienten Korrektur der mikrovaskulären Störungen im Rahmen des Kohärenzverlustes bleibt eine nachhaltige Erhöhung des effektiv zirkulierenden Blutvolumens jedoch potenziell aus. Dies forciert eine übermäßige Volumenadministration zur Normalisierung der Zielparameter, die wiederum die beobachteten Alterationen der mikrovaskulären Funktion und Integrität aggraviert und somit selbst einen erhöhten Volumenbedarf zur makrohämodynamischen Stabilisierung sowie konsekutive Komplikationen im Sinne eines *Circulus vitiosus* perpetuiert.

Die Integration mikrovaskulärer Funktionsparameter in die makrohämodynamisch fokussierten GDT-Algorithmen könnte dazu beitragen, bisher unerkannte und unkorrigierte Mikrogefäßdysfunktionen effizienter zu detektieren und effektiver zu therapieren. Gleichzeitig könnte die Therapiesteuerung unter Einbezug des Funktionszustandes der Mikrozirkulation als Endpunkt der Volumentitration eine adäquatere Anpassung an den tatsächlichen Bedarf zur Aufrechterhaltung einer suffizienten Mikroperfusion und -oxygenierung – dem Hauptziel des hämodynamischen Managements – ermöglichen. Dies könnte wiederum durch die Protektion des Endothels – eines essenziellen Regulators der vaskulären Funktion und Integrität – übermäßigen Volumenverschiebungen und volumenassoziierten Komplikationen vorbeugen und somit das Patienten-*Outcome* positiv beeinflussen.

## 6. Anhang

### 6.1 Tabellen

#### Ergebnistabellen

**Tab. 1:** Patientencharakteristika und Prozeduredetails. ASA-Klassifikation = Klassifikation des präoperativen Gesundheitsstatus gemäß der *American Society of Anesthesiologists*, FIGO = *Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique*.

Parameter	Median (25 %-; 75 %-Perzentil) bzw. Anzahl (%)
<b>Anzahl der Patientinnen (n)</b>	30 (100 %)
<b>Alter (Jahre)</b>	70 (56; 75)
<b>Body Mass Index (kg/m<sup>2</sup>)</b>	27,3 (22,5; 31,2)
<b>ASA-Klassifikation</b>	
1	1 (3,33 %)
2	21 (70 %)
3	7 (23,33 %)
4	1 (3,33 %)
<b>FIGO-Stadium</b>	
I	1 (3,33 %)
II	0 (0 %)
III	22 (73,33 %)
IV	5 (16,67 %)
keine Angabe	2 (6,67 %)
Durchführung einer <b>neoadjuvanten Chemotherapie</b>	11 (36,67 %)
<b>Operationsdauer (min)</b>	429 (293; 542)
<b>Anästhesiedauer (min)</b>	595 (488; 689)
<b>Total intravenöse Anästhesie</b>	1 (3,33%)
Narkoseaufrechterhaltung mit <b>Sevofluran</b>	12 (40 %)
Narkoseaufrechterhaltung mit <b>Isofluran</b>	17 (56,67 %)
<b>Extubation unmittelbar postoperativ</b>	6 (20 %)
<b>Gesamt-Beatmungsdauer (min)</b>	1095 (604; 1355)
<b>Postoperative Beatmungsdauer (min)</b>	415 (139; 730)
<b>Einfuhr (ml bzw. ml/kg/h)</b>	8995 (6000; 12193) bzw. 13,1 (9,75; 15,33)
Kristalloide (ml bzw. ml/kg/h)	7000 (4875; 9000) bzw. 10,1 (7,88; 12,4)
Kolloide (ml bzw. ml/kg/h))	750 (375; 1000) bzw. 1,1 (0,3; 1,78)
Erythrozytenkonzentrate (Einheiten)	1,5 (0,0; 2,5)
Gefrorenes Frischplasma (Einheiten)	0,0 (0,0; 4,0)
Thrombozytenkonzentrate (Einheiten)	0,0 (0,0; 0,0)
<b>Ausfuhr (ml bzw. ml/kg/h)</b>	2802 (1875; 3698) bzw. 3,55 (2,7; 5,03)
geschätzter Blutverlust (ml bzw. ml/h)	700 (400; 1400) bzw. 106,4 (58,6; 183,0)
Urin (ml) bzw. Diurese (ml/kg/h)	1305 (575; 1725) bzw. 1,55 (1,1; 2,03)
<b>Bilanz (ml bzw. ml/kg/h)</b>	6052 (3724; 8438) bzw. 8,4 (6,73; 11,9)
<b>Noradrenalingabe</b>	28 (93,33 %)
<b>Maximale Noradrenalin-Dosis (µg/kg/min)</b>	0,09 (0,06; 0,15)
<b>Dobutamingabe</b>	6 (20 %)
<b>Maximale Dobutamin-Dosis (µg/kg/min)</b>	0,0 (0,0; 0,0)

**Tab. 1:** Patientencharakteristika und Prozeduredetails (Fortsetzung).

Parameter	Median (25 %-; 75 %-Perzentil) bzw. Anzahl (%)
<b>Durchgeführter Eingriff</b>	
Adnektomie	25 (83,33 %)
Hysterektomie	16 (53,33 %)
Omentektomie	19 (63,33 %)
Peritonektomie	21 (70 %)
Darmresektion und -anastomose	20 (66,67 %)
Hypertherme intraperitoneale Chemoperfusion (HIPEC)	6 (20 %)
<b>Intensivüberwachung</b>	
<b>Intensivstationsaufenthaltsdauer (h)</b>	30,1 (17,6; 68,6)
<b>Krankenhausaufenthaltsdauer (Tage)</b>	25 (14; 31)

**Tab. 2:** Intraoperativer Verlauf der Parameter des erweiterten hämodynamischen Monitorings. MW ( $\pm$  SD).

<b>Schlagvolumenvarianz (SVV, %)</b>											
h	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
n	28	30	30	29	27	25	22	18	15	10	4
MW (SD)	6,81 (2,68)	8,89 (4,32)	10,29 (4,67)	11,00 (6,22)	9,92 (4,75)	9,25 (4,41)	8,90 (4,88)	9,60 (4,10)	7,58 (2,71)	6,78 (3,46)	6,67 (5,03)
<b>Herzindex (CI, l/min/m<sup>2</sup>)</b>											
h	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
n	21	27	28	26	25	23	19	14	12	9	3
MW (SD)	2,79 (0,62)	2,94 (0,64)	2,74 (0,46)	2,92 (0,48)	2,99 (0,45)	3,10 (0,61)	3,30 (0,55)	3,06 (0,57)	3,39 (0,60)	3,49 (0,66)	3,70 (0,62)
<b>mittlerer arterieller Blutdruck (MAP, mmHg)</b>											
h	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
n	21	27	28	26	25	23	19	15	12	9	3
MW (SD)	69,04 (9,22)	69,40 (10,86)	71,27 (11,48)	69,52 (11,24)	69,56 (9,47)	69,08 (11,65)	75,00 (14,74)	67,94 (9,26)	76,80 (13,51)	77,20 (15,89)	80,25 (10,18)
<b>systemischer vaskulärer Widerstandsindex (SVRI, dyn * s * cm<sup>-5</sup> * m<sup>2</sup>)</b>											
h	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	
n	19	22	24	21	21	19	15	10	9	6	
MW (SD)	1687 (438,8)	1630 (446,3)	1847 (459,9)	1555 (336,8)	1605 (372,0)	1492 (321,1)	1540 (373,9)	1451 (261,0)	1511 (292,0)	1306 (219,0)	
<b>globaler enddiastolischer Volumenindex (GEDI, ml/m<sup>2</sup>)</b>											
h	0	2	4	6	8	10					
n	20	21	18	14	7	2					
MW (SD)	620,00 (106,50)	567,40 (75,90)	567,20 (105,40)	550,00 (73,55)	530,60 (37,80)	585,00 (118,80)					
<b>intrathorakaler Blutvolumenindex (ITBI, ml/m<sup>2</sup>)</b>											
h	0	2	4	6	8						
n	16	18	14	10	4						
MW (SD)	782,30 (154,20)	688,20 (101,60)	695,70 (152,70)	638,30 (86,51)	647,80 (51,78)						

**Tab. 2:** Intraoperativer Verlauf der Parameter des erweiterten hämodynamischen Monitorings (Fortsetzung).

extravaskulärer Lungenwasserindex (ELWI, ml/kg)						
h	0	2	4	6	8	10
n	21	20	18	14	7	2
MW (SD)	8,23 (2,33)	8,47 (2,10)	8,22 (2,69)	7,98 (1,68)	7,49 (1,79)	7,45 (0,07)
pulmonalvaskulärer Permeabilitätsindex (PVPI)						
h	0	2	4	6	8	
n	14	15	12	9	4	
MW (SD)	1,80 (0,47)	2,11 (0,57)	2,06 (0,40)	2,07 (0,30)	1,90 (0,28)	
kardialer Funktionsindex (CFI, min <sup>-1</sup> )						
h	0	2	4	6	8	
n	14	15	12	9	4	
MW (SD)	4,28 (0,74)	4,97 (0,91)	5,45 (1,09)	5,64 (1,13)	6,30 (0,74)	
globale Ejektionsfraktion (GEF, %)						
h	0	2	4	6	8	
n	15	16	13	10	4	
MW (SD)	29,73 (3,28)	29,00 (5,53)	29,54 (6,51)	29,10 (6,40)	33,75 (5,74)	

**Tab. 3:** Intraoperativer Verlauf der Parameter der dynamischen peripheren Muskelsauerstoffsättigungskurve. MW ± SD.

Ausgangssättigung (AS, %)										
h	0	0,5	1	1,5	2	2,5	3	3,5	4	4,5
n	8	8	8	8	8	8	8	7	7	7
MW (SD)	67,38 (6,89)	69,38 (5,73)	71,63 (6,32)	71,25 (6,09)	70,88 (6,62)	71,38 (5,58)	72,75 (6,18)	71,00 (5,20)	70,14 (4,60)	69,86 (5,58)
h	5	5,5	6	6,5	7	7,5	8	8,5	9	9,5
n	6	5	4	4	3	3	3	2	1	1
MW (SD)	71,50 (2,59)	70,80 (2,68)	72,00 (3,83)	71,75 (4,11)	74,00 (2,65)	73,00 (3,46)	74,00 (4,00)	72,50 (4,95)	75,00 (0,00)	77,00 (0,00)
Erholungsdauer (ED, s)										
h	0	0,5	1	1,5	2	2,5	3	3,5	4	4,5
n	8	8	8	8	8	8	8	7	6	7
MW (SD)	16,20 (6,16)	15,83 (10,26)	17,48 (7,81)	17,33 (5,69)	18,90 (7,42)	20,10 (10,56)	20,85 (6,39)	18,86 (4,67)	15,80 (2,59)	22,03 (10,72)
h	5	5,5	6	6,5	7	7,5	8	8,5	9	9,5
n	6	5	4	4	3	3	3	2	1	1
MW (SD)	27,50 (15,62)	21,36 (2,42)	24,15 (0,90)	21,00 (3,63)	23,60 (1,25)	18,20 (2,43)	16,40 (1,93)	21,30 (0,42)	20,40 (0,00)	16,80 (0,00)
Hyperämiedauer (HD, s)										
h	0	0,5	1	1,5	2	2,5	3	3,5	4	4,5
n	8	8	8	8	8	8	8	7	7	7
MW (SD)	166,70 (65,42)	136,20 (46,14)	124,40 (45,18)	129,60 (50,53)	141,50 (53,76)	130,60 (60,39)	131,80 (73,57)	144,20 (77,77)	121,50 (65,32)	117,10 (57,73)
h	5	5,5	6	6,5	7	7,5	8	8,5	9	9,5
n	6	5	4	4	3	3	2	2	1	1
MW (SD)	97,60 (55,72)	129,50 (24,10)	141,90 (49,25)	132,60 (31,10)	116,20 (7,99)	147,80 (22,84)	156,30 (14,85)	135,90 (16,55)	157,20 (0,00)	156,00 (0,00)



**Tab. 3:** Intraoperativer Verlauf der Parameter der dynamischen peripheren Muskelsauerstoffsättigungskurve (Fortsetzung).

<b>Hyperämieamplitude (<math>\Delta\text{MAX}</math>, % der AS – 100 %)</b>										
<b>h</b>	<b>0</b>	<b>0,5</b>	<b>1</b>	<b>1,5</b>	<b>2</b>	<b>2,5</b>	<b>3</b>	<b>3,5</b>	<b>4</b>	<b>4,5</b>
<i>n</i>	8	8	8	8	8	8	8	7	7	7
MW (SD)	13,13 (9,67)	11,57 (7,77)	10,30 (7,27)	9,99 (6,18)	10,15 (8,79)	9,37 (6,10)	8,19 (4,20)	8,76 (4,62)	9,32 (7,24)	8,98 (5,86)
<b>h</b>	<b>5</b>	<b>5,5</b>	<b>6</b>	<b>6,5</b>	<b>7</b>	<b>7,5</b>	<b>8</b>	<b>8,5</b>	<b>9</b>	<b>9,5</b>
<i>n</i>	6	5	4	4	3	3	3	2	1	1
MW (SD)	7,31 (5,58)	9,05 (4,66)	7,28 (2,35)	7,35 (2,50)	5,84 (1,46)	7,33 (3,60)	7,67 (3,90)	6,12 (2,51)	9,33 (0,00)	7,79 (0,00)
<b>Hyperämiephase (HP = <math>\Delta\text{MAX}</math> x HD, %*s)</b>										
<b>h</b>	<b>0</b>	<b>0,5</b>	<b>1</b>	<b>1,5</b>	<b>2</b>	<b>2,5</b>	<b>3</b>	<b>3,5</b>	<b>4</b>	<b>4,5</b>
<i>n</i>	8	8	8	8	8	8	8	7	7	7
MW (SD)	2465,0 (2040,0)	1806,0 (1425,0)	1529,0 (1340,0)	1521,0 (1231,0)	1647,0 (1735,0)	1444,0 (1097,0)	1205,0 (861,8)	1393,0 (931,4)	1434,0 (1258,0)	1288,0 (979,1)
<b>h</b>	<b>5</b>	<b>5,5</b>	<b>6</b>	<b>6,5</b>	<b>7</b>	<b>7,5</b>	<b>8</b>	<b>8,5</b>	<b>9</b>	<b>9,5</b>
<i>n</i>	6	5	4	4	3	3	2	2	1	1
MW (SD)	945,5 (860,2)	1186,0 (652,8)	1057,0 (635,2)	961,0 (406,5)	670,6 (130,5)	1136,0 (708,9)	1431,0 (845,3)	852,6 (442,1)	1467,0 (0,0)	1216,0 (0,0)
<b>Reperfuionsquotient (RQ = <math>\Delta\text{MAX}</math> x HD / ED, arbiträre Einheit)</b>										
<b>h</b>	<b>0</b>	<b>0,5</b>	<b>1</b>	<b>1,5</b>	<b>2</b>	<b>2,5</b>	<b>3</b>	<b>3,5</b>	<b>4</b>	<b>4,5</b>
<i>n</i>	8	8	8	8	8	8	8	7	6	7
MW (SD)	210,10 (201,80)	158,90 (152,10)	119,80 (118,10)	112,10 (106,20)	140,90 (210,20)	97,23 (87,05)	73,58 (66,46)	82,18 (55,75)	118,50 (100,60)	81,90 (79,18)
<b>h</b>	<b>5</b>	<b>5,5</b>	<b>6</b>	<b>6,5</b>	<b>7</b>	<b>7,5</b>	<b>8</b>	<b>8,5</b>	<b>9</b>	<b>9,5</b>
<i>n</i>	6	5	4	4	3	3	2	2	1	1
MW (SD)	49,81 (53,39)	58,65 (36,59)	43,49 (25,40)	47,35 (24,41)	28,27 (4,14)	61,35 (36,62)	94,32 (57,87)	39,83 (19,96)	71,92 (0,00)	72,36 (0,00)

**Tab. 4:** Perioperatives Serumprofil ausgewählter Marker und Mediatoren der vaskulären Funktion und Integrität. Median (25 %-; 75 %-Perzentil). Die adjustierten p-Werte beziehen sich auf die Ergebnisse der *Mixed-Effects Analysis (REML-Modell)* mit Dunnet's-*Post-hoc*-Testung nach vorheriger logarithmischer Transformation der Werte zum Erreichen einer Normalverteilung (mit Ausnahme der Gesamtproteinkonzentration, hier vorab keine Transformation nötig) und sind bei Signifikanz hervorgehoben. Aufgrund der geringen Stichprobengrößen wurden die 15 Liter- und die 20 Liter-Proben aus der vergleichenden Analyse ausgenommen. GP = Gesamtprotein.

	prä-operativ	kumulative intraoperative Volumenzufuhr				post-operativ	Folgetag
		5 Liter	10 Liter	15 Liter	20 Liter		
<b>n</b>	30	27	10	3	1	28	25
<b>Gesamtprotein</b> (GP, mg/ml)	66,45 (56,44; 73,27)	42,74 (36,78; 51,51)	37,10 (31,73; 44,96)	44,16 (42,87; 46,32)	57,96 (57,96; 57,96)	44,93 (39,61; 54,47)	46,25 (41,70; 55,77)
adjustierter p-Wert (präop. versus (vs.))		<b>&lt;0,0001</b>	<b>&lt;0,0001</b>	-	-	<b>&lt;0,0001</b>	<b>&lt;0,0001</b>
<b>Inflammatorische Zytokine und Chemokine</b>							
<b>IL-6</b> (pg/ml)	9,25 (6,98; 17,45)	99,30 (51,30; 196,00)	183,20 (81,50; 880,20)	597,40 (69,60; 2342,00)	2487,00 (2487,00; 2487,00)	128,00 (87,28; 228,60)	136,00 (69,25; 246,90)
adjustierter p-Wert (präop. vs.)		<b>&lt;0,0001</b>	<b>0,0003</b>	-	-	<b>&lt;0,0001</b>	<b>&lt;0,0001</b>
<b>IL-6 / GP</b> (10 <sup>-9</sup> )	0,13 (0,10; 0,27)	2,47 (1,06; 4,40)	5,07 (1,87; 25,16)	13,93 (1,58; 50,56)	42,90 (42,90; 42,90)	2,97 (1,72; 5,37)	2,73 (1,30; 4,80)
adjustierter p-Wert (präop. vs.)		<b>&lt;0,0001</b>	<b>0,0001</b>	-	-	<b>&lt;0,0001</b>	<b>&lt;0,0001</b>
<b>IL-8</b> (pg/ml)	18,25 (7,30; 38,05)	54,70 (26,00; 101,40)	108,30 (61,43; 200,10)	204,40 (11,80; 298,30)	313,70 (313,70; 313,70)	103,50 (58,58; 141,00)	79,40 (54,40; 126,00)
adjustierter p-Wert (präop. vs.)		<b>0,0021</b>	<b>0,0011</b>	-	-	<b>&lt;0,0001</b>	<b>0,0001</b>
<b>IL-8 / GP</b> (10 <sup>-9</sup> )	0,23 (0,10; 0,70)	1,05 (0,62; 2,62)	2,83 (1,94; 5,55)	4,77 (0,27; 6,44)	5,41 (5,41; 5,41)	2,11 (1,41; 3,23)	1,56 (1,22; 2,64)
adjustierter p-Wert (präop. vs.)		<b>&lt;0,0001</b>	<b>0,0002</b>	-	-	<b>&lt;0,0001</b>	<b>&lt;0,0001</b>
<b>CCL2</b> (pg/ml)	360,90 (297,10; 410,20)	674,30 (486,50; 1240,00)	860,10 (569,90; 1904,00)	1251,00 (453,50; 3825,00)	4101,00 (4101,00; 4101,00)	786,10 (561,30; 876,20)	654,00 (504,90; 933,00)
adjustierter p-Wert (präop. vs.)		<b>&lt;0,0001</b>	<b>0,0043</b>	-	-	<b>&lt;0,0001</b>	<b>&lt;0,0001</b>
<b>CCL2 / GP</b> (10 <sup>-9</sup> )	5,45 (4,70; 6,56)	15,23 (11,24; 27,65)	25,65 (12,47; 52,18)	29,17 (10,27; 82,59)	70,75 (70,75; 70,75)	15,93 (11,13; 20,51)	12,39 (10,38; 18,30)
adjustierter p-Wert (präop. vs.)		<b>&lt;0,0001</b>	<b>0,0006</b>	-	-	<b>&lt;0,0001</b>	<b>&lt;0,0001</b>

Tab. 4: Perioperatives Serumprofil (Fortsetzung).

	prä-operativ	kumulative intraoperative Volumenzufuhr				post-operativ	Folgetag
		5 Liter	10 Liter	15 Liter	20 Liter		
<i>n</i>	30	27	10	3	1	28	25
<b>Vaskuläre Wachstumsfaktoren und -Rezeptoren</b>							
<b>ANG-1</b> (pg/ml)	12708,00 (11942,00; 13849,00)	12542,00 (11532,00; 14040,00)	11685,00 (11210,00; 12184,00)	9700,00 (9232,00; 13367,00)	9148,00 (9148,00; 9148,00)	11603,00 (10770,00; 13463,00)	12266,00 (11187,00; 13744,00)
adjustierter p-Wert (präop. vs.)		0,9999	0,1600	-	-	0,0658	0,5466
<b>ANG-1 / GP</b> (10 <sup>-9</sup> )	197,60 (167,40; 227,10)	279,70 (247,70; 365,30)	300,30 (267,60; 367,90)	226,30 (199,30; 302,70)	157,80 (157,80; 157,80)	260,20 (216,30; 317,60)	259,30 (224,20; 309,20)
adjustierter p-Wert (präop. vs.)		<0,0001	0,0004	-	-	0,0004	0,0005
<b>ANG-2</b> (pg/ml)	624,00 (443,50; 1077,00)	764,40 (459,60; 1005,00)	833,50 (471,50; 1657,00)	905,50 (856,40; 1830,00)	1654,00 (1654,00; 1654,00)	1012,00 (611,00; 1485,00)	1776,00 (1340,00; 2205,00)
adjustierter p-Wert (präop. vs.)		0,5051	0,4087	-	-	0,0064	<0,0001
<b>ANG-2 / GP</b> (10 <sup>-9</sup> )	10,04 (6,09; 15,80)	15,20 (10,94; 26,24)	25,17 (15,82; 37,70)	21,12 (19,39; 39,50)	28,53 (28,53; 28,53)	21,58 (14,20; 31,56)	37,81 (23,01; 54,61)
adjustierter p-Wert (präop. vs.)		0,0002	0,0042	-	-	<0,0001	<0,0001
<b>STIE-2</b> (pg/ml)	12746,00 (9305,00; 18828,00)	7767,00 (5079,00; 10453,00)	5207,00 (2676,00; 7484,00)	5046,00 (4887,00; 6744,00)	9155,00 (9155,00; 9155,00)	7389,00 (6308,00; 9668,00)	7407,00 (6542,00; 10146,00)
adjustierter p-Wert (präop. vs.)		<0,0001	0,0002	-	-	<0,0001	<0,0001
<b>STIE-2 / GP</b> (10 <sup>-9</sup> )	197,20 (151,30; 266,60)	173,20 (112,90; 213,30)	134,10 (73,59; 200,10)	114,30 (114,00; 145,60)	158,00 (158,00; 158,00)	162,70 (127,80; 220,40)	173,30 (140,00; 245,90)
adjustierter p-Wert (präop. vs.)		0,0005	0,0027	-	-	0,0228	0,4492
<b>VEGF-D</b> (pg/ml)	599,30 (531,00; 675,10)	534,10 (496,30; 627,90)	518,40 (483,50; 622,70)	490,00 (410,80; 630,90)	534,10 (534,10; 534,10)	586,00 (529,40; 657,30)	618,90 (558,70; 685,60)
adjustierter p-Wert (präop. vs.)		0,0180	0,0548	-	-	0,3344	0,8201
<b>VEGF-D / GP</b> (10 <sup>-9</sup> )	9,56 (7,36; 11,08)	13,12 (10,21; 16,82)	12,41 (10,94; 18,20)	10,58 (9,58; 14,29)	9,21 (9,21; 9,21)	12,70 (10,64; 16,33)	12,61 (10,56; 15,95)
adjustierter p-Wert (präop. vs.)		<0,0001	0,0003	-	-	<0,0001	<0,0001
<b>sVEGFR- 1</b> (pg/ml)	264,80 (208,40; 320,40)	324,30 (270,30; 415,90)	485,20 (421,70; 723,70)	746,80 (423,80; 1063,00)	734,00 (734,00; 734,00)	436,70 (324,70; 621,70)	609,60 (373,00; 965,80)
adjustierter p-Wert (präop. vs.)		0,0074	0,0001	-	-	<0,0001	<0,0001

Tab. 4: Perioperatives Serumprofil (Fortsetzung).

	prä-operativ	kumulative intraoperative Volumenzufuhr				post-operativ	Folgetag
		5 Liter	10 Liter	15 Liter	20 Liter		
<i>n</i>	30	27	10	3	1	28	25
<b>Vaskuläre Wachstumsfaktoren und -Rezeptoren (Fortsetzung)</b>							
<b>sVEGFR-1 / GP</b> (10 <sup>-9</sup> )	4,16 (3,19; 5,17)	8,81 (5,25; 10,70)	13,90 (9,79; 22,35)	16,12 (9,60; 24,80)	12,66 (12,66; 12,66)	9,73 (7,41; 14,07)	13,69 (7,78; 25,98)
adjustierter p-Wert (präop. vs.)		<b>&lt;0,0001</b>	<b>&lt;0,0001</b>	-	-	<b>&lt;0,0001</b>	<b>&lt;0,0001</b>
<b>sVEGFR-2</b> (pg/ml)	12358,00 (9989,00; 15299,00)	7900,00 (6724,00; 10616,00)	6937,00 (4648,00; 8937,00)	6248,00 (6206,00; 9114,00)	12243,00 (12243,00; 12243,00)	8738,00 (7073,00; 10814,00)	8677,00 (7122,00; 10217,00)
adjustierter p-Wert (präop. vs.)		<b>&lt;0,0001</b>	<b>0,0012</b>	-	-	<b>&lt;0,0001</b>	<b>&lt;0,0001</b>
<b>sVEGFR-2 / GP</b> (10 <sup>-9</sup> )	178,80 (152,80; 229,80)	203,80 (158,40; 236,70)	178,40 (135,80; 199,20)	145,70 (140,50; 196,80)	211,20 (211,20; 211,20)	183,80 (157,00; 221,30)	182,20 (146,70; 230,80)
adjustierter p-Wert (präop. vs.)		0,5588	0,6011	-	-	>0,9999	>0,9999
<b>sVEGFR</b> (pg/ml)	12717 (10213; 15512)	8233 (7012; 11182)	7410 (5124; 9560)	7311 (6630; 9860)	12977 (12977; 12977)	9224 (7522; 11196)	9251 (8357; 10647)
adjustierter p-Wert (präop. vs.)		<b>&lt;0,0001</b>	<b>0,0011</b>	-	-	<b>&lt;0,0001</b>	<b>&lt;0,0001</b>
<b>sVEGFR / GP</b> (10 <sup>-9</sup> )	188,3 (158,1; 233,4)	208,1 (167,5; 241,4)	193,5 (149,7; 212,7)	170,5 (150,1; 212,9)	233,9 (233,9; 233,9)	198,2 (171,4; 239,0)	199,3 (169,3; 250,2)
adjustierter p-Wert (präop. vs.)		0,1979	0,9948	-	-	0,8560	0,4631
<b>Endotheliale Adhäsionsproteine</b>							
<b>sE-Selektin</b> (pg/ml)	20201,0 (13669,0; 29190,0)	15937,0 (7961,0; 19594,0)	17892,0 (10882,0; 20746,0)	11171,0 (10579,0; 17623,0)	22016,0 (22016,0; 22016,0)	19742,0 (14091,0; 26394,0)	22319,0 (15499,0; 27039,0)
adjustierter p-Wert (präop. vs.)		<b>&lt;0,0001</b>	0,0598	-	-	0,9999	0,7820
<b>sE-Selektin / GP</b> (10 <sup>-9</sup> )	304,90 (239,70; 422,90)	348,60 (252,70; 453,70)	424,50 (259,80; 591,50)	253,00 (246,80; 380,50)	379,80 (379,80; 379,80)	426,60 (311,90; 630,60)	437,10 (350,70; 557,90)
adjustierter p-Wert (präop. vs.)		0,1188	0,1048	-	-	<b>&lt;0,0001</b>	<b>0,0005</b>
<b>sP-Selektin</b> (pg/ml)	53124,0 (41483,0; 62616,0)	43162,0 (37066,0; 55670,0)	34237,0 (30571,0; 54481,0)	28054,0 (25812,0; 50238,0)	28606,0 (28606,0; 28606,0)	48375,0 (36089,0; 60640,0)	53560,0 (42306,0; 60812,0)
adjustierter p-Wert (präop. vs.)		<b>0,0381</b>	<b>0,0394</b>	-	-	0,0738	0,6605

Tab. 4: Perioperatives Serumprofil (Fortsetzung).

	prä-operativ	kumulative intraoperative Volumenzufuhr				post-operativ	Folgetag
		5 Liter	10 Liter	15 Liter	20 Liter		
<i>n</i>	30	27	10	3	1	28	25
<b>Endotheliale Adhäsionsproteine (Fortsetzung)</b>							
<b>sP-Selektin / GP</b> (10 <sup>-9</sup> )	757,20 (636,50; 1047,00)	1049,00 (798,90; 1366,00)	927,40 (688,20; 1316,00)	605,70 (602,10; 1138,00)	493,50 (493,50; 493,50)	1045,00 (711,10; 1302,00)	1130,00 (800,40; 1395,00)
adjustierter p-Wert (präop. vs.)		<b>0,0081</b>	0,6379	-	-	<b>0,0177</b>	<b>0,0205</b>
<b>sICAM-1</b> (ng/ml)	328,80 (240,00; 448,70)	223,40 (179,60; 323,50)	203,90 (149,60; 262,10)	254,30 (201,50; 255,50)	313,30 (313,30; 313,30)	285,90 (234,50; 346,50)	335,90 (258,90; 443,20)
adjustierter p-Wert (präop. vs.)		<b>&lt;0,0001</b>	<b>0,0037</b>	-	-	0,6391	0,9590
<b>sICAM-1 / GP</b> (10 <sup>-9</sup> )	4808,00 (3875,00; 6814,00)	6330,00 (4654,00; 7438,00)	5654,00 (4355,00; 6306,00)	5491,00 (4700,00; 5785,00)	5406,00 (5406,00; 5406,00)	6047,00 (5167,00; 8058,00)	6898,00 (5557,00; 10089,00)
adjustierter p-Wert (präop. vs.)		<b>0,0262</b>	0,9118	-	-	<b>0,0055</b>	<b>&lt;0,0001</b>
<b>sSPECAM-1</b> (pg/ml)	30877,0 (24023,0; 41545,0)	25109,0 (15627,0; 38954,0)	20200,0 (17198,0; 44851,0)	22372,0 (19468,0; 22642,0)	23492,0 (23492,0; 23492,0)	29881,0 (20977,0; 36879,0)	28806,0 (22758,0; 38786,0)
adjustierter p-Wert (präop. vs.)		0,0946	0,4644	-	-	0,3893	0,9938
<b>sSPECAM-1 / GP</b> (10 <sup>-9</sup> )	458,70 (335,20; 730,60)	768,60 (302,60; 1058,00)	560,10 (384,00; 1323,00)	488,80 (440,80; 521,80)	405,30 (405,30; 405,30)	532,30 (400,20; 908,00)	622,80 (446,60; 993,10)
adjustierter p-Wert (präop. vs.)		0,1715	0,0719	-	-	0,2413	0,0852
<b>Weitere endothelassozierte Marker- und Funktionsproteine</b>							
<b>sSyndecan-1</b> (pg/ml)	2746,00 (2441,00; 3231,00)	3035,00 (2671,00; 4277,00)	5252,00 (3817,00; 7883,00)	6987,00 (3991,00; 7739,00)	6891,00 (6891,00; 6891,00)	4428,00 (3498,00; 6190,00)	4136,00 (3415,00; 6465,00)
adjustierter p-Wert (präop. vs.)		0,1336	<b>0,0040</b>	-	-	<b>&lt;0,0001</b>	<b>&lt;0,0001</b>
<b>sSyndecan-1 / GP</b> (10 <sup>-9</sup> )	44,63 (36,47; 52,56)	81,54 (56,12; 115,80)	124,70 (111,00; 173,00)	150,80 (90,38; 180,50)	118,90 (118,90; 118,90)	104,50 (72,15; 143,40)	95,20 (70,00; 139,30)
adjustierter p-Wert (präop. vs.)		<b>&lt;0,0001</b>	<b>0,0002</b>	-	-	<b>&lt;0,0001</b>	<b>&lt;0,0001</b>
<b>sThrombomodulin</b> (pg/ml)	5340,00 (4592,00; 6390,00)	4593,00 (3763,00; 5132,00)	4583,00 (3856,00; 5624,00)	5489,00 (4785,00; 5677,00)	7321,00 (7321,00; 7321,00)	6440,00 (5106,00; 7055,00)	6977,00 (5884,00; 7660,00)
adjustierter p-Wert (präop. vs.)		<b>0,0005</b>	0,1750	-	-	<b>0,0465</b>	<b>&lt;0,0001</b>

**Tab. 4:** Perioperatives Serumprofil (Fortsetzung).

	prä-operativ	kumulative intraoperative Volumenzufuhr				post-operativ	Folgetag
		5 Liter	10 Liter	15 Liter	20 Liter		
<i>n</i>	30	27	10	3	1	28	25
<b>Weitere endothelassoziierte Marker- und Funktionsproteine (Fortsetzung)</b>							
<b>sThrombomodulin / GP (10<sup>-9</sup>)</b>	79,03 (65,99; 99,61)	100,30 (86,02; 134,80)	114,70 (100,20; 148,60)	122,60 (111,60; 124,30)	126,30 (126,30; 126,30)	128,80 (111,90; 144,20)	149,60 (124,40; 175,80)
adjustierter p-Wert (präop. vs.)		<b>&lt;0,0001</b>	<b>&lt;0,0001</b>	-	-	<b>&lt;0,0001</b>	<b>&lt;0,0001</b>
<b>vWF A2 (pg/ml)</b>	283,90 (225,70; 423,20)	274,40 (220,40; 393,50)	290,60 (244,80; 342,20)	276,10 (230,90; 499,40)	209,90 (209,90; 209,90)	350,10 (290,70; 487,70)	413,80 (368,60; 570,80)
adjustierter p-Wert (präop. vs.)		0,9720	0,8700	-	-	0,2491	<b>0,0022</b>
<b>vWF A2 / GP (10<sup>-9</sup>)</b>	4,25 (3,27; 7,07)	6,97 (4,61; 10,45)	7,78 (5,89; 10,96)	6,44 (4,99; 11,31)	3,62 (3,62; 3,62)	7,69 (5,59; 9,73)	9,53 (6,69; 12,60)
adjustierter p-Wert (präop. vs.)		<b>0,0039</b>	<b>0,0006</b>	-	-	<b>&lt;0,0001</b>	<b>&lt;0,0001</b>

**Tab. 5:** Qualitative Bestimmung der Membranexpression der am Serin-Rest Ser-1177 phosphorylierten endothelialen Stickstoffmonoxidsynthase (phospho-eNOS) sowie ihres nicht-phosphorylierten Korrelates auf humanen pulmonalen mikrovaskulären Endothelzellen (HPMEC) nach Inkubation mit Basalmedium (Kontrolle) sowie mit Patientenserum, die präoperativ und nach fünf Litern intraoperativer Flüssigkeitszufuhr gewonnen wurden. Median (25 %-; 75 %-Perzentil).

<b>nicht-phosphorylierte eNOS</b>			
	<b>Negativkontrolle (Medium)</b>	<b>Patientenserum präoperativ</b>	<b>Patientenserum nach 5 Litern</b>
<i>n</i>	6	14	14
	0,69 (0,55; 1,25)	0,93 (0,77; 1,4)	0,84 (0,63; 1,13)
<b>phospho-eNOS</b>			
	<b>Negativkontrolle (Medium)</b>	<b>Patientenserum präoperativ</b>	<b>Patientenserum nach 5 Litern</b>
<i>n</i>	6	14	14
	1,08 (0,91; 1,41)	2,37 (1,94; 3,73)	1,99 (1,6; 2,92)

Materialauflistung**Tab. 6:** Reagenzien

<b>Verwendung</b>	<b>Bezeichnung</b>	<b>Hersteller</b>
BCA	Pierce™ BCA Protein Assay Reagent A (23228)	Thermo Fisher Scientific Inc., Waltham, MA, USA
	Pierce™ BCA Protein Assay Reagent B (23224 / 1859078)	Thermo Fisher Scientific Inc., Waltham, MA, USA
	Pierce™ Bovine Serum Albumin Standard (23209)	Thermo Fisher Scientific Inc., Waltham, MA, USA
ELISA	BD OptEIA™ TMB Substrate Reagent Set (555214)	BD Biosciences, San Diego, CA, USA
	Reagent Additive 1 (Normal Goat Serum, DY005)	R&D Systems®, Minneapolis, MN, USA
	Mouse Serum (M5905-5ML)	Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Steinheim, Deutschland
	Tween® 20 (A4974,0250)	AppliChem GmbH, Darmstadt, Deutschland
	Schwefelsäure (H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> 1 mol/l (2N), 182105.1211)	AppliChem GmbH, Darmstadt, Deutschland
	Natriumhydrogencarbonat (NaHCO <sub>3</sub> , 106329)	Merck KGaA, Darmstadt, Deutschland
	Natriumcarbonat (Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> , 106392)	Merck KGaA, Darmstadt, Deutschland
	Natriumhydroxid (NaOH, S8045-500G)	Merck KGaA, Darmstadt, Deutschland
Zellkultur	Accutase-Solution (C-41310)	PromoCell GmbH, Heidelberg, Deutschland
	FBS Superior (S 0615, Fetales Kälberserum)	Biochrom GmbH, Berlin, Deutschland
Phospho-eNOS-Assay	Formaldehyd (16 %, <i>methanol free</i> , <i>Ultra Pure EM Grade</i> , 18814-10)	Polysciences, Inc., Warrington, PA, USA

**Tab. 7:** Verwendete Kits

<b>Verwendung</b>	<b>Bezeichnung</b>	<b>Hersteller</b>
ELISA	BD OptEIA™ Human IL-8 ELISA Set (555244)	BD Biosciences, San Diego, CA, USA
	DuoSet® Human Angiopoietin-1 (DY923)	R&D Systems®, Minneapolis, MN, USA
	DuoSet® Human Angiopoietin-2 (DY623)	R&D Systems®, Minneapolis, MN, USA
Multiplex-Assay	Magnetic Luminex® Assay Human Premixed Multi-Analyte Kit (LXSAHM-14)	R&D Systems®, Minneapolis, MN, USA
Phospho-eNOS-Assay	Phospho-eNOS (Ser1176) Colorimetric Cell-Based ELISA Kit (OKAG01931)	Aviva Systems Biology, San Diego, CA, USA

**Tab. 8:** Puffer und Lösungen

Verwendung	Bezeichnung	Hersteller
allgemein	<i>Aqua dest.</i>	Herstellung in laboreigener Destillationsanlage
	Invitrogen™ <i>UltraPure™ Distilled Water</i> (10977-035)	Thermo Fisher Scientific Inc., Waltham, MA, USA
	Gibco™ PBS pH 7.4 (1X)	Thermo Fisher Scientific Inc., Waltham, MA, USA
	<i>Phosphate Buffered Saline</i> (10010-015)	Thermo Fisher Scientific Inc., Waltham, MA, USA
	Gibco™ <i>PBS Tablets</i> (18912-014)	Thermo Fisher Scientific Inc., Waltham, MA, USA
ELISA	<i>Reagent Diluent Concentrate 2</i> (DY995, für ANG-1-/ANG-2-ELISA)	R&D Systems®, Minneapolis, MN, USA
	<i>Assay Diluent</i> (für IL-8-ELISA)	10 % FBS in PBS
	Waschpuffer	0,05 % Tween-20 in PBS (2 Liter <i>Aqua dest.</i> + 4 Tabletten PBS + 1 ml Tween-20)
	<i>Coating Buffer</i> (für IL-8-ELISA)	0,1 M Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> pH 9,5 (1,0 l <i>Aqua dest.</i> + 7,13 g NaHCO <sub>3</sub> + 1,59 g Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> pH-Einstellung auf pH 9,5 mit 10 N NaOH)
Zellkultur	<i>Gelatin Solution</i> (2 % in H <sub>2</sub> O) (G1393-20ML)	Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Steinheim, Deutschland

**Tab. 9:** Zelllinien und zugehörige Zellkulturmedien

Zellart	Bezeichnung	Hersteller
HPMEC	<i>Human Pulmonary Microvascular Endothelial Cells</i> (HPMEC, cryopreserved, C-12281)	PromoCell GmbH, Heidelberg, Deutschland
	<i>Endothelial Cell Growth Medium MV2</i> (C-22022)	PromoCell GmbH, Heidelberg, Deutschland
	<i>Endothelial Cell Basal Medium MV</i> (C-22220)	PromoCell GmbH, Heidelberg, Deutschland

**Tab. 10:** Glaswaren

Kategorie	Bezeichnung	Hersteller
Zählkammer	Blaubrand® Neubauer (718605)	Brand GmbH + Co. KG, Wertheim, Deutschland
Deckgläser	Haemocytometer-Deckgläser für Zählkammern (723014)	Brand GmbH + Co. KG, Wertheim, Deutschland
Allgemeine Glaswaren	Messzylinder, Becher, Laborflaschen	Brand GmbH + Co. KG, Wertheim, Deutschland
	Duran® Becher Duran® Laborglasflaschen	DWK Life Sciences GmbH, Wertheim/Main, Deutschland



**Tab. 11:** Verbrauchsmaterialien

Kategorie	Bezeichnung	Hersteller
Pipettenspitzen	Biozym Spitzen (10 µl: VT0001X, 200 µl: 720210)	Biozym Scientific GmbH, Hessisch Oldendorf, Deutschland
	Biozym SurPhob® Spitzen (300 µl: VT0150X, 1000 µl: VT0005X, 1250 µl: VT0170X)	Biozym Scientific GmbH, Hessisch Oldendorf, Deutschland
Pasteur-Pipetten	Natron-Kalk-Glas, ISO 7712 (747720, autoklaviert)	Brand GmbH + Co. KG, Wertheim, Deutschland
Serologische Pipetten	Costar® Stripette® (25 ml: 4489, 10 ml: 4488, 5 ml: 4487)	Corning Incorporated, Corning, NY, USA
	Sarstedt <i>Serological Pipette</i> (2 ml: 86.1252.001)	Sarstedt AG & Co. KG, Nümbrecht, Deutschland
<i>Falcon-Tubes</i>	Cellstar® Polypropylen Röhren (15 ml: 188271; 50 ml: 227261)	Greiner Bio-One GmbH, Frickenhausen, Deutschland
Reaktionsgefäße	Eppendorf <i>Safe-Lock Tubes</i> (1,5 ml: 0030120086, 2 ml: 0030120094)	Eppendorf AG, Hamburg, Deutschland
	Eppendorf <i>Tubes</i> ® (5 ml: 0030119401)	Eppendorf AG, Hamburg, Deutschland
Kryo-Röhren	Nunc™ <i>CryoTube™ Vials</i> (1,5 ml: 377267, 4,5 ml: 337516)	Thermo Fisher Scientific Inc., Waltham, MA, USA
Zellkultur- falschen	Eppendorf <i>Cell Culture Flasks</i> (T-25: 0030710126, T-75: 0030711122)	Eppendorf AG, Hamburg, Deutschland
BCA / ELISA	<i>Microplate, 96 Well, PS, F-Bottom, Clear</i> (655101)	Greiner Bio-One GmbH, Frickenhausen, Deutschland
ELISA	Costar® <i>CIA/RIA Plate, 96 Well Half Area</i> (3690)	Corning Incorporated, Corning, NY, USA
<i>Phospho-eNOS- Assay</i>	Cellstar® <i>96 Well Cell Culture Plate</i> (655 180)	Greiner Bio-One GmbH, Frickenhausen, Deutschland
Versiegelungs- folie	4titude® <i>Microplate Seal</i> (4ti-0510)	4titude® Ltd, Berlin, Deutschland
Serum-Röhren	S-Monovette® 7,5 ml Z-Gel (Serum-Gel Gerinnungsaktivator, 01.1602)	Sarstedt AG & Co. KG, Nümbrecht, Deutschland
NIRS-Sensoren	<i>SenSmart™ Model 8004CA Regional Oxymetry EQUANOX Advance™ Sensor</i>	Nonin Medical, Inc., Plymouth, MN, USA
Labortücher	KimtechScience Labortücher (7557)	Kimberly-Clark Professional™, Kimberly-Clark GmbH, Koblenz, Deutschland
Einmal- Handschuhe	Nitril® NextGen®	Meditrade GmbH, Kiefersfelden, Deutschland
Desinfektion	Pursept® AF	Schülke & Mayr GmbH, Norderstedt, Deutschland

**Tab. 12:** Technische Ausrüstung

Gerät	Bezeichnung	Hersteller
Pipetten	Eppendorf <i>Reference</i> <sup>®</sup> 2 (Einkanal) (0,5 – 10 µl, 2 – 20 µl, 10 – 100 µl, 20 – 200 µl, 100 – 1000 µl)	Eppendorf AG, Hamburg, Deutschland
	Eppendorf <i>Reference</i> <sup>®</sup> 2 (Achtkanal) (10 – 100 µl, 30 – 300 µl)	Eppendorf AG, Hamburg, Deutschland
Pipettierhilfe	Accu-Jet <sup>®</sup> Pro	Brand GmbH + Co. KG, Wertheim, Deutschland
	Integra PipetBoy acu 2	Integra Biosciences GmbH, Biebertal, Deutschland
Zentrifugen	MiniSpin <sup>®</sup>	Eppendorf AG, Hamburg, Deutschland
	Heraeus <i>Biofuge Pico</i>	Heraeus Holding GmbH, Hanau, Deutschland
	<i>Centrifuge</i> 5412 R	Eppendorf AG, Hamburg, Deutschland
	<i>Centrifuge</i> 5810 R	Eppendorf AG, Hamburg, Deutschland
Orbital- Schüttler	<i>Bench Rocker</i> <sup>™</sup> 2D (BR2000)	Benchmark Scientific, Inc., Edison, NJ, USA
Vortex- Mischer	<i>Vortex-Genie</i> 2 (SI-0236)	Scientific Industries, Inc., Bohemia, NY, USA
<i>Plate Washer</i>	405 <i>Select Microplate Washer</i>	BioTek Instruments, Inc., Winooski, VT, USA
<i>Plate Reader</i>	<i>Cytation 3 Imaging Reader</i>	BioTek Instruments, Inc., Winooski, VT, USA
Multiplex- Analyzer	Luminex <sup>®</sup> MAGPIX <sup>®</sup> Analyzer (Serien-Nr.: MAGPX13263701)	Luminex <sup>®</sup> Corporation, Austin, TX, USA
	FLEXMAP 3D <sup>®</sup> Analyzer (Serien-Nr.: FM3DD16239021)	Luminex <sup>®</sup> Corporation, Austin, TX, USA
Mikroskop	Nikon <i>Eclipse TS100</i>	Nikon Instruments Europe BV, Amsterdam, Niederlande
<i>Laminar- Flow- Werkbank</i>	Heraeus <i>Instruments HeraSafe</i> <sup>™</sup> Sicherheitswerkbank	Heraeus Holding GmbH, Hanau, Deutschland
Absaug- System	VAS-10	Phoenix Instruments GmbH, Garbsen, Deutschland
Kühl- und Gefrier- schränke	-80 °C Ultratiefkühlschrank <i>HeraFreeze</i> <sup>™</sup>	Heraeus Holding GmbH, Hanau, Deutschland
	-20 °C Froster	Philipp Kirsch GmbH, Willstätt-Sand, Deutschland
	+4 °C Laborkühlgerät	Liebherr, Biberach an der Riß, Deutschland
Stickstoff- Tank	LS750	tec-lab GmbH, Taunusstein, Deutschland
CO <sub>2</sub> - Inkubator	<i>New Brunswick Galaxy</i> 170 R	Eppendorf AG, Hamburg, Deutschland
Wasserbad	Inkubations- / Inaktivierungsbad (1003)	GFL Gesellschaft für Labortechnik mbH, Burgwedel, Deutschland
Magnet- rührer	MR Hei-Standard	Heidolph Instruments GmbH & CO. KG, Schwabach, Deutschland

**Tab. 12:** Technische Ausrüstung (Fortsetzung)

Gerät	Bezeichnung	Hersteller
Analysewaage	CP225D-OCE	Sartorius AG, Göttingen, Deutschland
erweitertes hämodyn. Monitoring	<i>VolumeView™</i> - System mit EV1000™ Klinischer Plattform (Serien-Nr.: 148087051)	Edwards Lifesciences Corporation, Irvine, CA, USA
NIRS-Oxymeter	<i>Nonin® EQUANOX™ Model 7600 Regional Oximeter System</i>	Nonin Medical, Inc., Plymouth, MN, USA
Blutdruckmanschette	Boso <i>Varius</i>	Bosch + Sohn GmbH u. Co. KG, Jungingen, Deutschland

**Tab. 13:** Software

Verwendung	Bezeichnung	Hersteller
Auswertung/ Statistik	<i>Microsoft Excel</i> (Version 1902)	Microsoft Corporation, Redmond, WA, USA
	<i>GraphPad PRISM®</i> (8.1.1)	GraphPad Software, San Diego, CA, USA
<i>Plate Reader</i>	<i>Gen 5™ Microplate Reader and Imager Software</i>	BioTek Instruments, Inc., Winooski, VT, USA
<i>Multiplex-Analyzer</i>	xPonent Version 4.2.1705.0 ( <i>Luminex® MAGPIX® Analyzer</i> )	Luminex® Corporation, Austin, TX, USA
	xPonent Version 4.2.1441.0 ( <i>FLEXMAP 3D® Analyzer</i> )	Luminex® Corporation, Austin, TX, USA
erweitertes hämodynamisches Monitoring	EV1000™ Klinische Plattform (Panel Software Version: 1.9.0.755)	Edwards Lifesciences Corporation, Irvine, CA, USA
Patientendaten	<i>Orbis Medication</i>	AGFA HealthCare GmbH, Bonn, Deutschland
	Dräger <i>Integrated Care Manager</i> (ICM)	Drägerwerk AG & Co. KGaA, Lübeck, Deutschland
Vermessung der StO <sub>2</sub> -Kurven	<i>ImageXDistance</i>	Markus Scholl, Altenkunstadt, Deutschland

## 6.2 Veröffentlichungen und Kongressbeiträge

Daten bzw. Teilergebnisse der vorliegenden Studie wurden vorab in folgenden Publikationen veröffentlicht:

- Jennifer Gehlen, Sven Klaschik, Claudia Neumann, Mignon-Denise Keyver-Paik, Alexander Mustea, Martin Soehle, Stilla Frede, Markus Velten, Andreas Hoeft, Tobias Hilbert. Dynamic changes of angiotensin and endothelial nitric oxide supply during fluid resuscitation for major gyn-oncological surgery: a prospective observation. *Journal of Translational Medicine*. 18: 48 (2020). <https://doi.org/10.1186/s12967-020-02236-9>
- Marcel Scheck, Markus Velten, Sven Klaschik, Martin Soehle, Stilla Frede, Jennifer Gehlen, Jochen Hoch, Alexander Mustea, Andreas Hoeft, Tobias Hilbert. Differential modulation of endothelial cell function by fresh frozen plasma. *Life Sciences*. 254 (2020), 117780. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.117780>
- Sven Klaschik, Jennifer Gehlen, Claudia Neumann, Mignon-Denise Keyver-Paik, Martin Soehle, Stilla Frede, Markus Velten, Andreas Hoeft, Tobias Hilbert. Network of Mediators for Vascular Inflammation and Leakage Is Dysbalanced during Cytoreductive Surgery for Late-Stage Ovarian Cancer. *Mediators of Inflammation*, Vol. 2019, Article ID 5263717, 9 pages, 2019. <https://doi.org/10.1155/2019/5263717>

Des Weiteren erfolgte die Vorstellung von Teilergebnissen dieser Studie in Form von Posterpräsentationen als Kongressbeiträge:

- T. Hilbert, J. Gehlen, C. Neumann, M.-D. Keyver-Paik, M. Söhle, S. Frede, M. Velten, A. Hoeft, S. Klaschik. Zytoreduktive Chirurgie beim fortgeschrittenen Ovarial-Karzinom führt zu Dysregulationen innerhalb eines interaktiven Netzwerks proinflammatorischer und barriereaktiver Mediatoren. 21. Hauptstadtkongress der DGAI für Anästhesiologie und Intensivmedizin, 19. – 21. September 2019, Berlin.
  - Abstract in: *Anästh Intensivmed* 2019;60:S464–S471 Aktiv Druck & Verlag GmbH
- J. Gehlen, D. Timm, C. Neumann, B. Bette, S. Klaschik, M. Söhle, S. Frede, T. Hilbert. Das präoperative sVEGF-R1/-2-Verhältnis als Prädiktor des intra- und frühen postoperativen Verlaufs bei abdomineller Tumorchirurgie. 20. Hauptstadtkongress der DGAI für Anästhesiologie und Intensivmedizin, 20. – 22. September 2018, Berlin.
  - Abstract in: *Anästh Intensivmed* 2018;59:554-577 Aktiv Druck & Verlag GmbH

## 7. Abbildungsverzeichnis

- Abb. 1:** Ablaufschema des zielorientierten Therapiealgorithmus (GDT) während zytoreduktiver Chirurgie.. ..... 32
- Abb. 2:** Architektur des NIRS-Sensors mit dualem Emitter-Detektor-System (modifiziert nach der Broschüre „*SenSmart™ Model X-100 Universal Oximetry System*“ der Firma Nonin Medical, Inc.)..... 35
- Abb. 3:** Schematische Muskelsauerstoffsättigungskurve (StO<sub>2</sub>-Kurve) bei vaskulärem Okklusionstest (VOT)..... 37
- Abb. 4:** Versuchsprinzip des phospho-eNOS-ELISAs..... 47
- Abb. 5:** Einfuhr (Kristalloide, Kolloide, ggf. Transfusionen), Ausfuhr (Urin-, Drainageverluste sowie geschätzte Blut- und Evaporations-/Perspirationsverluste) und Bilanzierung als Absolutvolumina (links) sowie normalisiert auf das Körpergewicht und die Anästhesiedauer (rechts). ..... 50
- Abb. 6:** A - C: Intraoperativer Verlauf der Zielparameter der GDT (SVV, CI und MAP). D - F: Vergleich der individuellen Werte bei Operationsbeginn und -ende.. 52
- Abb. 7:** Intraoperativer Verlauf des systemischen vaskulären Widerstandsindices (SVRI).. ..... 53
- Abb. 8:** A – C und F: Intraoperativer Verlauf weiterer volumetrischer Parameter des erweiterten hämodynamischen Monitorings (GEDI, ITBI, ELWI und PVPI). D und E: Vergleich der individuellen Werte des GEDI und ITBI zwischen der ersten und letzten transpulmonalen Thermodilution (TPTD)..... 54
- Abb. 9:** A und B: Intraoperativer Verlauf weiterer makrohämodynamischer Parameter des erweiterten hämodynamischen Monitorings (CFI und GEF). C: Vergleich der individuellen Werte des CFI zwischen der ersten und letzten transpulmonalen Thermodilution (TPTD). ..... 55
- Abb. 10:** Intraoperativer Verlauf der Parameter der dynamischen peripheren Muskelsauerstoffsättigungskurve (links) und Vergleich der individuellen Werte des ersten und letzten vaskulären Okklusionstests (VOT; rechts).... 57
- Abb. 11:** Intraoperativer Verlauf der Parameter der dynamischen peripheren Muskelsauerstoffsättigungskurve (links) und Vergleich der individuellen Werte des ersten und letzten vaskulären Okklusionstests (VOT; rechts).... 58

- Abb. 12:** Statistischer Zusammenhang zwischen der zentralvenösen Sauerstoffsättigung ( $S_{cv}O_2$ ) bzw. dem systemischen vaskulären Widerstandsindex (SVRI) und den Parametern der Reperfusionphase nach vaskulärer Okklusion (Erholungsdauer (ED), Hyperämiephase (HP), Reperusionsquotient (RQ)). ..... 59
- Abb. 13:** Links: Perioperativer Verlauf der Gesamtproteinkonzentration. Rechts: Individuelle Entwicklung der Gesamtproteinkonzentration nach fünf Litern kumulativer Einfuhr (n = 27). ..... 61
- Abb. 14:** Perioperativer Verlauf proinflammatorischer Zytokine und Chemokine..... 62
- Abb. 15:** Perioperativer Verlauf von ANG-1, ANG-2 und sTIE-2. .... 64
- Abb. 16:** Perioperativer Verlauf von VEGF-D, sVEGFR-1 und sVEGFR-2..... 66
- Abb. 17:** Perioperativer Verlauf der im Serum gelösten endothelialen Adhäsionsproteine. .... 68
- Abb. 18:** Perioperativer Verlauf weiterer endothelassoziierter Marker- und Funktionsproteine..... 69
- Abb. 19:** Qualitative Bestimmung der Membranexpression der endothelialen Stickstoffmonoxidsynthase (eNOS) und ihrer am Serin-Rest 1177 phosphorylierten Form (phospho-eNOS) auf HPMEC nach Inkubation mit Basalmedium (Kontrolle; „Medium“) sowie mit präoperativ und nach fünf Litern Flüssigkeitszufuhr gewonnenen Patientenseren. .... 70
- Abb. 20:** Zugehöriges Serumprofil zur Untersuchung der eNOS- und phospho-eNOS-Membranexpression..... 72
- Abb. 21:** Statistischer Zusammenhang zwischen der Einfuhr und der postoperativen Beatmungsdauer (A), der Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation (ITS; B), der maximalen intraop. verabreichten Noradrenalin-Dosis (C) sowie der maximalen perioperativ gemessenen Laktatkonzentration (D). .... 73
- Abb. 22:** Statistischer Zusammenhang zwischen der Einfuhr und dem systemischen vaskulären Widerstandsindex (SVRI) bei Operationsbeginn..... 74
- Abb. 23:** Statistischer Zusammenhang zwischen der Einfuhr und dem Reperusionsquotienten (RQ) bei Operationsende (A) bzw. der Veränderung des Reperusionsquotienten (RQ-Ratio) im intraoperativen Verlauf (B)..... 75

- Abb. 24:** Statistischer Zusammenhang zwischen der Einfuhr und dem phospho-eNOS-Quotienten als Verhältnis der Membranexpression der phosphorylierten endothelialen Stickstoffmonoxidsynthase (phospho-eNOS) nach Inkubation mit nach fünf Litern Volumenzufuhr gewonnenen Serumproben gegenüber der Inkubation mit präoperativen Serumproben. .... 76
- Abb. 25:** Statistischer Zusammenhang zwischen der Einfuhr und der Gesamtproteinkonzentration im Serum nach fünf Litern Volumenzufuhr. ... 76
- Abb. 26:** Statistischer Zusammenhang zwischen der Einfuhr und der Serumkonzentration der Interleukine IL-6 (A) und IL-8 (B) am Folgetag der Operation.. .... 77
- Abb. 27:** Statistischer Zusammenhang zwischen der Einfuhr und ausgewählten Serumkonzentrationen und -Quotienten der Angiotensin-Familie am Folgetag der Operation. .... 78
- Abb. 28:** Statistischer Zusammenhang zwischen der Einfuhr und der Gesamtkonzentration der zirkulierenden VEGF-Rezeptoren sVEGFR-1 und -2 nach fünf Litern Flüssigkeitszufuhr..... 79

## 8. Tabellenverzeichnis

<b>Tab. 1:</b>	Patientencharakteristika und Prozedurendetails .....	118
<b>Tab. 2:</b>	Intraoperativer Verlauf der Parameter des erweiterten hämodynamischen Monitorings.....	119
<b>Tab. 3:</b>	Intraoperativer Verlauf der Parameter der dynamischen peripheren Muskelsauerstoffsättigungskurve .....	120
<b>Tab. 4:</b>	Perioperatives Serumprofil ausgewählter Marker und Mediatoren der vaskulären Funktion und Integrität .....	122
<b>Tab. 5:</b>	Qualitative Bestimmung der Membranexpression der am Serin-Rest Ser-1177 phosphorylierten endothelialen Stickstoffmonoxidsynthase (phospho-eNOS) sowie ihres nicht-phosphorylierten Korrelates auf humanen pulmonalen mikrovaskulären Endothelzellen (HPMEC) nach Inkubation mit Basalmedium (Kontrolle) sowie mit Patientenseren, die präoperativ und nach fünf Litern intraoperativer Flüssigkeitszufuhr gewonnen wurden.....	126
<b>Tab. 6:</b>	Reagenzien .....	127
<b>Tab. 7:</b>	Verwendete <i>Kits</i> .....	127
<b>Tab. 8:</b>	Puffer und Lösungen .....	128
<b>Tab. 9:</b>	Zelllinien und zugehörige Zellkulturmedien .....	128
<b>Tab. 10:</b>	Glaswaren .....	128
<b>Tab. 11:</b>	Verbrauchsmaterialien .....	129
<b>Tab. 12:</b>	Technische Ausrüstung.....	130
<b>Tab. 13:</b>	Software .....	131



## 9. Literaturverzeichnis

Achen MG, Jeltsch M, Kukk E, Mäkinen T, Vitali A, Wilks AF, Alitalo K, Stacker SA. Vascular endothelial growth factor D (VEGF-D) is a ligand for the tyrosine kinases VEGF receptor 2 (Flk1) and VEGF receptor 3 (Flt4). *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998. 95: 548–553

Alazawi W, Pirmadjid N, Lahiri R, Bhattacharya S. Inflammatory and Immune Responses to Surgery and Their Clinical Impact. *Ann Surg*. 2016. 264: 73–80

Alfieri A, Ong ACM, Kammerer RA, Solanky T, Bate S, Tasab M, Brown NJ, Brookes ZL. Angiopoietin-1 regulates microvascular reactivity and protects the microcirculation during acute endothelial dysfunction: role of eNOS and VE-cadherin. *Pharmacol Res*. 2014. 80: 43–51

Ataseven B, Grimm C, Harter P, Heitz F, Traut A, Prader S, Du Bois A. Prognostic impact of debulking surgery and residual tumor in patients with epithelial ovarian cancer FIGO stage IV. *Gynecol Oncol*. 2016. 140: 215–220

Atochin DN, Wang A, Liu VWT, Critchlow JD, Dantas APV, Looft-Wilson R, Murata T, Salomone S, Shin HK, Ayata C, Moskowitz MA, Michel T, Sessa WC, Huang PL. The phosphorylation state of eNOS modulates vascular reactivity and outcome of cerebral ischemia in vivo. *J Clin Invest*. 2007. 117: 1961–1967

Baigrie RJ, Lamont PM, Kwiatkowski D, Dallman MJ, Morris PJ. Systemic cytokine response after major surgery. *Br J Surg*. 1992. 79: 757–760

Balzer F, Sander M, Simon M, Spies C, Habicher M, Treskatsch S, Mezger V, Schirmer U, Heringlake M, Wernecke K-D, Grubitzsch H, Heymann C von. High central venous saturation after cardiac surgery is associated with increased organ failure and long-term mortality: an observational cross-sectional study. *Crit Care*. 2015. 19: 168

Barbić J, Ivić D, Alkhamis T, Drenjancević D, Ivić J, Harsanji-Drenjancević I, Turina I, Vcev A. Kinetics of changes in serum concentrations of procalcitonin, interleukin-6, and C-reactive protein after elective abdominal surgery. Can it be used to detect postoperative complications? *Coll Antropol.* 2013. 37: 195–201

Barlin JN, Puri I, Bristow RE. Cytoreductive surgery for advanced or recurrent endometrial cancer: a meta-analysis. *Gynecol Oncol.* 2010. 118: 14–18

Bartels SA, Bezemer R, Vries FJW de, Milstein DMJ, Lima A, Cherpanath TG v., van den Meiracker AH, van Bommel J, Heger M, Karemaker JM, Ince C. Multi-site and multi-depth near-infrared spectroscopy in a model of simulated (central) hypovolemia: lower body negative pressure. *Intensive Care Med.* 2011. 37: 671–677

Bell JC, Rylah BG, Chambers RW, Peet H, Mohamed F, Moran BJ. Perioperative management of patients undergoing cytoreductive surgery combined with heated intraperitoneal chemotherapy for peritoneal surface malignancy: a multi-institutional experience. *Ann Surg Oncol.* 2012. 19: 4244–4251

Bendjelid K, Marx G, Kiefer N, Simon TP, Geisen M, Hoeft A, Siegenthaler N, Hofer CK. Performance of a new pulse contour method for continuous cardiac output monitoring: validation in critically ill patients. *Br J Anaesth.* 2013. 111: 573–579

Benest AV, Kruse K, Savant S, Thomas M, Laib AM, Loos EK, Fiedler U, Augustin HG. Angiopoietin-2 is critical for cytokine-induced vascular leakage. *PLoS ONE.* 2013. 8: e70459

Bennett VA, Vidouris A, Cecconi M. Effects of Fluids on the Macro- and Microcirculations. *Crit Care.* 2018. 22: 74

Bezemer R, Lima A, Myers D, Klijn E, Heger M, Goedhart PT, Bakker J, Ince C. Assessment of tissue oxygen saturation during a vascular occlusion test using near-infrared spectroscopy: the role of probe spacing and measurement site studied in healthy volunteers. *Crit Care.* 2009. 13 Suppl 5: S4

Bihari S, Wiersema UF, Schembri D, Pasquale CG de, Dixon D-L, Prakash S, Lawrence MD, Bowden JJ, Bersten AD. Bolus intravenous 0.9% saline, but not 4% albumin or 5% glucose, causes interstitial pulmonary edema in healthy subjects. *J Appl Physiol*. 2015. 119: 783–792

Bleiler D, Bleiler S, Sinner B. Perioperatives Management im Rahmen der CRS und HIPEC : Anästhesiologische Aspekte. *Chirurg*. 2018. 89: 687–692

Brand AH, DiSilvestro PA, Sehouli J, Berek JS. Cytoreductive surgery for ovarian cancer: quality assessment. *Ann Oncol*. 2017. 28: viii25-viii29

Brown MR, Blanchette JO, Kohn EC. Angiogenesis in ovarian cancer. *Baillieres Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2000. 14: 901–918

Bruegger D, Rehm M, Jacob M, Chappell D, Stoeckelhuber M, Welsch U, Conzen P, Becker BF. Exogenous nitric oxide requires an endothelial glycocalyx to prevent postischemic coronary vascular leak in guinea pig hearts. *Crit Care*. 2008. 12: R73

Byrne L, Obonyo NG, Diab SD, Dunster KR, Passmore MR, Boon A-C, Hoe LS, Pedersen S, Fauzi MH, Pimenta LP, van Haren F, Anstey CM, Cullen L, Tung J-P, Shekar K, Maitland K, Fraser JF. Unintended Consequences: Fluid Resuscitation Worsens Shock in an Ovine Model of Endotoxemia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018. 198: 1043–1054

Calfee CS, Gallagher D, Abbott J, Thompson BT, Matthay MA. Plasma angiopoietin-2 in clinical acute lung injury: prognostic and pathogenetic significance. *Crit Care Med*. 2012. 40: 1731–1737

Cao R-N, Tang L, Xia Z-Y, Xia R. Endothelial glycocalyx as a potential therapeutic target in organ injuries. *Chin Med J*. 2019. 132: 963–975

Carsetti A, Watson X, Cecconi M. Haemodynamic coherence in perioperative setting. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2016. 30: 445–452

Carvalho GL, Wakabayashi G, Shimazu M, Karahashi T, Yoshida M, Yamamoto S, Matsushima K, Mukaida N, Clark BD, Takabayashi T, Brandt CT, Kitajima M. Anti-interleukin-8 monoclonal antibody reduces free radical production and improves hemodynamics and survival rate in endotoxic shock in rabbits. *Surgery*. 1997. 122: 60–68

Cedervall J, Dimberg A, Olsson A-K. Tumor-Induced Local and Systemic Impact on Blood Vessel Function. *Mediators Inflamm*. 2015. 2015: 418290

Chakrabarti M, Nordin A. Debulking hysterectomy followed by chemoradiotherapy versus chemoradiotherapy for FIGO stage IB2/II cervical cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016. 24: 1276

Chang SJ, Bristow RE, Chi DS, Cliby WA. Role of aggressive surgical cytoreduction in advanced ovarian cancer. *J Gynecol Oncol*. 2015. 26: 336–342

Chappell D, Bruegger D, Potzel J, Jacob M, Brettner F, Vogeser M, Conzen P, Becker BF, Rehm M. Hypervolemia increases release of atrial natriuretic peptide and shedding of the endothelial glycocalyx. *Crit Care*. 2014. 18: 538

Chappell D, Jacob M, Becker BF, Hofmann-Kiefer K, Conzen P, Rehm M. Expedition glycocalyx. A newly discovered "Great Barrier Reef". *Anaesthesist*. 2008a. 57: 959–969

Chappell D, Jacob M, Hofmann-Kiefer K, Conzen P, Rehm M. A rational approach to perioperative fluid management. *Anesthesiology*. 2008b. 109: 723–740

Charlton M, Sims M, Coats T, Thompson JP. The microcirculation and its measurement in sepsis. *J Intensive Care Soc*. 2017. 18: 221–227

Chawla LS, Ince C, Chappell D, Gan TJ, Kellum JA, Mythen M, Shaw AD. Vascular content, tone, integrity, and haemodynamics for guiding fluid therapy: a conceptual approach. *Br J Anaesth*. 2014. 113: 748–755

Chen J-X, Zeng H, Reese J, Aschner JL, Meyrick B. Overexpression of angiotensin-2 impairs myocardial angiogenesis and exacerbates cardiac fibrosis in the diabetic db/db mouse model. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2012. 302: H1003-12

Clajus C, Lukasz A, David S, Hertel B, Lichtinghagen R, Parikh SM, Simon A, Ismail I, Haller H, Kümpers P. Angiotensin-2 is a potential mediator of endothelial barrier dysfunction following cardiopulmonary bypass. *Cytokine*. 2012. 60: 352–359

Colantonio L, Claroni C, Fabrizi L, Marcelli ME, Sofra M, Giannarelli D, Garofalo A, Forastiere E. A randomized trial of goal directed vs. standard fluid therapy in cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *J Gastrointest Surg*. 2015. 19: 722–729

Cotton BA, Guy JS, Morris JA, Abumrad NN. The cellular, metabolic, and systemic consequences of aggressive fluid resuscitation strategies. *Shock*. 2006. 26: 115–121

Creteur J. Muscle StO<sub>2</sub> in critically ill patients. *Curr Opin Crit Care*. 2008. 14: 361–366

Creteur J, Carollo T, Soldati G, Buchele G, De Backer D, Vincent J-L. The prognostic value of muscle StO<sub>2</sub> in septic patients. *Intensive Care Med*. 2007. 33: 1549–1556

Cruickshank AM, Fraser WD, Burns HJ, van Damme J, Shenkin A. Response of serum interleukin-6 in patients undergoing elective surgery of varying severity. *Clin Sci*. 1990. 79: 161–165

Cummings CJ, Sessler CN, Beall LD, Fisher BJ, Best AM, Fowler AA. Soluble E-selectin levels in sepsis and critical illness. Correlation with infection and hemodynamic dysfunction. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997. 156: 431–437

Davis JS, Yeo TW, Piera KA, Woodberry T, Celermajer DS, Stephens DP, Anstey NM. Angiotensin-2 is increased in sepsis and inversely associated with nitric oxide-dependent microvascular reactivity. *Crit Care*. 2010. 14: R89

De Backer D, Donadello K, Cortes DO. Monitoring the microcirculation. *J Clin Monit Comput*. 2012. 26: 361–366

De Backer D, Donadello K, Taccone FS, Ospina-Tascon G, Salgado D, Vincent J-L. Microcirculatory alterations: potential mechanisms and implications for therapy. *Ann Intensive Care*. 2011. 1: 27

De Backer D, Dubois M-J, Schmartz D, Koch M, Ducart A, Barvais L, Vincent J-L. Microcirculatory Alterations in Cardiac Surgery: Effects of Cardiopulmonary Bypass and Anesthesia. *Ann Thorac Surg*. 2009. 88: 1396–1403

De Backer D, Orbegozo Cortes D, Donadello K, Vincent J-L. Pathophysiology of microcirculatory dysfunction and the pathogenesis of septic shock. *Virulence*. 2014. 5: 73–79

Dekker NAM, van Leeuwen, Anoenk L I, van Strien, Willem W J, Majolee J, Szulcek R, Vonk ABA, Hordijk PL, Boer C, van den Brom, Charissa E. Microcirculatory perfusion disturbances following cardiac surgery with cardiopulmonary bypass are associated with in vitro endothelial hyperpermeability and increased angiotensin-2 levels. *Crit Care*. 2019a. 23: 117

Dekker NAM, Veerhoek D, Koning NJ, van Leeuwen, A L I, Elbers PWG, van den Brom, C E, Vonk ABA, Boer C. Postoperative microcirculatory perfusion and endothelial glycocalyx shedding following cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *Anaesthesia*. 2019b. 74: 609–618

Delpy DT, Cope M, van der Zee P, Arridge S, Wray S, Wyatt J. Estimation of optical pathlength through tissue from direct time of flight measurement. *Phys Med Biol*. 1988. 33: 1433–1442

Desale MG, Tanner EJ, Sinno AK, Angarita AA, Fader AN, Stone RL, Levinson KL, Bristow RE, Roche KL. Perioperative fluid status and surgical outcomes in patients undergoing cytoreductive surgery for advanced epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2017. 144: 61–64

Desborough JP. The stress response to trauma and surgery. *Br J Anaesth*. 2000. 85: 109–117

Doerschug KC, Delsing AS, Schmidt GA, Haynes WG. Impairments in microvascular reactivity are related to organ failure in human sepsis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2007. 293: H1065-1071

Doherty M, Buggy DJ. Intraoperative fluids: how much is too much? *Br J Anaesth*. 2012. 109: 69–79

Domizi R, Damiani E, Scorcella C, Carsetti A, Castagnani R, Vannicola S, Bolognini S, Gabbanelli V, Pantanetti S, Donati A. Association between sublingual microcirculation, tissue perfusion and organ failure in major trauma: A subgroup analysis of a prospective observational study. *PLoS ONE*. 2019. 14: e0213085

Du Bois A, Reuss A, Pujade-Lauraine E, Harter P, Ray-Coquard I, Pfisterer J. Role of surgical outcome as prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer: A combined exploratory analysis of 3 prospectively randomized phase 3 multicenter trials. *Cancer*. 2009. 115: 1234–1244

Duan C-Y, Zhang J, Wu H-L, Li T, Liu L-M. Regulatory mechanisms, prophylaxis and treatment of vascular leakage following severe trauma and shock. *Military Med Res*. 2017. 4: 1–11

Durán WN, Beuve AV, Sánchez FA. Nitric oxide, S-nitrosation, and endothelial permeability. *IUBMB Life*. 2013. 65: 819–826

Durán WN, Breslin JW, Sánchez FA. The NO cascade, eNOS location, and microvascular permeability. *Cardiovasc Res*. 2010. 87: 254–261

Eng OS, Dumitra S, O'Leary M, Raouf M, Wakabayashi M, Dellinger TH, Han ES, Lee SJ, Paz IB, Lee B. Association of Fluid Administration With Morbidity in Cytoreductive Surgery With Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy. *JAMA Surg*. 2017. 152: 1156–1160

Erzen B, Sabovic M, Sebestjen M, Keber I, Poredos P. Interleukin-6 correlates with endothelial dysfunction in young post-myocardial infarction patients. *Cardiology*. 2007. 107: 111–116

Escobar B, Medina-Piedrahita P, Gómez-Henao P, Higuera-Palacio A, García-Mora M, Ruiz-Villa JO, Borrero-Cortés C. Cytoreductive surgery plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Rev Colomb Anesthesiol*. 2018. 46: 134–142

Esteve-Pérez N, Ferrer-Robles A, Gómez-Romero G, Fabián-Gonzalez D, Verd-Rodríguez M, Mora-Fernandez LC, Segura-Sampedro JJ, Tejada-Gavela S, Morales-Soriano R. Goal-directed therapy in cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: a prospective observational study. *Clin Transl Oncol*. 2018

Feldheiser A, Hunsicker O, Kaufner L, Köhler J, Sieglitz H, Casans Francés R, Wernecke K-D, Sehouli J, Spies C. Dynamic muscle O<sub>2</sub> saturation response is impaired during major non-cardiac surgery despite goal-directed haemodynamic therapy. *Rev Esp Anestesiol Reanim*. 2016. 63: 149–158

Felmeden DC, Blann AD, Spencer CGC, Beevers DG, Lip GYH. A comparison of flow-mediated dilatation and von Willebrand factor as markers of endothelial cell function in health and in hypertension: relationship to cardiovascular risk and effects of treatment: a substudy of the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2003. 14: 425–431

Fiedler U, Augustin HG. Angiopoietins: a link between angiogenesis and inflammation. *Trends Immunol*. 2006. 27: 552–558

Fiedler U, Reiss Y, Scharpfenecker M, Grunow V, Koidl S, Thurston G, Gale NW, Witzernath M, Rosseau S, Suttorp N, Sobke A, Herrmann M, Preissner KT, Vajkoczy P, Augustin HG. Angiopoietin-2 sensitizes endothelial cells to TNF- $\alpha$  and has a crucial role in the induction of inflammation. *Nat Med*. 2006. 12: 235–239

Findley CM, Cudmore MJ, Ahmed A, Kontos CD. VEGF induces Tie2 shedding via a phosphoinositide 3-kinase/Akt dependent pathway to modulate Tie2 signaling. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2007. 27: 2619–2626

Fisher J, Douglas JJ, Linder A, Boyd JH, Walley KR, Russell JA. Elevated Plasma Angiopoietin-2 Levels Are Associated With Fluid Overload, Organ Dysfunction, and Mortality in Human Septic Shock. *Crit Care Med*. 2016. 44: 2018–2027

Fleming I, Busse R. Molecular mechanisms involved in the regulation of the endothelial nitric oxide synthase. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2003. 284: R1-12



Förstermann U, Sessa WC. Nitric oxide synthases: regulation and function. *Eur Heart J*. 2012. 33: 829-37, 837a-837d

Futier E, Christophe S, Robin E, Petit A, Pereira B, Desbordes J, Bazin J-E, Vallet B. Use of near-infrared spectroscopy during a vascular occlusion test to assess the microcirculatory response during fluid challenge. *Crit Care*. 2011. 15: R214

Garcia V, Sessa WC. Endothelial NOS: perspective and recent developments. *Br J Pharmacol*. 2019. 176: 189–196

Garcia X, Guyette FX, Pinsky MR. Use of Non-invasive Tissue Oxygen Saturation Monitoring to Assess Cardiovascular Insufficiency. In: Vincent J-L, Hrsg. *Annual Update in Intensive Care and Emergency Medicine 2011*. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2011: 375–379

Gehlen J, Klaschik S, Neumann C, Keyver-Paik M-D, Mustea A, Soehle M, Frede S, Velten M, Hoeft A, Hilbert T. Dynamic changes of angiopoietins and endothelial nitric oxide supply during fluid resuscitation for major gyn-oncological surgery: a prospective observation. *J Transl Med*. 2020. 18: 48

Godo S, Shimokawa H. Endothelial Functions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2017. 37: e108-e114

Goettsch W, Gryczka C, Korff T, Ernst E, Goettsch C, Seebach J, Schnittler H-J, Augustin HG, Morawietz H. Flow-dependent regulation of angiopoietin-2. *J Cell Physiol*. 2008. 214: 491–503

Gómez H, Torres A, Polanco P, Kim HK, Zenker S, Puyana JC, Pinsky MR. Use of non-invasive NIRS during a vascular occlusion test to assess dynamic tissue O<sub>2</sub> saturation response. *Intensive Care Med*. 2008. 34: 1600–1607

Greco M, Palumbo C, Sicuro F, Lobreglio G. Soluble Fms-Like Tyrosine Kinase-1 Is A Marker of Endothelial Dysfunction During Sepsis. *J Clin Med Res*. 2018. 10: 700–706

Grocott MPW, Mythen MG, Gan TJ. Perioperative fluid management and clinical outcomes in adults. *Anesth Analg*. 2005. 100: 1093–1106

Gruartmoner G, Mesquida J, Ince C. Fluid therapy and the hypovolemic microcirculation. *Curr Opin Crit Care*. 2015. 21: 276–284

Harville DA. Maximum Likelihood Approaches to Variance Component Estimation and to Related Problems. *Journal of the American Statistical Association*. 1977. 72: 320–338

Hilbert T, Duerr GD, Hamiko M, Frede S, Rogers L, Baumgarten G, Hoefft A, Velten M. Endothelial permeability following coronary artery bypass grafting: an observational study on the possible role of angiopoietin imbalance. *Crit Care*. 2016. 20: 51

Hippensteel JA, Uchimido R, Tyler PD, Burke RC, Han X, Zhang F, McMurtry SA, Colbert JF, Lindsell CJ, Angus DC, Kellum JA, Yealy DM, Linhardt RJ, Shapiro NI, Schmidt EP. Intravenous fluid resuscitation is associated with septic endothelial glycocalyx degradation. *Crit Care*. 2019. 23: 259

Hofer CK, Cannesson M. Monitoring fluid responsiveness. *Acta Anaesthesiol Taiwan*. 2011. 49: 59–65

Holte K, Sharrock NE, Kehlet H. Pathophysiology and clinical implications of perioperative fluid excess. *Br J Anaesth*. 2002. 89: 622–632

Hu YJ, Wei AN, Chook P, Yin Y, Cheng W, Wu MJ, Celermajer DS, Woo KS. Impact of non-cardiovascular surgery on reactive hyperaemia and arterial endothelial function. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2013. 40: 466–472

Huang Y-Q, Li J-J, Hu L, Lee M, Karpatkin S. Thrombin induces increased expression and secretion of angiopoietin-2 from human umbilical vein endothelial cells. *Blood*. 2002. 99: 1646–1650

Huber W, Zanner R, Schneider G, Schmid R, Lahmer T. Assessment of Regional Perfusion and Organ Function: Less and Non-invasive Techniques. *Front Med (Lausanne)*. 2019. 6: 50

Hung M-J, Cherng W-J, Hung M-Y, Wu H-T, Pang J-HS. Interleukin-6 inhibits endothelial nitric oxide synthase activation and increases endothelial nitric oxide synthase binding to stabilized caveolin-1 in human vascular endothelial cells. *J Hypertens*. 2010. 28: 940–951

Hyttel-Sorensen S, Hessel TW, Greisen G. Peripheral tissue oximetry: comparing three commercial near-infrared spectroscopy oximeters on the forearm. *J Clin Monit Comput*. 2014. 28: 149–155

Ibata S, Sato T, Takada K, Tatekoshi A, Hashimoto A, Kamihara Y, Jomen W, Horiguchi H, Ono K, Murase K, Iyama S, Miyanishi K, Sato Y, Takimoto R, Kobune M, Kato J. Isoform D of vascular endothelial growth factor in systemic capillary leak syndrome: a case report. *J Med Case Rep*. 2016. 10: 125

Ince C. The microcirculation is the motor of sepsis. *Crit Care*. 2005. 9 Suppl 4: S13-9

Ince C. Hemodynamic coherence and the rationale for monitoring the microcirculation. *Crit Care*. 2015. 19 Suppl 3: S8

Jacob M, Chappell D, Becker BF. Regulation of blood flow and volume exchange across the microcirculation. *Crit Care*. 2016. 20: 319

Johansson PI, Stensballe J, Rasmussen LS, Ostrowski SR. 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

Jones S, Chiesa ST, Chaturvedi N, Hughes AD. Recent developments in near-infrared spectroscopy (NIRS) for the assessment of local skeletal muscle microvascular function and capacity to utilise oxygen. *Artery Res*. 2016. 16: 25–33

Jozwiak M, Monnet X, Teboul J-L. Less or more hemodynamic monitoring in critically ill patients. *Curr Opin Crit Care*. 2018. 24: 309–315

Jozwiak M, Teboul J-L, Monnet X. Extravascular lung water in critical care: recent advances and clinical applications. *Ann Intensive Care*. 2015. 5: 38

Kajdi M-E, Beck-Schimmer B, Held U, Kofmehl R, Lehmann K, Ganter MT. Anaesthesia in patients undergoing cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: retrospective analysis of a single centre three-year experience. *World J Surg Oncol*. 2014. 12: 136

Kayakabe K, Kuroiwa T, Sakurai N, Ikeuchi H, Kadiombo AT, Sakairi T, Matsumoto T, Maeshima A, Hiromura K, Nojima Y. Interleukin-6 promotes destabilized angiogenesis by modulating angiopoietin expression in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2012. 51: 1571–1579

Kendall RL, Thomas KA. Inhibition of vascular endothelial cell growth factor activity by an endogenously encoded soluble receptor. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1993. 90: 10705–10709

Kendall RL, Wang G, Thomas KA. Identification of a natural soluble form of the vascular endothelial growth factor receptor, FLT-1, and its heterodimerization with KDR. *Biochem Biophys Res Commun*. 1996. 226: 324–328

Kiefer N, Hofer CK, Marx G, Geisen M, Giraud R, Siegenthaler N, Hoefft A, Bendjelid K, Rex S. Clinical validation of a new thermodilution system for the assessment of cardiac output and volumetric parameters. *Crit Care*. 2012. 16: R98

Kim TK, Cho YJ, Min JJ, Murkin JM, Bahk J-H, Hong DM, Jeon Y. Microvascular reactivity and clinical outcomes in cardiac surgery. *Crit Care*. 2015. 19: 316

Klaschik S, Gehlen J, Neumann C, Keyver-Paik M-D, Soehle M, Frede S, Velten M, Hoefft A, Hilbert T. Network of Mediators for Vascular Inflammation and Leakage Is Dysbalanced during Cytoreductive Surgery for Late-Stage Ovarian Cancer. *Mediators Inflamm*. 2019. 2019: 5263717

Krüttgen A, Rose-John S. Interleukin-6 in sepsis and capillary leakage syndrome. *J Interferon Cytokine Res*. 2012. 32: 60–65

Kulemann B, Timme S, Seifert G, Holzner PA, Glatz T, Sick O, Chikhladze S, Bronsert P, Hoepfner J, Werner M, Hopt UT, Marjanovic G. Intraoperative crystalloid overload leads to substantial inflammatory infiltration of intestinal anastomoses—a histomorphological analysis. *Surgery*. 2013. 154: 596–603

Lee YI, Smith RL, Caraher EJ, Crowley G, Haider SH, Kwon S, Nolan A. Fluid resuscitation-associated increased mortality and inflammatory cytokine expression in murine polymicrobial sepsis. *J Clin Transl Sci.* 2017. 1: 265–266

Lee Y-R, Liu M-T, Lei H-Y, Liu C-C, Wu J-M, Tung Y-C, Lin Y-S, Yeh T-M, Chen S-H, Liu H-S. MCP-1, a highly expressed chemokine in dengue haemorrhagic fever/dengue shock syndrome patients, may cause permeability change, possibly through reduced tight junctions of vascular endothelium cells. *J Gen Virol.* 2006. 87: 3623–3630

Lima A, van Bommel J, Sikorska K, van Genderen M, Klijn E, Lesaffre E, Ince C, Bakker J. The relation of near-infrared spectroscopy with changes in peripheral circulation in critically ill patients. *Crit Care Med.* 2011. 39: 1649–1654

Lipcsey M, Woinarski NCZ, Bellomo R. Near infrared spectroscopy (NIRS) of the thenar eminence in anesthesia and intensive care. *Ann Intensive Care.* 2012. 2: 11

Lukasz A, Hillgruber C, Oberleithner H, Kusche-Vihrog K, Pavenstädt H, Rovas A, Hesse B, Goerge T, Kümpers P. Endothelial glycocalyx breakdown is mediated by angiopoietin-2. *Cardiovasc Res.* 2017. 113: 671–680

Madsen PL, Secher NH. Near-infrared oximetry of the brain. *Prog Neurobiol.* 1999. 58: 541–560

Maisonpierre PC, Suri C, Jones PF, Bartunkova S, Wiegand SJ, Radziejewski C, Compton D, McClain J, Aldrich TH, Papadopoulos N, Daly TJ, Davis S, Sato TN, Yancopoulos GD. Angiopoietin-2, a natural antagonist for Tie2 that disrupts in vivo angiogenesis. *Science.* 1997. 277: 55–60

Malhotra K, Axisa B. Low plasma albumin linked to fluid overload in postoperative epidural patients. *Ann R Coll Surg Engl.* 2009. 91: 703–707

Mancini DM, Bolinger L, Li H, Kendrick K, Chance B, Wilson JR. Validation of near-infrared spectroscopy in humans. *J Appl Physiol.* 1994. 77: 2740–2747

- Maynard SE, Min J-Y, Merchan J, Lim K-H, Li J, Mondal S, Libermann TA, Morgan JP, Sellke FW, Stillman IE, Epstein FH, Sukhatme VP, Karumanchi SA. Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. *J Clin Invest*. 2003. 111: 649–658
- McCormick PW, Stewart M, Goetting MG, Balakrishnan G. Regional cerebrovascular oxygen saturation measured by optical spectroscopy in humans. *Stroke*. 1991. 22: 596–602
- Meredith IT, Currie KE, Anderson TJ, Roddy MA, Ganz P, Creager MA. Postischemic vasodilation in human forearm is dependent on endothelium-derived nitric oxide. *Am J Physiol*. 1996. 270: H1435-40
- Mesquida J, Gruartmoner G, Espinal C. Skeletal muscle oxygen saturation (StO<sub>2</sub>) measured by near-infrared spectroscopy in the critically ill patients. *Biomed Res Int*. 2013. 2013: 502194
- Michael K. Intraoperative Infusionstherapie. In: Kretz F-J, Hrsg. *Anästhesie und Intensivmedizin*. Berlin: Springer, 2006: 179–183
- Michels G. Hämodynamisches Monitoring. In: Michels G, Kochanek M, Hrsg. *Repetitorium Internistische Intensivmedizin*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2017: 55–74
- Miller TE, Myles PS. Perioperative Fluid Therapy for Major Surgery. *Anesthesiology*. 2019. 130: 825–832
- Murkin JM, Arango M. Near-infrared spectroscopy as an index of brain and tissue oxygenation. *Br J Anaesth*. 2009. 103 Suppl 1: i3-13
- Naumann DN, Beaven A, Dretzke J, Hutchings S, Midwinter MJ. Searching For the Optimal Fluid to Restore Microcirculatory Flow Dynamics After Haemorrhagic Shock: A Systematic Review of Preclinical Studies. *Shock*. 2016. 46: 609–622

Naumann DN, Hazeldine J, Midwinter MJ, Hutchings SD, Harrison P. Poor microcirculatory flow dynamics are associated with endothelial cell damage and glycocalyx shedding after traumatic hemorrhagic shock. *J Trauma Acute Care Surg*. 2018. 84: 81–88

Navarro LHC, Bloomstone JA, Auler JOC, Cannesson M, Della Rocca G, Gan TJ, Kinsky M, Magder S, Miller TE, Mythen M, Perel A, Reuter DA, Pinsky MR, Kramer GC. Perioperative fluid therapy: a statement from the international Fluid Optimization Group. *Perioper Med (Lond)*. 2015. 4: 3

Nick AM, Coleman RL, Ramirez PT, Sood AK. A framework for a personalized surgical approach to ovarian cancer. *Nat Rev Clin Oncol*. 2015. 12: 239–245

Norberg Å, Rooyackers O, Segersvärd R, Wernerman J. Leakage of albumin in major abdominal surgery. *Crit Care*. 2016. 20: 113

Ong PK, Melchior B, Martins YC, Hofer A, Orjuela-Sánchez P, Cabrales P, Zanini GM, Frangos JA, Carvalho LJM. Nitric oxide synthase dysfunction contributes to impaired cerebroarteriolar reactivity in experimental cerebral malaria. *PLoS Pathog*. 2013. 9: e1003444

Orbegozo D, Su F, Xie K, Rahmania L, Taccone FS, De Backer D, Vincent J-L, Creteur J. Peripheral Muscle Near-Infrared Spectroscopy Variables are Altered Early in Septic Shock. *Shock*. 2018. 50: 87–95

Parikh SM. Angiopoietins and Tie2 in vascular inflammation. *Curr Opin Hematol*. 2017. 24: 432–438

Parikh SM, Mammoto T, Schultz A, Yuan H-T, Christiani D, Karumanchi SA, Sukhatme VP. Excess circulating angiopoietin-2 may contribute to pulmonary vascular leak in sepsis in humans. *PLoS Med*. 2006. 3: e46

Parke R, Bihari S, Dixon D-L, Gilder E, Cavallaro E, McGuinness S, Bersten AD. Fluid resuscitation associated with elevated angiopoietin-2 and length of mechanical ventilation after cardiac surgery. *Crit Care Resusc*. 2018. 20: 198–208

Passmore MR, Byrne L, Obonyo NG, See Hoe LE, Boon A-C, Diab SD, Dunster KR, Bisht K, Tung J-P, Fauzi MH, Narula M, Pedersen SE, Esguerra-Lallen A, Simonova G, Sultana A, Anstey CM, Shekar K, Maitland K, Suen JY, Fraser JF. Inflammation and lung injury in an ovine model of fluid resuscitated endotoxemic shock. *Respir Res*. 2018. 19: 231

Patankar S, Burke WM, Hou JY, Tergas AI, Huang Y, Ananth CV, Neugut AI, Hershman DL, Wright JD. Risk stratification and outcomes of women undergoing surgery for ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2015. 138: 62–69

Patterson HD, Thompson R. Recovery of inter-block information when block sizes are unequal. *Biometrika*. 1971. 58: 545–554

Paulus P, Jennewein C, Zacharowski K. Biomarkers of endothelial dysfunction: can they help us deciphering systemic inflammation and sepsis? *Biomarkers*. 2011. 16 Suppl 1: S11-21

Penet M-F, Krishnamachary B, Wildes FB, Mironchik Y, Hung C-F, Wu TC, Bhujwala ZM. Ascites Volumes and the Ovarian Cancer Microenvironment. *Front Oncol*. 2018. 8: 595

Peng J, An S, Wang H-P, Chen X-L, Ning X-G, Liu J, Yu X-Y, Mao X, Xu T-R. Video-assisted thoracoscopic surgery lobectomy for lung cancer versus thoracotomy: a less decrease in sVEGFR2 level after surgery. *Journal of thoracic disease*. 2016. 8: 323–328

Petroni RC, Biselli PJC, Lima TM de, Velasco IT, Soriano FG. Impact of Time on Fluid Resuscitation with Hypertonic Saline (NaCl 7.5%) in Rats with LPS-Induced Acute Lung Injury. *Shock*. 2015. 44: 609–615

Pillinger NL, Kam P. Endothelial glycocalyx: basic science and clinical implications. *Anaesth Intensive Care*. 2017. 45: 295–307

Pober JS, Sessa WC. Inflammation and the Blood Microvascular System. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2015. 7: a016345



Powers KA, Zurawska J, Szaszi K, Khadaroo RG, Kapus A, Rotstein OD. Hypertonic resuscitation of hemorrhagic shock prevents alveolar macrophage activation by preventing systemic oxidative stress due to gut ischemia/reperfusion. *Surgery*. 2005. 137: 66–74

Raspe C, Flother L, Schneider R, Bucher M, Piso P. Best practice for perioperative management of patients with cytoreductive surgery and HIPEC. *Eur J Surg Oncol*. 2017. 43: 1013–1027

Raue W, Tsilimparis N, Bloch A, Menenakos C, Hartmann J. Volume therapy and cardiocircular function during hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Eur Surg Res*. 2009. 43: 365–372

Rehm M, Haller M, Brechtelsbauer H, Akbulut C, Finsterer U. Extra protein loss not caused by surgical bleeding in patients with ovarian cancer. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1998. 42: 39–46

Reilly PM, Bulkley GB. Vasoactive mediators and splanchnic perfusion. *Crit Care Med*. 1993. 21: S55-68

Rettig TCD, Verwijmeren L, Dijkstra IM, Boerma D, van de Garde EMW, Noordzij PG. Postoperative Interleukin-6 Level and Early Detection of Complications After Elective Major Abdominal Surgery. *Ann Surg*. 2016. 263: 1207–1212

Reusch P, Barleon B, Weindel K, Martiny-Baron G, Gödde A, Siemeister G, Marmé D. Identification of a soluble form of the angiopoietin receptor TIE-2 released from endothelial cells and present in human blood. *Angiogenesis*. 2001. 4: 123–131

Riedel B, Schier R. Endothelial dysfunction in the perioperative setting. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth*. 2010. 14: 41–43

Robert-Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland. Krebs in Deutschland für 2013/2014. Berlin. 2017

Roviezzo F, Tsigkos S, Kotanidou A, Bucci M, Brancaleone V, Cirino G, Papapetropoulos A. Angiotensin-2 causes inflammation in vivo by promoting vascular leakage. *J Pharmacol Exp Ther*. 2005. 314: 738–744

Sallinen H, Heikura T, Koponen J, Kosma V-M, Heinonen S, Ylä-Herttuala S, Anttila M. Serum angiotensin-2 and soluble VEGFR-2 levels predict malignancy of ovarian neoplasm and poor prognosis in epithelial ovarian cancer. *BMC Cancer*. 2014. 14: 696

Sánchez FA, Kim DD, Durán RG, Meininger CJ, Durán WN. Internalization of eNOS via caveolae regulates PAF-induced inflammatory hyperpermeability to macromolecules. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2008. 295: H1642-8

Sánchez FA, Rana R, Kim DD, Iwahashi T, Zheng R, Lal BK, Gordon DM, Meininger CJ, Durán WN. Internalization of eNOS and NO delivery to subcellular targets determine agonist-induced hyperpermeability. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009. 106: 6849–6853

Sato T, Paquet-Fifield S, Harris NC, Roufail S, Turner DJ, Yuan Y, Zhang Y-F, Fox SB, Hibbs ML, Wilkinson-Berka JL, Williams RA, Stacker SA, Sly PD, Achen MG. VEGF-D promotes pulmonary oedema in hyperoxic acute lung injury. *J Pathol*. 2016. 239: 152–161

Sato Y, Motoyama S, Maruyama K, Okuyama M, Hayashi K, Nakae H, Tajimi K, Ogawa J. Extravascular lung water measured using single transpulmonary thermodilution reflects perioperative pulmonary edema induced by esophagectomy. *Eur Surg Res*. 2007. 39: 7–13

Scheeren TWL. Journal of Clinical Monitoring and Computing 2015 end of year summary: tissue oxygenation and microcirculation. *J Clin Monit Comput*. 2016. 30: 141–146

Scheeren TWL, Schober P, Schwarte LA. Monitoring tissue oxygenation by near infrared spectroscopy (NIRS): background and current applications. *J Clin Monit Comput*. 2012. 26: 279–287

Schmidt C, Creutzenberg M, Piso P, Hobbhahn J, Bucher M. Peri-operative anaesthetic management of cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Anaesthesia*. 2008. 63: 389–395

Semler MW, Rice TW. Sepsis Resuscitation: Fluid Choice and Dose. *Clin Chest Med*. 2016. 37: 241–250

Shakespeare PG, Ball AJ, Spurr ED. Serum protein changes after abdominal surgery. *Ann Clin Biochem*. 1989. 26 (Pt 1): 49–57

Shamavonian R, McLachlan R, Fisher OM, Valle SJ, Alzahrani NA, Liauw W, Morris DL. The effect of intraoperative fluid administration on outcomes of patients undergoing cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *J Gastrointest Oncol*. 2019. 10: 235–243

Shantha Kumara HMC, Cabot JC, Hoffman A, Luchtefeld M, Kalady MF, Hyman N, Feingold D, Baxter R, Whelan RL. Minimally invasive colon resection for malignant colonic conditions is associated with a transient early increase in plasma sVEGFR1 and a decrease in sVEGFR2 levels after surgery. *Surg Endosc*. 2010a. 24: 283–289

Shantha Kumara HMC, Grieco MJ, Yan X, Kalady MF, DiMaggio V, Kim DG, Hyman N, Feingold DL, Whelan RL. Minimally invasive colorectal resection for cancer is associated with a short-lived decrease in soluble Tie-2 receptor levels, which may transiently inhibit VEGF-mediated angiogenesis (via altered blood levels of free Ang-1 and Ang-2). *Surg Endosc*. 2010b. 24: 2581–2587

Shapiro NI, Yano K, Okada H, Fischer C, Howell M, Spokes KC, Ngo L, Angus DC, Aird WC. A prospective, observational study of soluble FLT-1 and vascular endothelial growth factor in sepsis. *Shock*. 2008. 29: 452–457

Sheshadri DB, Chakravarthy MR. Anaesthetic Considerations in the Perioperative Management of Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy. *Indian J Surg Oncol*. 2016. 7: 236–243

Shibuya M. Vascular endothelial growth factor receptor-1 (VEGFR-1/Flt-1): a dual regulator for angiogenesis. *Angiogenesis*. 2006. 9: 225 - 230

Shu X, Keller TCS, Begandt D, Butcher JT, Biber L, Keller AS, Columbus L, Isakson BE. Endothelial nitric oxide synthase in the microcirculation. *Cell Mol Life Sci*. 2015. 72: 4561–4575

Siragusa M, Fleming I. The eNOS signalosome and its link to endothelial dysfunction. *Pflugers Arch - Eur J Physiol*. 2016. 468: 1125–1137

Skarda DE, Mulier KE, Myers DE, Taylor JH, Beilman GJ. Dynamic near-infrared spectroscopy measurements in patients with severe sepsis. *Shock*. 2007. 27: 348–353

Skibsted S, Arnold R, Sherwin R, Singh S, Lundy D, Nelson T, Puskarich MA, Trzeciak S, Jones AE, Shapiro NI. The association of near infrared spectroscopy-derived StO<sub>2</sub> measurements and biomarkers of endothelial activation in sepsis. *Intern Emerg Med*. 2013. 8: 529–536

Soller BR, Ryan KL, Rickards CA, Cooke WH, Yang Y, Soyemi OO, Crookes BA, Heard SO, Convertino VA. Oxygen saturation determined from deep muscle, not thenar tissue, is an early indicator of central hypovolemia in humans. *Crit Care Med*. 2008. 36: 176–182

Srikiatkhachorn A, Ajariyakhajorn C, Endy TP, Kalayanarooj S, Libraty DH, Green S, Ennis FA, Rothman AL. Virus-induced decline in soluble vascular endothelial growth receptor 2 is associated with plasma leakage in dengue hemorrhagic Fever. *J Virol*. 2007. 81: 1592–1600

Tafner PFdA, Chen FK, Rabello Filho R, Corrêa TD, Chaves RCdF, Serpa Neto A. Recent advances in bedside microcirculation assessment in critically ill patients. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2017. 29: 238–247

Tempfer C, Zeisler H, Sliutz G, Haeusler G, Hanzal E, Kainz C. Serum evaluation of interleukin 6 in ovarian cancer patients. *Gynecol Oncol*. 1997. 66: 27–30

- Trieu M, van Meurs M, Leeuwen, Aniek L. I. van, van Slyke P, van Hoang, Geeraedts LMG, Boer C, Brom, Charissa E. van den. Vasculotide, an Angiopoietin-1 Mimetic, Restores Microcirculatory Perfusion and Microvascular Leakage and Decreases Fluid Resuscitation Requirements in Hemorrhagic Shock. *Anesthesiology*. 2018. 128: 361–374
- Uchimido R, Schmidt EP, Shapiro NI. The glycocalyx: a novel diagnostic and therapeutic target in sepsis. *Crit Care*. 2019. 23: 1–12
- Vallet B. Vascular reactivity and tissue oxygenation. *Intensive Care Med*. 1998. 24: 3–11
- van der Heijden M, van Nieuw Amerongen GP, Chedamni S, van Hinsbergh VWM, Johan Groeneveld AB. The angiopoietin-Tie2 system as a therapeutic target in sepsis and acute lung injury. *Expert Opin Ther Targets*. 2009. 13: 39–53
- Vincent J-L, Pelosi P, Pearse R, Payen D, Perel A, Hoefft A, Romagnoli S, Ranieri VM, Ichai C, Forget P, Della Rocca G, Rhodes A. Perioperative cardiovascular monitoring of high-risk patients: a consensus of 12. *Crit Care*. 2015. 19: 224
- Vincent J-L, Taccone FS. Microvascular monitoring - Do 'global' markers help? *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2016. 30: 399–405
- Voldby AW, Brandstrup B. Fluid therapy in the perioperative setting-a clinical review. *J Intensive Care*. 2016. 4: 27
- Vorgias G, Iavazzo C, Mavromatis J, Leontara J, Katsoulis M, Kalinoglou N, Akrivos T. Determination of the Necessary Total Protein Substitution Requirements in Patients with Advanced Stage Ovarian Cancer and Ascites, Undergoing Debulking Surgery. Correlation with Plasma Proteins. *Ann Surg Oncol*. 2007. 14: 1919–1923
- Vos JJ, Ellermann SF, Scheeren TWL. *Journal of Clinical Monitoring and Computing* 2017/2018 end of year summary: monitoring-and provocation-of the microcirculation and tissue oxygenation. *J Clin Monit Comput*. 2019. 33: 201–209
- Weis SM, Cheresh DA. Pathophysiological consequences of VEGF-induced vascular permeability. *Nature*. 2005. 437: 497–504

Witzenbichler B, Westermann D, Knueppel S, Schultheiss H-P, Tschöpe C. Protective role of angiotensin-1 in endotoxic shock. *Circulation*. 2005. 111: 97–105

Wright JD, Herzog TJ, Neugut AI, Burke WM, Lu Y-S, Lewin SN, Hershman DL. Effect of radical cytoreductive surgery on omission and delay of chemotherapy for advanced-stage ovarian cancer. *Obstet Gynecol*. 2012. 120: 871–881

Wu FTH, Stefanini MO, Mac Gabhann F, Kontos CD, Annex BH, Popel AS. A systems biology perspective on sVEGFR1: its biological function, pathogenic role and therapeutic use. *J Cell Mol Med*. 2010. 14: 528–552

Xu J, Lan D, Li T, Yang G, Liu L. Angiotensins regulate vascular reactivity after haemorrhagic shock in rats through the Tie2-nitric oxide pathway. *Cardiovasc Res*. 2012. 96: 308–319

Xu J, Ma L, Sun S, Lu X, Wu X, Li Z, Tang W. Fluid resuscitation guided by sublingual partial pressure of carbon dioxide during hemorrhagic shock in a porcine model. *Shock*. 2013. 39: 361–365

Yu H, Huang X, Ma Y, Gao M, Wang O, Gao T, Shen Y, Liu X. Interleukin-8 regulates endothelial permeability by down-regulation of tight junction but not dependent on integrins induced focal adhesions. *Int J Biol Sci*. 2013. 9: 966–979

Zhao Y, Vanhoutte PM, Leung SWS. Vascular nitric oxide: Beyond eNOS. *J Pharmacol Sci*. 2015. 129: 83–94

## 10. Danksagung

An erster Stelle möchte ich mich bei meinem Doktorvater Herrn PD Dr. med. Tobias Hilbert für die Ermöglichung dieser Doktorarbeit und für die Überlassung dieses interessanten und facettenreichen Themas bedanken. Die engagierte Betreuung, stetige Unterstützung und gute Zusammenarbeit haben ebenso wie der Raum für eigene Ideen den Fortgang der Arbeit erheblich erleichtert und mir über manche Hürde hinweggeholfen.

Ebenso danke ich Frau PD Dr. rer. nat. Stilla Frede für die engagierte wissenschaftliche Anleitung und die wertvollen Hilfestellungen bei der Durchführung dieser Arbeit.

Bei ihnen beiden sowie bei Alexandra Casalter, Mario Fox, Jan Kleiner, Katrin Schroeder-Stein, Susanne Schulz und Frank Splettstoesser möchte ich mich für die herzliche Aufnahme ins Team, die geduldige Einarbeitung und die unermüdlichen Hilfestellungen bei den kleinen und großen Herausforderungen des Laboralltags bedanken. Mit eurer Unterstützung und euren Ratschlägen habt ihr mir den Weg zum Gelingen dieser Arbeit entscheidend geebnet und dafür danke ich euch von Herzen. Mir hat die Zusammenarbeit mit euch viel Freude bereitet und ich werde diese Zeit immer in guter Erinnerung behalten. Alexandra Casalter, Jan Kleiner, Katrin Schroeder-Stein und Frank Splettstoesser danke ich außerdem für die Einarbeitung in die Methoden der Zellkultur und dafür, dass wir für jedes diesbezügliche Problem eine umsetzbare Lösung finden konnten. Susanne Schulz und Mario Fox danke ich für die Einarbeitung in die BCA- und die ELISA-Methodik sowie für die Unterstützung bei der Durchführung der Multiplex-Analysen. Ohne eure fachliche Expertise und eure präzise Arbeitsweise hätten die Multiplex-Assays nicht in dieser Qualität realisiert werden können.

Dem gesamten Anästhesie- und Operationsteam der Frauenklinik danke ich für die freundliche und unkomplizierte Zusammenarbeit bei der Durchführung dieser Studie.

Ein besonderer Dank gilt meiner Familie, die mir mit viel Liebe, stetigem Zuspruch, moralischer Unterstützung und grenzenlosem Verständnis während meines gesamten Studiums und während der Realisierung dieser Arbeit zur Seite gestanden hat. Ich bin froh und dankbar, dass ich euch habe und weiß zu schätzen, was ihr mir ermöglicht habt und was ich euch verdanke.