

Aus der Klinik für Anästhesiologie der
Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. B. Zwißler

Volumentherapie mit Hydroxyethylstärke oder Humanalbumin bei Patienten mit radikaler Zystektomie

Einfluss auf die endotheliale Glykokalyx

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

Vorgelegt von
Johanna Coßmann
aus Augsburg

2015

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität
München

Berichterstatter: Prof. Dr. Markus Rehm

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Bernhard F. Becker
Priv. Doz. Dr. Florian Weis

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Dr. med. Tobias Kammerer

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 03.12.2015

Meinen Eltern in großer Dankbarkeit

Inhalt

1. Einführung.....	1
1.1 Die endotheliale Glykokalyx als Bestandteil der Gefäßwand.....	1
1.1.1 Aufbau	1
1.1.2 Funktion	3
1.2 Volumentherapie	5
1.2.2 Humanalbumin.....	5
1.2.3 Hydroxyethylstärke (HES).....	8
1.3 Wechselwirkungen von Kolloiden und endothelialer Glykokalyx.....	10
1.4 Fragestellung.....	11
2. Material und Methoden.....	13
2.1 Allgemeines.....	13
2.2 Patientenkollektiv	13
2.3 Narkose und Flüssigkeitsregime.....	13
2.4 Dokumentation von Volumenein- und ausfuhr	15
2.5 Entnahme der Blutproben.....	16
2.6 Analyse der Glykokalyxwerte	17
2.7 Statistische Methoden	17
3. Ergebnisse	19
3.1 Demographische Daten.....	19
3.2 Volumeneinfuhr	21
3.3 Glykokalyxparameter im Verlauf.....	26
3.3.1 Humanalbumin.....	27
3.3.2 Hydroxyethylstärke	33
3.3.3 Vergleich der Glykokalyxparameter zwischen den beiden Studiengruppen	39
3.4 Glykokalyxparameter unter Berücksichtigung von Verdünnungs-effekten.....	46
3.5 Glykokalyxparameter in Abhängigkeit von der Volumeneinfuhr.....	49
3.5.1 Glykokalyxparameter in Abhängigkeit von der Kolloidmenge.....	49

3.5.2 Glykokalyxparameter in Abhängigkeit von der Gesamteinfuhr	53
3.6 Hämodynamische Parameter	53
3.7 Albumin- und Glukosespiegel.....	57
4. Diskussion.....	59
4.1 Wesentliche Ergebnisse	59
4.2 Kolloide.....	60
4.2.1 Volumenbilanz.....	60
4.2.2 Volumeneffekte.....	62
4.2.3 Aktuelle Entwicklungen in der Volumentherapie	63
4.3 Endotheliale Glykokalyx	66
4.3.1 Glykokalyxschädigung in der perioperativen Phase.....	66
4.3.2 Andere Pathomechanismen der Glykokalyxschädigung	70
4.3.3 Vergleich der Glykokalyxparameter im Verlauf	72
4.3.4 Verdünnungsanalyse	75
4.3.5 Einfluss der Kolloidwahl auf die endotheliale Glykokalyx.....	76
4.3.6 Glykokalyxschädigung im Zusammenhang mit Volumentherapie.....	78
4.3.7 Konsequenzen der Glykokalyxschädigung	80
4.4 Hämodynamik und Transfusionsbedarf	82
4.5 Albumin- und Glukosespiegel.....	83
4.6 Extremwertanalyse	84
4.7 Perspektive	89
5. Zusammenfassung.....	91
6. Abkürzungsverzeichnis	94
7. Abbildungs- und Tabellenverzeichnis.....	95
8. Literaturverzeichnis.....	98
9. Danksagung	105

1. Einführung

1.1 Die endotheliale Glykokalyx als Bestandteil der Gefäßwand

Die meisten Blutgefäße besitzen einen dreischichtigen Wandaufbau, bestehend aus Tunica Intima, Tunica Media und Tunica Adventitia. Die Tunica Media und die Tunica Adventitia bestehen je nach Lokalisation des Gefäßes aus unterschiedlich dicken Muskel- bzw. Bindegewebsschichten. Zur Tunica Intima zählen neben den Endothelzellen eine weitgehend zellfreie subendotheliale Schicht sowie die lumenseitig an den Endothelzellen angelagerte endotheliale Glykokalyx (Lüllmann-Rauch 2006).

Die endotheliale Glykokalyx:

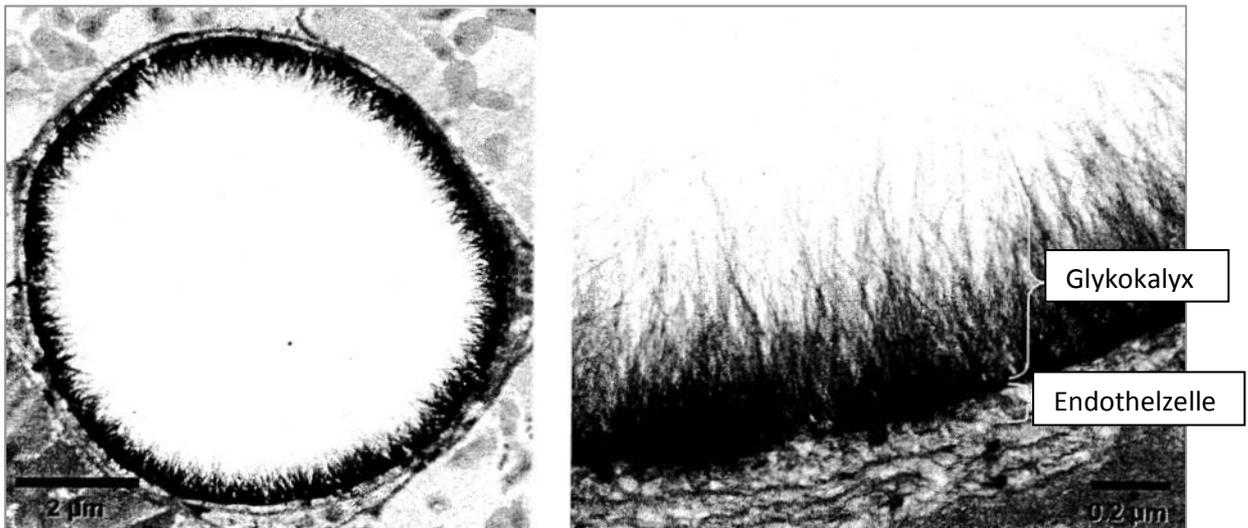


Abbildung 1: Glykokalyx (Berg et al. 2006)

1.1.1 Aufbau

Die endotheliale Glykokalyx erstreckt sich über die gesamte Endotheloberfläche und bildet eine Grenzschicht zwischen den Endothelzellen und dem zirkulierenden Blut. Trotz dieses ubiquitären Vorkommens wurde sie auch Jahre nach ihrer Entdeckung sowohl in ihrer Größe, als auch in ihrer Funktion unterschätzt. Erst durch die Möglichkeit, das Ausmaß der endothelialen Glykokalyx in vivo zu bestimmen, konnten verlässliche Aussagen über deren Dicke gemacht werden. So errechneten beispielsweise Vink et al. (Vink und Duling 1996) eine Dicke von 0,4 µm bis 0,5 µm, indem sie den anatomischen Durchmesser von Kapillaren mit dem für rote und weiße Blutzellen bzw. FITC-Dextran (Fluoresceinisothiocyanat-Dextran) zugänglichen Durchmesser verglichen.

Strenggenommen muss man die endotheliale Glykokalyx im engeren Sinne von einer deutlich dickeren Schicht – dem „Endothelial Surface Layer“ (ESL) auf den Endothelzellen unterscheiden.

Der ESL setzt sich aus der endothelialen Glykokalyx und den daran gebundenen Plasmaproteinen zusammen und nimmt Ausmaße von über 1 μm an (Pries et al. 2000).

Die endotheliale Glykokalyx besteht im Wesentlichen aus verschiedenen Proteoglykanen, Glykosaminoglykanen und Glykoproteinen und unterliegt einem ständigen Auf- und Abbau. Durch die großteils negative elektrische Ladung der einzelnen Bausteine, besitzt auch die endotheliale Glykokalyx als Gesamtstruktur eine negative elektrische Ladung. Diese negative Ladung ermöglicht die Bindung von vielen löslichen Bausteinen aus dem zirkulierenden Plasma, die positiv geladen sind (Weinbaum et al. 2007).

Die Proteoglykane spielen eine entscheidende Rolle für die Stabilität der endothelialen Glykokalyx, indem sie die direkte Verbindung zu den Endothelzellen herstellen. Sie setzen sich aus einem zentralen Kernprotein, das transmembranös in der Endothelzelle verankert ist, und einer variablen Anzahl von daran gebundenen Glykosaminoglykanen zusammen (Reitsma et al. 2007; Carey 1997; Cruz-Chu et al. 2014). Auf der Endotheloberfläche existieren zwei Typen von Proteoglykanen: Syndekan und Glypikan.

Die Glykosaminoglykane sind eine Gruppe von verschiedenen Polysacchariden, die aus sich wiederholenden Disaccharidsequenzen bestehen. Man unterscheidet fünf verschiedene Glykosaminoglykane: Hyaluronsäure (HA), Heparansulfat (HS), Chondroitinsulfat (CS), Dermatansulfat (DS) und Keratansulfat (KS), wobei die beiden letzten nur in geringem Maße auf Endothelzellen exprimiert werden. Außer Hyaluronsäure enthalten alle Glykosaminoglykane, wie schon am Namen ersichtlich, Sulfatseitenketten (Reitsma et al. 2007).

Hyaluronsäure unterscheidet sich von den anderen Glykosaminoglykanen. Sie ist mit einem Molekulargewicht von 1000 kDa schwerer als die anderen Glykosaminoglykane. Außerdem bindet sie nicht an Proteoglykane, sondern an CD44-Rezeptormoleküle auf der Endotheloberfläche und vernetzt die einzelnen Bestandteile der endothelialen Glykokalyx quer (Lennon und Singleton 2011). Die Synthese von Hyaluronsäure erfolgt an der intrazellulären Seite der Plasmamembran, während Heparansulfat und Chondroitinsulfat im Golgiapparat gebildet werden (Prehm 1984).

Heparansulfat bildet mengenmäßig die größte Gruppe, der in der endothelialen Glykokalyx vorkommenden Glykosaminoglykane, auch wenn es mit einem Gewicht von 25-100 kDa deutlich kleiner ist als Hyaluronsäure (Turnbull et al. 2001).

Weitere wichtige Bestandteile der endothelialen Glykokalyx sind die Glykoproteine, die von den Endothelzellen gebildet werden. Es gibt eine ganze Reihe verschiedener Glykoproteine mit einer Vielzahl unterschiedlicher Aufgaben wie z.B. Zell-Zell-Adhäsion, Blutgerinnung, oder Fibrinolyse. Zu den Zell-Adhäsions-Molekülen zählen die Selektine, Integrine und Mitglieder der Immunglobulinfamilie, wie z.B. ICAM-1 und -2 (Intercellular adhesion molecule) oder VCAM-1

(Vascular cell adhesion molecule). Ein Beispiel für Glykoproteine, die bei der Blutgerinnung von Bedeutung sind, ist der Glykoprotein-Ib-IX-V-Komplex, welcher für die Bindung des Von-Willebrand-Faktors verantwortlich ist (Reitsma et al. 2007).

Neben den bisher beschriebenen festen Bestandteilen der endothelialen Glykokalyx sind die löslichen Strukturen, die größtenteils über kationische Gruppen an der endothelialen Glykokalyx befestigt sind, von großer Bedeutung für die Funktionsfähigkeit derselben (Weinbaum et al. 2007). Viele Plasmaproteine binden an die endotheliale Glykokalyx und bilden so den bereits beschriebenen Endothelial Surface Layer. Insbesondere sei hier jedoch Albumin genannt, das im Zentrum dieser Arbeit steht und auf dessen spezielle Rolle in einem eigenen Abschnitt eingegangen werden soll (Osterloh et al. 2002).

1.1.2 Funktion

Eine wichtige Aufgabe hat die endotheliale Glykokalyx bei der Kontrolle der Gefäßpermeabilität. Der transmembranöse Strom von Flüssigkeiten über eine Barriere, wie zum Beispiel die Gefäßwand, wird mittels der Starlinggleichung beschrieben. Diese besagt, dass der effektive Filtrationsdruck (P_{eff}) sich aus der Differenz der hydrostatischen (ΔP) und osmotischen ($\Delta \pi$) Drücke im Gefäß und im Interstitium ergibt. Der kolloidosmotische Druck muss zudem mit dem osmotischen Reflexionskoeffizienten σ korrigiert werden, der abhängig ist von der Dichte der Filtrationsbarriere. Außerdem hängt die filtrierte Flüssigkeitsmenge von der hydraulischen Leitfähigkeit der Gefäßwand und der Filtrationsfläche ab, welche miteinander multipliziert den Filtrationskoeffizienten K_f ergeben. In Summe ergibt sich somit folgende Gleichung für das Starling-Prinzip:

$$J_v = K_f \times P_{eff} = K_f \times (\Delta P - \sigma \times \Delta \pi)$$

Dabei ergibt sich $\Delta \pi$ aus der Differenz des kolloidosmotischen Drucks im Plasma (π_p) und im Interstitium (π_i) (Starling 1896; Klinker und Silbernagl 2010; Schmidt et al. 2000).

Folgende Forschungsarbeiten legten nahe, dass es zusätzlich zu den in der Starlinggleichung berücksichtigten Faktoren weitere Mechanismen gibt, die einen Einfluss auf die Durchlässigkeit der Gefäßwand haben. So beschrieben Curry und Michel 1979 erstmals eine „Fiber Matrix“, die Lücken zwischen den Endothelzellen überbrückt. Diese Faserschicht bildet die Grundlage dafür, dass trotz eines durchschnittlichen Porenradius von 10 nm zwischen den Endothelzellen, Moleküle nur bis zu einer Größe von 5-6 nm frei über die Gefäßwand diffundieren können. Diese Erkenntnisse zeigten erstmals die Siebfunktion der endothelialen Glykokalyx auf (Curry und Michel 1980).

Dass die endotheliale Glykokalyx eine entscheidende Rolle für die Aufrechterhaltung der Gefäßfilterfunktion hat, wurde von Adamson bestätigt, indem er die Durchlässigkeit von Froschkapillaren vor und nach Behandlung mit Pronase, einem Enzym, das zu einem großflächigen Abbau der endothelialen Glykokalyx führt, verglich. Die Enzymbehandlung führte zu einem signifikanten Anstieg der hydraulischen Leitfähigkeit (Adamson 1990).

Die obengenannte Siebfunktion der endothelialen Glykokalyx resultiert aus deren Undurchlässigkeit für Plasmaproteine, während Wasser – getrieben vom hydrostatischen Druck – ungehindert übertreten kann. Die von Starling postulierte Rolle des kolloidosmotischen Drucks im Gewebe schränkten Adamson et al. stark ein. Erhöht man letzteren kommt es nur zu einem vernachlässigbaren Anstieg der Filtrationsmenge. Der für die Gefäßbarriere entscheidende kolloidosmotische Konzentrationsunterschied bildet sich nicht zwischen Intravasalraum und Interstitium, sondern über der endothelialen Glykokalyx. Es resultiert ein extrem niedriger onkotischer Druck auf der lumenfernen Seite der endothelialen Glykokalyx, der dem Ausstrom von Wasser entgegenwirkt (Adamson et al. 2004).

Aus diesen Überlegungen lässt sich eine veränderte Form der Starlinggleichung ableiten:

$$Jv = Kf \times P_{eff} = Kf \times (\Delta P - \sigma \times (\pi_p - \pi_g))$$

Hierbei errechnet sich der kolloidosmotische Gradient ($\Delta\pi$) aus der Druckdifferenz zwischen Plasma (π_p) und Subendothelialelem Glykokalyx-Raum (π_g) (Levick und Michel 2010).

Neben dieser wichtigen Funktion als Teil der Gefäßbarriere, spielt die endotheliale Glykokalyx eine große Rolle bei der Kontaktregulation zwischen Gefäßwand und im Blut zirkulierenden Teilchen. Bei Verletzungen der Gefäßwand oder Entzündungsreaktionen kommt es zur Interaktion von Thrombozyten und Leukozyten mit dem Endothel. Im gesunden Gefäß wird diese Interaktion durch die endotheliale Glykokalyx verhindert. Die endotheliale Glykokalyx integriert wichtige Glykoproteine für die Zell-Adhäsion (z.B. ICAM-1, ICAM-2, VCAM-1, PECAM-1, GP-1b). Diese sind jedoch bei intakter endothelialer Glykokalyx von deren Bestandteilen verdeckt und erlangen keinen Kontakt zu den im Blut zirkulierenden Thrombozyten oder Leukozyten (Reitsma et al. 2007). Erst durch verschiedene Mechanismen, die zur Schädigung der endothelialen Glykokalyx führen (s.a. Abschnitt 4.3.1 „Glykokalyxschädigung in der perioperativen Phase“ und 4.3.2 „Andere Pathomechanismen der Glykokalyxschädigung“), kommt es zum Kontakt zwischen Rezeptoren/Adhäsionsmolekülen und Thrombozyten oder Leukozyten und somit zur Adhäsion. Für die Bindung der Thrombozyten ist zusätzlich deren Fähigkeit kleine Fortsätze zu bilden, mit denen sie in tiefere Schichten der endothelialen Glykokalyx vordringen können, von Bedeutung

(Maxwell et al. 2007). Auch bei der Leukozyten-Rezeptor-Interaktion laufen ähnliche Prozesse ab. Henry und Duling konnten zeigen, dass es durch Zugabe von TNF- α , einem proinflammatorischen Zytokin, zu einer Reduktion der Dicke der endothelialen Glykokalyx und zur Verringerung der Geschwindigkeit der rollenden Leukozyten kommt. Auch die Anzahl der an die Gefäßwand gebundenen Leukozyten nahm infolge der TNF- α Behandlung zu (Henry und Duling 2000). Insgesamt kann der endothelialen Glykokalyx eine bedeutende Rolle bei der Verhinderung von überschießendem Kontakt zwischen den Endothelzellen und Thrombo- bzw. Leukozyten zugeschrieben werden.

1.2 Volumentherapie

1.2.2 Humanalbumin

Mit seinen nur 66 kDa ist Albumin ein sehr kleines Protein. Es besteht aus 585 hauptsächlich negativ geladenen Aminosäuren. Trotz der geringen Größe ist seine physiologische Bedeutung für den menschlichen Körper immens. Im menschlichen Plasma findet sich ein Albuminanteil von 35-50 g/l. Hieraus ergibt sich für einen normalgewichtigen Erwachsenen mit einem Plasmavolumen von ca. 3 Litern eine Plasmaalbuminmenge von ca. 120 g. Zu dieser kommen ca. 240 g extravaskuläres Albumin hinzu, was eine Gesamtalbuminmenge von ca. 360 g ergibt. Um diese Menge aufrecht zu erhalten, produziert die Leber täglich 9-12 g Albumin. Eine vergleichbare Menge wird pro Tag metabolisiert. Der unverändert über Darm und Nieren ausgeschiedene Teil spielt beim Gesunden eine untergeordnete Rolle (Adams 2001; Rehm et al. in: Rossaint 2011).

Zu den Funktionen des Albumins zählt in erster Linie die Aufrechterhaltung des kolloidosmotischen Drucks im Blutgefäß. Von Vorteil ist hierbei die hohe Konzentration des Albumins bei niedrigem Molekulargewicht, da der osmotische Druck direkt proportional zur Konzentration und indirekt proportional zum Molekulargewicht einer Substanz ist. Diese direkte osmotische Potenz des Albumins stellt jedoch nur 60% seiner gesamtosmotischen Wirkung dar. Weitere 40% resultieren aus der Anziehung löslicher Teilchen durch die starke negative elektrische Ladung (Vincent 2009). Insgesamt ist ein Gramm Albumin in der Lage, 18 ml Wasser zu binden (Adams 2001).

Neben der Fähigkeit, Wasser zu binden, spielt Albumin eine Rolle bei der Aufrechterhaltung der Gefäßbarriere. Durch seine Anlagerung an die endotheliale Glykokalyx verdichtet Albumin die Gefäßwand und hat entscheidenden Anteil an der Filtrationsbarriere für Wasser und lösliche Stoffe (Rehm et al. in: Rossaint 2011).

Eine weitere wichtige Aufgabe kommt dem Albumin beim Transport von körpereigenen und körperfremden, also von extern zugeführten Stoffen zu. Insbesondere solche Stoffe, die nur schlecht wasserlöslich sind, sind auf die Bindung an Albumin für den Transport im Blut angewiesen. Hierzu zählen z. B. Cholesterin und freie Fettsäuren, Hormone, Bilirubin und Eisen, aber auch verschiedenste Medikamente, wie nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR), Antikoagulantien und Antiepileptika. Man unterscheidet hierbei Stoffe, die standardmäßig durch die Bindung an Albumin transportiert werden, von solchen, die nur bei Überschreiten der Kapazität ihrer normalen Transportmoleküle auf Albumin als Carrier zurückgreifen, wie beispielsweise Thyroxin und Kortisol (Rehm et al. in: Rossaint 2011; Vincent 2009).

Die Kontrolle des Gefäßtonus durch NO-Bindung, eine schwache Pufferkapazität und gewisse Fähigkeiten als Radikalfänger sind weitere Eigenschaften des Albumins (Rehm et al. in: Rossaint 2011).

Die Bildung von Albumin erfolgt unter physiologischen Bedingungen in der Leber. Albumin entsteht über die Zwischenstufe Proalbumin im Golgi-Apparat und wird in die Lebersinusoide freigesetzt. Auf diese Weise werden beim gesunden Menschen täglich zwischen 149 und 194 mg pro Kilogramm Körpergewicht produziert. Diese Menge kann in bestimmten Situationen, wie z.B. Eiweißverlusten über Niere oder Darm, auf bis zu 500 mg/kgKG gesteigert werden (Adams 2001). Für die Verabreichung von Albumin als Volumenersatzmittel ist man auch heutzutage noch auf menschliches Spenderalbumin angewiesen. Frühere Bemühungen, Rinderalbumin als Ersatz für Humanalbumin zu verwenden, scheiterten an der raschen Immunisierung der Empfänger gegen das tierische Protein. Die heute gängige Methode der Albumin-Gewinnung ist die 1946 von E.J. Cohn eingeführte Kälteethanolfraktionierung. Hierbei macht man sich die unterschiedliche Reaktion der verschiedenen Plasmaproteine auf Temperatur, pH-Wert und Ethanolkonzentration zu Nutzen. Albumin kristallisiert erst zu einem deutlich späteren Zeitpunkt als die α -, β - und γ -Globuline und kann so von diesen getrennt werden. Eine anschließende Reinigung, Filtration und Erhitzung des gewonnenen Albumins garantiert eine weitgehende Entfernung von anderen Bestandteilen sowie die Abtötung von humanpathogenen Viren (Cohn und Strong 1946; Adams 2001). Die Sicherheit der Empfänger von Humanalbumin hat oberste Priorität. Aus diesem Grund unterliegt dessen Herstellung strengen Auflagen. Als Spender werden nur gesunde Dauerspender ausgewählt, deren Blut u.a. auf HBsAg, Anti-HCV und Anti-HIV untersucht wird. Anschließend wird das gespendete Frischplasma bei -20°C für 3 Monate einer Sperrlagerung unterzogen und danach erneut auf die genannten Antigene und Antikörper untersucht. Bei der letztendlich verabreichten

Lösung handelt es sich nicht um das Albumin eines einzelnen Spenders sondern um gepoolte Präparate (Adams 2001).

Das Haupteinsatzgebiet des Humanalbumins ist, neben der Therapie der Hypoalbuminämie, in den letzten Jahren auch wieder die Volumenersatztherapie. Andere Situationen in denen eine Albumingabe indiziert ist, sind Malnutrition, Leberzirrhose, Hepato-Renales-Syndrom und Aszitespunktion (Rehm et al. in: Rossaint 2011). Bei letzterer soll durch die Gabe von Albumin das Risiko einer anschließenden Kreislaufstörung, einer sogenannten Postparacentesis Circulatory Dysfunction (PCD), reduziert werden (Bernardi et al. 2012). Der Einsatz von Humanalbumin als Volumenersatzmittel ist Ende des letzten Jahrhunderts auf Grund der Entwicklung von neueren und weitaus günstigeren Alternativen stark zurückgegangen. Neben der Gabe von Humanalbumin als eigenständigem Präparat gibt es noch eine Reihe anderer Substanzen, die an Albumin als Lösungsmittel gekoppelt sind. Hierzu zählen Erythropoetin, Interferon, Streptokinase, Gerinnungsfaktoren und einige Impfstoffe (Adams 2001).

Die Beeinflussung der Patientenmortalität durch die Gabe von Humanalbumin ist ein viel und kontrovers diskutiertes Thema. Eine Vielzahl von Studien wurde konzipiert um eine Antwort auf die Frage nach der Sicherheit von Albumin zu finden. Um auf größere Datenmengen zurückgreifen zu können, wurden zudem mehrere Metaanalysen durchgeführt, die allerdings zu widersprüchlichen Ergebnissen kamen. So ergab eine ältere Metaanalyse der Cochrane Injuries Group eine Steigerung der Mortalität um 6% nach Gabe von Albumin im Vergleich zu Kristalloiden (Cochrane Injuries Group Albumin Reviewers 1998). Diese Studie blieb allerdings nicht ohne Kritik, welche sich in erster Linie auf die Auswahl der analysierten Studien bezog. So wurden einige Studien mit besserem Outcome nach Albumingabe nicht eingeschlossen, während andere mit Hochrisikopatienten, deren Mortalität infolge der Albumingabe erhöht war, eingingen (Wilkes und Navickis 2001). Mehrere in den letzten Jahren durchgeführte Metaanalysen mit vergleichbarer Fragestellung ergaben keine Erhöhung der Mortalität nach Albumingabe. Im Gegenteil stellte sich bei gezielter Auswahl von hochwertigen Studien (Verblindung, Mortalität als Endpunkt, mehr als 100 Patienten, kein Wechsel zwischen den Studiengruppen) teils sogar eine Reduktion der Mortalität durch Albumin dar (Wilkes und Navickis 2001; Jiang et al. 2014; Xu et al. 2014).

Die Rate von anaphylaktischen Reaktionen ist bei der Gabe von Albumin sehr gering und liegt unterhalb der von anderen Volumenersatzmitteln wie HES oder Dextranen (Rehm et al. in: Rossaint 2011). Ein Einfluss auf die Blutgerinnung durch Albumin besteht, abgesehen von Verdünnungseffekten, nicht (Jonge und Levi 2001).

1.2.3 Hydroxyethylstärke (HES)

HES ist ein aus pflanzlichen Stoffen gewonnenes Volumenersatzmittel und ist aus diesem Grund in großen Mengen verfügbar. Für seine Herstellung werden Wachsmaisstärke oder Kartoffelstärke verwendet. Der Hauptbestandteil dieser beiden pflanzlichen Stoffe ist das Amylopektin, ein aus 16 Glukosemolekülen aufgebautes Polysaccharid, das dem menschlichen Glykogen sehr ähnlich ist. Für die besondere, „baumartige“ Struktur des Amylopektin sind α -1,6-glykosidische Bindungen verantwortlich, die sich ca. alle 24-30 Glukosebausteine finden und eine Verzweigung der ansonsten geraden Kette, bestehend aus α -1,4-glykosidischen Bindungen, auslösen (Adams 2001). Für die pharmakologische Verwendung als Volumenersatzmittel eignet sich reines Amylopektin, trotz vorhandener Fähigkeit, Wasser zu binden, jedoch noch nicht. Zwei entscheidende Punkte müssen durch chemische Veränderungen optimiert werden: Zum einen muss die hohe Viskosität reduziert, zum anderen die schnelle Spaltung durch Amylasen im Blut verhindert werden. Beides konnte durch die Einfügung von Hydroxyethyl-Gruppen an freien C₂, C₃ oder C₆ Atomen erreicht werden (Adams 2001). Das infundierte HES wird zwar immer noch durch die Amylase gespalten, jedoch mit deutlich geringerer Geschwindigkeit in Abhängigkeit von der Anzahl und der Position der angehängten Hydroxyethylgruppen. Unterschreiten die Bruchstücke ein Gewicht von 60.000 Da, fallen sie unter die Nierenschwelle und werden auf diesem Wege ausgeschieden (Rehm et al. in: Rossaint 2011).

Nach Applikation von HES werden die Teile mit geringerem Molekulargewicht also rasch renal eliminiert und die größeren Teile werden nach und nach durch die Amylase gespalten. Somit ergibt sich eine mittlere In-Vivo-Molmasse, die unterhalb der Molmasse des infundierten Stoffes liegt (Jonge und Levi 2001). Auch wenn Amylopektin aus Glukosemolekülen besteht, kommt es zu keinem Anstieg der Blutzuckerwerte. HES kann somit auch bei Diabetikern ohne Bedenken gegeben werden (Rehm et al. in: Rossaint 2011).

Es gibt eine ganze Reihe verschiedener HES-Produkte mit unterschiedlichen Eigenschaften, über die der folgende Teil der Arbeit einen Überblick geben soll. Am Beispiel des in der Studie verglichenen **HES 130/0.4** in 6%iger Lösung mit einem C₂/C₆-Verhältnis von 9:1 lassen sich die angegebenen Informationen und deren Bedeutung für den klinischen Einsatz erläutern.

Die heutzutage gängige Konzentration von HES-Lösungen beträgt 6%. Des Weiteren gibt es HES in der Konzentration 10%. Der Unterschied zwischen den beiden Konzentrationen besteht in der Volumenwirksamkeit: HES 6% wirkt isoonkotisch und hat einen Volumeneffekt von ca. 100%, während HES 10% hyperonkotisch ist und Volumeneffekte von bis zu 145% erzielt (Kozek-Langenecker 2005; Westphal et al. 2009).

Das Molekulargewicht oder auch die Molmasse (hier 130 kDa) gibt nur einen Mittelwert an, da die einzelnen HES-Moleküle unterschiedliche molare Massen haben und sich diese zudem durch Spaltung und Ausscheidung ständig verändern. Die verfügbaren HES-Lösungen haben Molmassen von 70 kDa bis 670 kDa und können in „high-molecular-weight“ (HMW \geq 400 kDa), „medium-molecular-weight“ (MMW 200-400 kDa) und „low-molecular-weight“ (LMW \leq 200 kDa) eingeteilt werden (Kozek-Langenecker 2005; Westphal et al. 2009; Adams 2001).

Die Zahl 0.4 im verwendeten Beispiel gibt Auskunft über die molare Substitution (MS) und ergibt sich aus dem Verhältnis von Hydroxyethylgruppen zu Glukosemolekülen. Eine molare Substitution von 0.4 bedeutet, dass in einer Lösung durchschnittlich vier Hydroxyethylgruppen pro zehn Glukosemolekülen vorkommen. Entsprechend ihrer molaren Substitution bezeichnet man HES-Produkte mit einer MS von 0.4 als „Tetrastarch“, einer MS von 0.5 als „Pentastarch“ und solche mit einer MS von 0.7 als „Hetastarch“ (Kozek-Langenecker 2005).

Das C₂/C₆-Verhältnis gibt Auskunft über die Positionen der C-Atome der Glukose, an denen sich Hydroxyethylgruppen finden. Anzahl und Position der Hydroxyethylgruppen sind entscheidend für die Verweildauer des HES-Moleküls im Intravasalraum. Prinzipiell können die Hydroxyethylgruppen an den C-Atomen an Position 2,3 und 6 binden, wobei diejenigen an Position 2 die Amylasen am effektivsten behindern (Jacob und Nohé 2012). Ein hoher Anteil von C₂ substituierten Glukosemolekülen und somit ein hohes C₂/C₆-Verhältnis führt demnach zu einer verzögerten Spaltung des HES-Präparates durch die α -Amylase und zu einer erhöhten intravasalen Verweildauer (Westphal et al. 2009; Adams 2001).

Im Allgemeinen zählt HES zu den am besten verträglichen Kolloiden. Insbesondere was das Vorkommen anaphylaktischer Reaktionen betrifft, hat HES eine sehr niedrige Rate. Grund hierfür ist wohl die Ähnlichkeit des pflanzlichen Amylopektins, dem Grundbaustein der HES-Moleküle, zum menschlichen Glykogen. Der einzige Unterschied besteht im Abstand zwischen den Seitenketten (Rehm et al. in: Rossaint 2011; Ertmer et al. 2009).

Zu den bedeutendsten Nebenwirkungen zählen die Beeinträchtigung der Nierenfunktion und der Blutgerinnung sowie der Pruritus. Als Ursache für die Einschränkung der Nierenfunktion wird die renale Ausscheidung des synthetischen Kolloids gesehen. Diese führt zu einer Steigerung der Viskosität des Harns sowie zu einer Ablagerung von HES-Molekülen in den Tubuluszellen. Hieraus resultiert eine Beeinträchtigung des tubulären Flusses und eine osmotisch bedingte Schädigung der Tubuluszellen (Kozek-Langenecker 2009; Dickenmann et al. 2008). Ein erhöhtes Ausmaß an Nierenschädigung und eine damit verbundene Steigerung des Bedarfs von Nierenersatzverfahren nach der Gabe von HES im Vergleich zu Kristalloiden wurde in verschiedenen Studien beschrieben

(Brunkhorst et al. 2008; Hüter et al. 2009; Perner et al. 2012; Müller et al. 2014). Dies führte dazu, dass die Empfehlung zur Gabe von HES als Volumenersatzmittel von der Europäischen Arzneimittel Agentur (EMA) 2013 zunächst zurückgenommen und im Verlauf mit Einschränkungen belegt wurde (EMA-European Medicines Agency 2013).

Neben der durch jede Volumengabe induzierten Verdünnung der Gerinnungsfaktoren kommt es nach HES-Gabe zu einer Interaktion des von-Willebrand-Faktors mit der Oberfläche des Kolloids. Diese Beobachtung ist nicht spezifisch für HES-Moleküle, sondern findet sich in unterschiedlichem Ausmaß auch bei den anderen Kolloiden (Kozek-Langenecker 2009). Je höher die molare Substitution des HES-Moleküls ist, desto stärker kommt es zur Bindung von von-Willebrand-Faktor, der dann nicht mehr für die Blutgerinnung zur Verfügung steht (Rehm et al. in: Rossaint 2011). Im Vergleich mit Humanalbumin stieg in einer 2012 durchgeführten Metaanalyse von Navickis et al. in der HES-Gruppe das postoperative Blutungsrisiko um 33% an. Interessanterweise wurde in der genannten Studie kein Unterschied zwischen den HES-Präparaten der verschiedenen Generationen gefunden (Navickis et al. 2012).

Der Pruritus scheint zwar im Vergleich zu Nierenfunktionseinschränkungen und Gerinnungsstörungen von untergeordneter Bedeutung zu sein, für die Lebensqualität der Patienten ist er aber oft sehr einschränkend. Das Auftreten erfolgt meist mit einer gewissen Verzögerung von Wochen bis Monaten, und die Dauer des Pruritus kann bis zu 24 Monate betragen. Der genaue pathophysiologische Mechanismus ist bisher nicht bekannt. Die Ablagerung der HES-Moleküle im Gewebe scheint eine mögliche Erklärung zu sein (Rehm et al. in: Rossaint 2011).

1.3 Wechselwirkungen von Kolloiden und endothelialer Glykokalyx

In einer vollkommen kolloidfreien Lösung kann die endotheliale Glykokalyx ihre Funktion, die Abdichtung der Gefäßbarriere, nicht ausüben. Perfundiert man ein Blutgefäß im Experiment mit rein kristalloider Lösung, steigt die hydraulische Leitfähigkeit auf vergleichbare Werte, wie nach der enzymatischen Spaltung der endothelialen Glykokalyx mittels Heparinase (Jacob et al. 2007). Andererseits führt die erwähnte Applikation von Heparinase zu einer deutlich erhöhten Flüssigkeitsfiltration auch unter Zugabe von Kolloiden (Jacob et al. 2006). Folglich scheint einzig das Zusammenspiel einer intakten endothelialen Glykokalyx mit dem Vorhandensein von Kolloiden in der Lage zu sein, eine kompetente Gefäßbarriere aufrecht zu erhalten.

Bei der Vielzahl der verfügbaren Kolloide, stellt sich nun jedoch die Frage, welches von diesen am besten mit der endothelialen Glykokalyx interagieren kann. In einer Studie von Jacob et al. ergaben sich deutliche Vorteile für die Gefäßwanddichte nach Perfusion isolierter

Meerschweinchenherzen mit Humanalbumin im Vergleich zu HES 130/0.4. Sowohl bei intakter Glykokalyx als auch bei der Gabe von Humanalbumin vor Einsetzen einer Ischämieperiode (zum Zweck der Glykokalyxschädigung) führte das Vorhandensein dieses physiologischen Kolloids zu einer signifikanten Verringerung der Flüssigkeitsfiltration im Vergleich zur Gabe von HES. Sogar nach der enzymatischen Zerstörung der endothelialen Glykokalyx konnten nach Gabe von Albumin noch bessere Werte für die Barrierefunktion des Gefäßes beobachtet werden als nach Gabe von HES, auch wenn diese insgesamt auf einem deutlich niedrigeren Niveau waren. Beide Kolloide tragen dazu bei, dass nach Applikation ein Gleichgewicht zwischen Intra- und Extravasalraum hergestellt wird. Demzufolge kommt es langsam zum Übertritt der Kolloide über die Gefäßwand. Die Zeit, die bis zur Einstellung des Gleichgewichts benötigt wird, ist für Humanalbumin und HES vergleichbar. Interessanterweise findet sich bei HES in den ersten Minuten der Ausgleichsbemühung ein schnellerer Übertritt, obwohl es mit seinem Molekulargewicht von 130 kDa im Vergleich zu Albumin mit seinen 66 kDa die Gefäßwand eigentlich deutlich langsamer überwinden müsste. Eine Erklärung hierfür liefert die bessere Fähigkeit von Albumin, an die endotheliale Glykokalyx zu binden. Durch seine amphiphile Struktur mit sowohl negativen als auch positiven Ladungen ist es in der Lage, sich an die negativ geladene endotheliale Glykokalyx anzuhängen und somit die Schädigung derselben zu reduzieren. Diese Fähigkeit fehlt dem HES-Molekül (Jacob et al. 2006; Jacob et al. 2007; Rehm et al. 2004; Jacob et al. 2009).

Insgesamt scheint, zumindest im Tierversuch, das physiologische Kolloid Albumin dem synthetischen Produkt HES überlegen zu sein, was die Interaktion mit der endothelialen Glykokalyx angeht.

1.4 Fragestellung

Betrachtet man die aktuellen Forschungsergebnisse auf dem Gebiet der Gefäßbarriere, insbesondere der endothelialen Glykokalyx und deren Interaktion mit Kolloiden wie HES und Humanalbumin, so deuten die bereits dargestellten Erkenntnisse aus Versuchen an isolierten Tierherzen darauf hin, dass die Gabe von Albumin einen positiveren Effekt auf die Intaktheit der endothelialen Glykokalyx hat als das synthetische Kolloid HES. In der Folge könnte die Verabreichung von Humanalbumin zum Ausgleich von Volumendefiziten ein geringeres Ausmaß an Flüssigkeitsübertritt aus dem Intravasalraum und konsekutiv weniger interstitielle Ödeme nach sich ziehen. Eine intakte Gefäßbarriere müsste außerdem zu einer stabileren Kreislaufsituation und einem geringeren Volumenbedarf führen. Selbst wenn es trotz Albumingabe zu einer

Schädigung der endothelialen Glykokalyx kommt, wäre sehr wahrscheinlich eine Wiederherstellung derselben unter Vorhandensein von Albumin eher möglich.

Herauszufinden, ob diese theoretischen Überlegungen auch auf den klinischen Alltag übertragbar sind, ist das Ziel dieser Arbeit, die sich als Teil einer größeren randomisierten Studie mit den folgenden Fragen beschäftigt:

- Weisen Patienten, die Humanalbumin als perioperatives Volumenersatzmittel bekommen, im Vergleich zu Patienten, die HES 130/0.4 bekommen, ein geringeres Ausmaß an Glykokalyxschädigung (Shedding) auf?
- Haben diese Patienten insgesamt einen geringeren Bedarf an Volumenersatzmitteln?

2. Material und Methoden

2.1 Allgemeines

Als Teil einer größeren, prospektiven, klinischen Studie wurde diese Arbeit durch die zuständige Ethikkommission der Ludwig-Maximilians-Universität München und das Paul Ehrlich Institut genehmigt und durch das Clinical Study Center München betreut. Die Datenerhebung erfolgte über einen Zeitraum von zwölf Monaten (Mai 2012 bis Mai 2013).

Die Randomisierung wurde vom zuständigen Anästhesisten mittels der internetbasierten Randomisierungs-Software Randoulette® durchgeführt. Eine gleichmäßige Geschlechterverteilung wurde nicht angestrebt. Lediglich die durchgeführten OP-Varianten Neoblase oder Ileum-Conduit wurden gleichmäßig auf die beiden Studienarme verteilt.

2.2 Patientenkollektiv

Alle Studienteilnehmer waren urologische Patienten, bei denen eine Zystektomie mit anschließender Anlage einer Neoblase oder eines Ileum-Conduit durchgeführt wurde. Die Aufklärung und schriftliche Einwilligung der Patienten erfolgte am Vortag, durch einen für die Studie zuständigen Prüfarzt.

Einschlusskriterien waren, neben der genannten OP-Form und der schriftlichen Einverständniserklärung, die Fähigkeit, den Studieninstruktionen zu folgen und an allen Visiten teilzunehmen, sowie ein Alter zwischen 18 und 85 Jahren.

Zu den Ausschlusskriterien zählten das Vorhandensein von Metastasen, eine präoperative Kreatininclearance von weniger als 30 ml/min, vorausgegangene Chemotherapie mit nephrotoxischen Substanzen, ein bekannter Medikamenten-, Drogen- oder Alkoholmissbrauch, die Gabe von mehr als 1000 ml Kolloid in den letzten 24 Stunden sowie eine bekannte Überempfindlichkeit gegenüber einem der beiden Kolloide. Bei weiblichen Patienten im gebärfähigen Alter musste zudem eine Schwangerschaft ausgeschlossen sein bzw. eine Kontrazeption für die Dauer der Studienteilnahme sichergestellt sein.

2.3 Narkose und Flüssigkeitsregime

Die Operation wurde bei allen Patienten in Allgemeinanästhesie durchgeführt. Nach Ankunft in der OP-Einleitung wurde den Patienten zunächst ein peripher venöser Zugang gelegt. Anschließend erfolgte in der Regel die Anlage eines thorakalen Periduralkatheters am sitzenden

Patienten auf Höhe Th 10-11 oder Th 11-12. Über diesen erfolgte die fraktionierte Gabe von 10 µl Sufentanyl und Ropivacain 1% um ein Analgesieniveau bis etwa Höhe Th 6 zu erreichen. Nach intravenöser Einleitung der Narkose mit Sufentanyl und Propofol erfolgte die Muskelrelaxation mit Rocuronium und die orotracheale Intubation. Zur Aufrechterhaltung der Narkose wurde entweder Propofol oder Sevofluran verwendet. Am intubierten Patienten wurde ein weiterer großlumiger, peripherer venöser Zugang sowie ein arterieller Zugang, falls möglich in die linke A.radialis, zur invasiven Blutdruckmessung, etabliert. Außerdem erfolgte die Anlage eines Zentralen Venenkatheters (ZVK) in die Vena jugularis interna.

Um bei allen Patienten eine vergleichbare Volumengabe zu erreichen, wurde nach folgendem Infusions- und Transfusionsalgorithmus gehandelt:

Entsprechend der ausgeschiedenen Urinmenge wurde Jonosteril® infundiert. Zusätzlich konnten bis zu 500 ml für den Ausgleich der Perspiratio insensibilis gegeben werden.

Kolloide (Humanalbumin 5% oder Volulyte®) kamen zum Ausgleich von Blut- und Eiweißverlusten zum Einsatz. Auch hier wurde im Verhältnis 1:1 infundiert bis zum Erreichen eines Transfusionstriggers (s. Tabelle 1, S. 15) oder der maximalen Dosis von 50 ml/kg/d. Neben dem Ausgleich des Blutverlustes wurden bis zu 1500 ml Kolloid für Eiweißverluste in den dritten Raum verabreicht (Rehm et al. 1998).

Ziel des beschriebenen Transfusionsprotokolls war das Einhalten folgender hämodynamischer Parameter:

ASA 1 und 2 Patienten ohne kardiale oder cerebrale Erkrankung:

SVV < 12%

CI > 2,5 L/min/m²

MAD > 60 mm Hg

ASA 3 und 4 Patienten mit kardialen oder cerebralen Risikofaktoren:

SVV < 12%

CI > 2,5 L/min/m²

MAD > 70 mm Hg

ScvO₂ > 70% oder SgvO₂ > 65%

SVV = Schlagvolumenvarianz; CI = Cardiac Index; MAD = mittlerer arterieller Druck; ScvO₂ = zentralvenöse Sauerstoffsättigung; SgvO₂ = gemischtvenöse Sauerstoffsättigung

Konnten die genannten Zielwerte durch alleinige Volumengabe nicht erreicht werden, erfolgte die Gabe von Norepinephrin als Katecholamin der ersten Wahl.

Evidenzbasiertes Transfusionsregime:

Hb (g/dl)	Risikofaktoren	Transfusion	Evidenzgrad
< 6	-	JA	1 C+
> 6-8	Adäquate Kompensation, Keine Risikofaktoren	NEIN	1 C+
	Kompensation eingeschränkt, Risikofaktoren vorhanden (z.B. KHK, Herzinsuffizienz, cerebrovaskuläre Insuffizienz)	JA	1 C+
	Hinweise auf anämische Hypoxie <i>Physiologische Transfusionstrigger</i> (z.B. Tachykardie, Hypotension, Ischämiezeichen im EKG, Laktazidose)	JA	1 C+
8-10	Hinweise auf anämische Hypoxie <i>Physiologische Transfusionstrigger</i> (z.B. Tachykardie, Hypotension, EKG-Ischämie, Laktazidose)	JA	2 C
> 10	-	NEIN	1 A

Tabelle 1: Empfehlungen für die Transfusion von Erythrozyten (modifiziert nach Hoppe et al.)

2.4 Dokumentation von Volumenein- und ausfuhr

Vom Beginn der Operation bis zur Verlegung aus dem Aufwachraum wurde die Einfuhr von Kristalloiden, Kolloiden und Blutprodukten, die Katecholamingabe sowie der Blutverlust und die Urinausfuhr sowohl im Narkoseprotokoll als auch in zusätzlichen Tabellen dokumentiert und in das Case Report Form (CRF) übertragen.

Während der Operation fand eine kontinuierliche Überwachung hämodynamischer Parameter wie Blutdruck, zentraler Venendruck (ZVD), Cardiac Output (CO) und Cardiac Index (CI) mittels Vigileo®-Monitor statt. Außerdem erfolgte die stündliche Bestimmung von Hämoglobin, Hämatokrit, p_aO_2 , p_aCO_2 und weiteren Blutgaswerten mittels Blutgasanalyse. Einen Überblick über die verschiedenen Zeitpunkte und durchgeführten Maßnahmen gibt Tabelle 2 (S.16).

Postoperativ erfolgte die Erhebung der Einfuhr- und Ausfuhrmengen am ersten und dritten postoperativen Tag jeweils zwischen 13:00 und 14:00 Uhr anhand der auf der Intensivstation bzw. Normalstation geführten Einfuhr-/Ausfuhr-Protokolle.

2.5 Entnahme der Blutproben

Die Entnahme der insgesamt fünf Blutproben pro Patient erfolgte in beiden Studiengruppen am Tag der Operation (Visite 2) zu drei festgelegten Zeitpunkten (vor Schnitt, bei OP-Ende und 2-4 Stunden nach OP-Ende), am ersten postoperativen Tag (Visite 3) zwischen 13:00 und 14:00 Uhr und am dritten postoperativen Tag (Visite 4) ebenfalls zwischen 13:00 und 14:00 Uhr (s. auch Tabelle 2) aus einem bereits liegenden arteriellen Zugang, bzw. bei den Visiten 3 und 4 aus dem zentralen Venenkatheter. Das im Serumröhrchen entnommene Blut wurde direkt im Anschluss bei 3000 Umdrehungen/Minute für 10 Minuten zentrifugiert, das Serum abpipettiert und bei -80°C bis zur Analyse eingefroren.

Zeitplan der Blutentnahmen und Datenerhebung:

Visite	Zeitpunkt	Durchführung
Visite 1 (ein Tag vor OP)		Aufklärung
Visite 2 (OP-Tag)	vor Schnitt	Narkoseeinleitung Blutentnahme Glykokalyx, BGA, Vigileo
	1 Std. nach Schnitt	BGA, Vigileo
	2 Std. nach Schnitt	BGA, Vigileo
	vor Hautnaht	Blutentnahme Glykoklayx, BGA, Vigileo
		Narkoseausleitung
	2-4 Std. Post OP	Blutentnahme Glykokalyx
Visite 3 (1. post OP-Tag)	13:00-14:00 Uhr	Blutentnahme Glykokalyx, Ein- & Ausfuhrdokumentation
Visite 4 (3. post OP-Tag)	13:00-14:00 Uhr	Blutentnahme Glykokalyx, Ein- & Ausfuhrdokumentation

Tabelle 2: Ablaufplan der Probenentnahme und Datenerhebung; BGA=Blutgasanalyse

2.6 Analyse der Glykokalyxwerte

Zum Nachweis des Ausmaßes des Glykokalyxsheddings dienten die beiden Glykokalyxbestandteile Hyaluronan und Syndecan-1, welche bei Schädigung der endothelialen Glykokalyx ins zirkulierende Blut freigesetzt werden. Die Analyse dieser Parameter erfolgte durch das Forschungslabor der Klinik für Anästhesiologie des Klinikums der Universität München, Campus Großhadern.

Beide Bestandteile wurden mittels ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) nachgewiesen und quantifiziert. Bei diesem Verfahren werden die zu analysierenden Proteine mit einem spezifischen Antikörper markiert. An diesen Antikörper ist wiederum ein Enzym gebunden, das als Katalysator für eine chemische Reaktion dient, die in einem Farbumschlag endet. Dieser Farbumschlag kann anschließend photometrisch analysiert werden und ergibt somit auch quantitative Werte.

Für die Bestimmung der Hyaluronanwerte wurde ein ELISA-Kit der Firma Echelon Bioscience Incorporated, Salt Lake City, verwendet. Hierbei handelt es sich um ein kompetitives ELISA-Verfahren, bei dem zu dem zu analysierenden Protein ein kompetitives Antigen gegeben wird, welches mit dem Enzym für die Farbreaktion beladen ist. Diese beiden konkurrieren um die vorhandenen Bindungsstellen am Antikörper. Je geringer die Menge an zu analysierendem Protein ist, desto mehr des Kompetitors kann an die Antikörper binden. Das photometrische Signal ist demnach indirekt proportional zur Hyaluronanmenge in der Probe.

Syndecan-1 (CD138) wurde mittels eines ELISA-Kits der Firma Diaclone Research, Besançon, Frankreich analysiert. Bei diesem Sandwich-ELISA bindet das Antigen zunächst an einen spezifischen Antikörper auf einer Mikrotiterplatte. Anschließend wird ein zweiter Antikörper zugegeben, der einen enzymatischen Farbumschlag zu gelb induziert. Die photometrisch gemessene Farbintensität ist direkt proportional zur Menge an Syndecan-1.

2.7 Statistische Methoden

Die Erstellung der Datentabellen und die Datenanalyse erfolgten mittels Microsoft Office Excel® 2007 und IBM SPSS® Statistics 21.

Für die Berechnung der Mittelwerte und Standardabweichungen wurde entweder die entsprechende Funktion des Microsoft Office Excel Programmes genutzt oder die Werte ergaben sich im Rahmen der T-Test-Anwendung des SPSS Statistics Programms. Zum Vergleich der Mittelwerte der demographischen Daten sowie derjenigen der Volumeneinfuhr wurde, nach Untersuchung der Daten auf Normalverteilung, der T-Test für unabhängige Stichproben verwendet. Ob eine Normalverteilung der Daten vorliegt, wurde mit Hilfe von in SPSS erzeugten

Q-Q-Diagrammen analysiert. In diesen werden die beobachteten Werte im Koordinatensystem gegen die unter Normalverteilung zu erwartenden Werte aufgetragen. Es ergibt sich bei vorhandener Normalverteilung annähernd eine Gerade mit der Steigung Eins und einem Schnittpunkt mit dem Nullpunkt. Bei der Interpretation der T-Tests wurde ein signifikanter Unterschied der Mittelwerte der beiden Gruppen bei einem p-Wert $< 0,05$ angenommen.

Für die Auswertung der Glykokalyxparameter wurde ebenfalls zunächst die Normalverteilung der Daten mittels Q-Q-Diagrammen bestätigt. Anschließend wurden die Werte der beiden Gruppen mit T-Tests für verbundene Stichproben auf Unterschiede im Verlauf geprüft. Hierbei wurde das Signifikanzniveau mittels Bonferroni-Korrektur angepasst um eine Erhöhung des Alphafehlers durch multiples Testen zu verhindern. Bei einer Anzahl von n Tests wird das Signifikanzniveau α durch n dividiert. Bei vier Wertepaaren ergibt sich für $\alpha' = \alpha/4$ also $0,05/4 = 0,0125$ (Fahrmeir et al. 2007). Um eine Verfälschung der Ergebnisse durch Proben- oder Messfehler zu vermeiden wurden die Extremwerte und Ausreißer mittels Boxplots identifiziert. Ein Ausreißer wurde hierbei durch eine Abweichung zwischen 1,5 und 3 Boxplotlängen vom Median definiert, ein Extremwert durch einen Abstand von mehr als 3 Boxplotlängen.

Die Art und Stärke des Zusammenhangs zwischen der Volumenzufuhr und dem Anstieg oder Abfall der Glykokalyxparameter wurde graphisch Anhand von Excel-Punktdiagrammen mit Regressionsgerade und rechnerisch mittels Korrelationskoeffizienten nach Bravais-Pearson charakterisiert. Hier wurde für Werte zwischen 0,3 und 0,5 ein schwacher Zusammenhang angenommen, für Werte zwischen 0,5 und 0,8 ein mittlerer und für Werte größer 0,8 ein starker Zusammenhang (Fahrmeir et al. 2007).

3. Ergebnisse

3.1 Demographische Daten

Insgesamt wurden 47 Patientinnen und Patienten in die Studie eingeschlossen, wovon durch die Randomisierung 26 der Albumin-Gruppe und 21 der HES-Gruppe zugeteilt wurden. Die unterschiedliche Anzahl an Patienten in den Gruppen ergab sich aus der Tatsache, dass diese Arbeit Teil einer größeren Studie ist, welche zum Zeitpunkt der Ausarbeitung der vorliegenden Arbeit noch nicht abgeschlossen war. Von den 47 eingeschlossenen Patienten waren 39 Männer und 8 Frauen. Das mittlere Alter aller Patienten lag bei $68,5 \pm 8,7$ Jahren.

In der Albumin-Gruppe wurden 21 Männer und 5 Frauen eingeschlossen. Das mittlere Alter lag bei 70,6 Jahren mit einer Standardabweichung von 8,3 Jahren.

In der HES-Gruppe befanden sich 18 Männer und 3 Frauen. Hier betrug das mittlere Alter 66,0 Jahre mit einer Standardabweichung von 8,3 Jahren. Die demographischen Daten waren in allen Kategorien normalverteilt und es fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Studiengruppen. Eine Auflistung der demographischen Daten findet sich in [Tabelle 3](#) und [Tabelle 4](#) (S. 20 und 21).

Demographische Daten der Albumingruppe:

Screening-Nr.	Geschlecht	Alter	Größe	Gewicht
3	m	80	170	70
4	m	76	184	90
6	m	68	173	76
9	w	49	166	69
10	m	74	185	72
13	m	76	176	118
15	m	56	175	130
18	w	78	150	60
20	m	73	180	91
21	w	69	170	85
22	m	63	172	51
26	m	72	183	97
29	m	83	182	59
31	m	64	178	85
34	m	69	178	82
36	m	75	181	92
37	w	72	160	90
42	m	62	186	105
43	m	71	179	88
47	m	85	172	64
53	m	73	182	89
55	m	60	166	72
58	w	75	164	68
59	m	72	184	79
60	m	79	172	90
63	m	61	170	100
MW		70,6	174,5	83,5
SD		8,3	8,5	17,7

Tabelle 3: Demographische Daten, Albumin-Gruppe; m=männlich, w=weiblich; Größe in cm; Gewicht in kg

Demographische Daten der HES-Gruppe:

Screening-Nr.	Geschlecht	Alter	Größe	Gewicht
1	m	69	180	95
2	w	79	166	65
7	m	59	180	73
11	m	68	160	72
12	m	48	188	67
16	m	54	175	58
19	m	72	180	80
23	w	72	172	75
25	m	69	177	75
27	m	66	175	82
28	m	82	168	70
30	m	65	170	84
35	m	56	179	94
38	m	74	164	75
44	m	57	189	92
49	m	76	180	86
50	m	68	173	151
52	m	65	185	115
54	m	60	168	81
57	w	64	168	60
61	m	63	180	90
MW		66	175,1	82,9
SD		8,3	7,6	20,0

Tabelle 4: Demographische Daten, HES-Gruppe; m=männlich; w=weiblich; Größe in cm; Gewicht in kg

3.2 Volumeneinfuhr

Die Menge an infundiertem Kristalloid in der Albumin-Gruppe betrug am OP-Tag im Schnitt 2970 ml mit einer Standardabweichung von 681,7 ml. Der Mittelwert der gegebenen Kolloidmenge lag bei 1682,7 ml mit einer Standardabweichung von 559,3 ml. 10 der 26 Patienten in der Albumin-Gruppe erhielten während der Operation Erythrozytenkonzentrate (EK) und von diesen 10 Patienten benötigten 5 zusätzlich Fresh-Frozen-Plasma (FFP). Das verabreichte Volumen an EKs lag zwischen 300 und 1200 ml und das der FFPs zwischen 750 und 1500 ml.

Einfuhr Albumin-Gruppe:

Screening-Nr.	Kristalloid			Kolloid (Albumin)			EK	FFP
	OP Tag	1.post OP Tag	3.post OP Tag	OP Tag	1.post OP Tag	3.post OP Tag		
3	3.000	2.150	7.000	1.750	500	0	1.200	750
4	2.500	3.500	4.900	2.250	0	0	900	0
6	3.000	4.068	6.300	1.000	0	0	300	0
9	2.500	3.200	2.500	1.250	0	0	0	0
10	3.000	2.400	4.400	1.750	0	0	0	0
13	3.000	6.184	5.100	1.500	1.000	0	0	0
15	3.000	4.050	6.250	3.000	0	0	0	0
18	3.500	2.450	4.100	1.750	0	0	600	750
20	4.500	2.197	7.104	2.500	0	0	900	1.500
21	2.500	1.550	4.200	2.000	750	0	1.200	1.500
22	3.000	2.700	4.200	750	500	0	0	0
26	2.500	2.350	4.350	1.000	0	0	0	0
29	3.000	2.800	2.700	2.000	0	0	600	0
31	2.000	5.250	6.250	1.750	1.000	0	0	0
34	4.000	2.600	5.150	1.500	0	0	0	0
36	2.500	3.430	5.500	2.500	0	0	600	0
37	4.700	2.450	7.550	2.000	0	0	300	0
42	3.500	2.000	2.900	2.250	0	0	0	0
43	2.000	3.080	8.500	1.000	500	0	0	0
47	2.500	2.840	4.100	1.000	0	0	0	0
53	3.500	1.230	5.000	1.750	0	0	300	750
55	2.500	2.800	4.600	2.000	0	0	0	0
58	2.000	2.900	6.300	1.000	0	0	0	0
59	3.000	2.800	7.500	1.500	0	0	0	0
60	3.000	5.550	2.810	1.250	0	0	0	0
63	3.020	2.600	6.000	1.750	0	0	0	0
MW	2.970	3.043	5.202	1.682,7	163	0	265	202
SD	681,7	1.142,4	1.578,1	559,3	317,3	0	393,2	444,1

Tabelle 5: Einfuhr, Albumin-Gruppe; EK=Erythrozytenkonzentrat; FFP=Fresh-Frozen-Plasma; alle Volumenangaben in ml

In der HES-Gruppe lag die infundierte Kristalloidmenge am OP-Tag im Schnitt bei 2476,2 ml mit einer Standardabweichung von 622 ml. Die Kolloidmenge betrug durchschnittlich 2261,9 ml mit einer Standardabweichung von 784,5 ml.

Erythrozytenkonzentrate (jeweils 600 ml/Patient) während der OP wurden in 4 der 21 Fälle gegeben. FFPs erhielt nur einer der Patienten in der HES-Gruppe.

Einfuhr HES-Gruppe:

Screening-Nr.	Kristalloid			Kolloid (HES)			EK	FFP
	OP Tag	1. post OP Tag	3. post OP Tag	OP Tag	1. post OP Tag	3. post OP Tag		
1	3.000	2.250	6.500	3.500	0	0	600	750
2	3.000	1.000	5.200	1.500	2.000	0	0	0
7	3.500	3.200	4.000	2.500	0	0	0	0
11	3.500	1.800	6.100	3.500	0	0	0	0
12	2.000	4.200	5.100	2.500	0	0	0	0
16	2.000	2.850	6.050	1.500	0	0	0	0
19	2.500	2.500	6.000	2.500	500	0	0	0
23	2.500	3.420	4.400	2.000	0	0	0	0
25	1.500	2.400	6.500	1.500	0	0	0	0
27	2.000	4.350	5.850	2.500	0	0	0	0
28	2.000	2.900	4.000	2.000	0	0	0	0
30	3.000	2.000	5.000	2.000	0	0	0	0
35	2.000	2.000	4.000	2.000	0	0	0	0
38	3.500	4.150	6.100	2.000	0	0	600	0
44	2.500	1.850	3.850	2.000	0	0	0	0
49	2.500	4.950	6.100	2.000	0	0	0	0
50	2.500	3.200	5.150	4.500	0	0	600	0
52	3.000	4.300	7.300	2.000	0	0	0	0
54	1.500	0	0	1.000	0	0	0	0
57	2.000	3.050	4.100	2.500	0	0	600	0
61	2.000	3.650	6.100	2.000	0	0	0	0
MW	2476,2	3.001	5.370	2261,9	125	0	114	36
SD	622	1.018,0	1.007,0	784,5	443,7	0	235,6	159,7

Tabelle 6: Einfuhr, HES-Gruppe; EK=Erythrozytenkonzentrat, FFP=Fresh Frozen Plasma; alle Volumenangaben in ml

In der Albumin-Gruppe wurde am OP-Tag signifikant mehr Kristalloid zugeführt wie in der HES-Gruppe (2970 ml vs. 2476 ml; $p=0,014$), jedoch signifikant weniger Kolloid (1683 ml vs. 2262 ml) als in der HES-Gruppe. Hier lag der p -Wert bei 0,005. Vergleicht man jedoch die Gesamteinfuhr während der Operation, also die Summe aus infundiertem Kristalloid und Kolloid, so ergibt sich bei Mittelwerten von 4653 ml in der Albumin-Gruppe und 4738 ml in der HES-Gruppe kein signifikanter Unterschied ($p=0,79$). Im Vergleich der postoperativen Volumenzufuhr ergaben sich weder für die Kristalloidmenge (MW 1.post OP Tag: 3043 ml vs. 3001 ml; MW 3.post OP Tag: 5202 ml vs. 5370 ml) noch für die Kolloidmenge (MW 1.post OP Tag: 163 ml vs. 125 ml; MW 3.post OP Tag: 0 ml vs. 0 ml) signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen.

Die Häufigkeit der EK-Gabe unterschied sich mit 10 von 26 Patienten (38,5%) in der Albumin-Gruppe von der in der HES-Gruppe mit 4 von 21 Patienten (19,0%). Vergleicht man jedoch das Volumen an infundierten EKs, erhält man mittels T-Test für unverbundene Stichproben keinen signifikanten Unterschied ($p=0,14$). Ebenso wenig kann das Signifikanzniveau von 0,05 beim Vergleich der zugeführten FFP-Menge erreicht werden ($P=0,12$).

EK und FFP Transfusionsrate:

	Albumin	HES
EKs	10/26 = 38,5%	4/21 = 19,0%
FFPs	5/26 = 19,2%	1/21 = 4,8%

Tabelle 7: prozentualer Anteil der EK/FFP-Gabe in Albumin- und HES-Gruppe

Für die spätere Interpretation der Glykokalyxparameter ist außerdem die Kolloid- und Kristalloidmenge, die bereits vor Schnitt, also während der Einleitung der Narkose gegeben wurde von Interesse. Einen Überblick hierüber gibt Tabelle 8 (S. 25). Ein signifikanter Unterschied bestand zu diesem Zeitpunkt nicht (p -Wert Kristalloide = 0,855; p -Wert Kolloide = 0,073).

Volumenzufuhr vor Schnitt:

Albumingruppe		
Screening-Nr.	Albumin	Kristalloid
3	0	250
4	200	750
6	0	300
9	0	500
10	0	300
13	0	500
15	0	400
18	0	200
20	0	400
21	0	600
22	0	500
26	0	150
29	0	500
31	0	500
34	0	500
36	0	200
37	0	350
42	0	300
43	0	200
47	0	200
53	0	400
55	0	500
58	0	500
59	0	300
60	0	0
63	0	300
MW	8	384
SD	39,2	146,1

HES-Gruppe		
Screening-Nr.	HES	Kristalloid
1	500	500
2	500	500
7	0	500
11	500	500
12	0	400
16	0	200
19	0	400
23	50	200
25	0	100
27	0	500
28	0	500
30	0	200
35	0	300
38	0	0
44	0	500
49	0	500
50	0	800
52	0	200
54	0	400
57	0	250
61	0	500
MW	73,8	378,6
SD	174,3	180,3

Tabelle 8: Kristalloid- und Kolloidzufuhr vor Schnitt; Volumenangaben in ml

3.3 Glykokalyxparameter im Verlauf

Im folgenden Abschnitt sollen die Messwerte für Syndecan-1 und Hyaluronan zu den verschiedenen Zeitpunkten innerhalb der Studiengruppen miteinander verglichen werden, um festzustellen ob sich signifikante Änderungen während des operativen/postoperativen Verlaufs finden. Hierzu werden die gemessenen Absolutwerte jeweils mit dem Ausgangswert und mit dem zuvor erhobenen Wert verglichen.

3.3.1 Humanalbumin

Syndecan-1-Werte der Albumingruppe:

Nummer	Screening-Nr.	vor Schnitt	OP Ende	2-4 h post OP	1.post OP Tag	3.post OP Tag
1	3	130,35	226,15	148,50	133,80	268,75
2	4	2778,20	2592,00	1067,00	1199,30	2942,40
3	6	1092,80	872,15	906,95	617,50	545,90
4	9	43,50	52,80	69,75	66,35	97,75
5	10	102,05	110,60	104,60	82,45	108,85
6	13	52,80	114,00	106,30	85,85	85,85
7	15	77,35	94,35	75,65	94,35	85,85
8	18	49,40	220,75	181,70	66,35	96,05
9	20	180,85	1296,20	9661,00	318,80	202,05
10	21	263,55	127,30	110,15	117,85	259,15
11	22	35,50	64,20	79,95	58,90	68,60
12	26	43,70	61,55	58,90	58,00	65,95
13	29	50,90	70,35	149,50	51,80	80,80
14	31	84,30	154,65	127,30	129,00	105,00
15	34	67,70	67,70	63,20	129,00	105,00
16	36	117,00	148,55	183,80	110,15	79,05
17	37	117,00	116,15	115,13	56,25	2210,10
18	42	200,10	200,90	204,85	132,50	183,1
19	43	39,15	28,8	31,45	46,60	28,8
20	47	23,4	31,45	49	51,40	105,25
21	53	39,15	74,6	94,45	58,5	56,15
22	55	k.A.	26,15	113,7	14,8	53,8
23	58	49	31,45	44,15	105,25	67,8
24	59	46,6	34,05	20,6	17,75	44,15
25	60	83,5	39,15	63,2	58,5	72,35
26	63	31,45	85,7	65,5	36,6	20,6
MW		75,67	98,84	98,32	76,61	101,77
SD		47,94	61,23	50,00	36,27	65,70

Tabelle 9: Syndecan-1 in ng/ml, Albumin-Gruppe, Extremwerte sind grau gedruckt; k.A. = keine Angabe

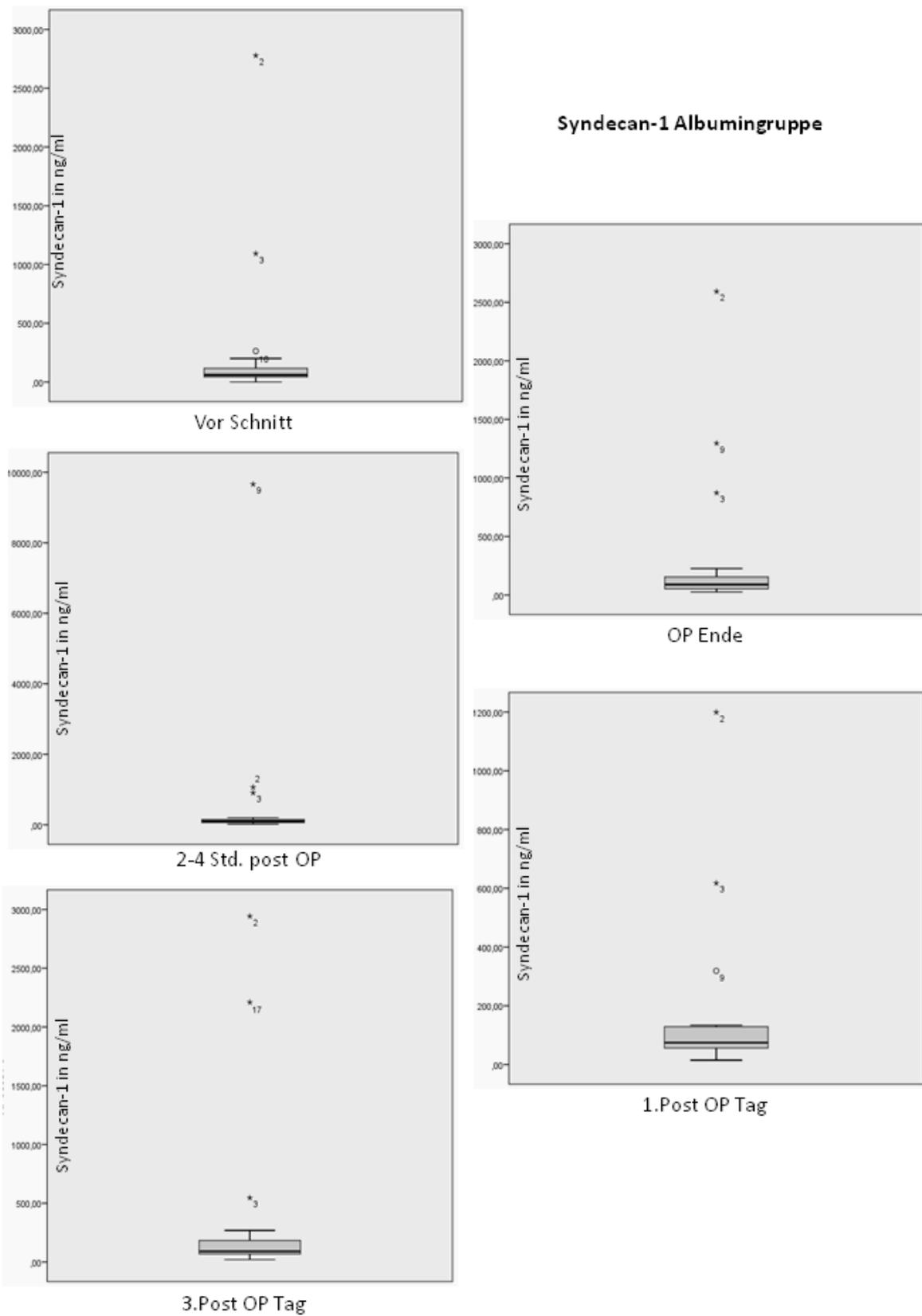


Abbildung 2: Boxplots zur Verteilung der Syndecan-1-Werte; Albumingruppe

Hyaluronanwerte der Albumingruppe:

Nummer	Screening-Nr.	Vor Schnitt	Op Ende	2-4 h post OP	1. post OP Tag	3. post OP Tag
1	3	253,98	187,44	196,59	498,33	358,50
2	4	249,89	108,05	155,48	219,43	338,32
3	6	157,23	158,12	173,71	216,72	324,18
4	9	162,65	147,90	159,91	194,83	224,27
5	10	205,70	158,12	164,04	163,11	234,38
6	13	260,71	230,70	243,53	314,09	323,04
7	15	241,97	157,23	253,16	265,92	221,48
8	18	265,04	295,13	254,81	399,41	266,80
9	20	308,66	426,38	651,44	390,45	587,95
10	21	378,11	340,58	494,23	650,63	357,44
11	22	149,50	159,34	192,24	281,95	248,62
12	26	216,45	163,70	179,70	171,93	205,95
13	29	279,25	148,71	303,85	352,51	226,98
14	31	119,44	94,90	93,37	281,95	370,18
15	34	277,47	300,87	267,10	397,55	318,30
16	36	251,71	171,45	241,12	379,46	278,36
17	37	194,99	138,26	135,8	143,74	488,49
18	42	212,04	174,31	161,94	210,19	280,15
19	43	143	183,92	172,9	284,44	210,78
20	47	182,3	150,27	181,5	333,17	309,42
21	53	169,34	128,43	181,1	225,16	313,71
22	55	271,31	165,04	233,25	247,6	203,49
23	58	297,63	164,67	208,47	330,09	349,17
24	59	151,28	146,26	214,52	253,16	331,61
25	60	269,49	140,11	148,92	169,11	426,02
26	63	207,1	109,67	102,71	184,32	327,79
MW		226,01	153,10	204,56	276,34	301,50
SD		61,67	29,13	51,60	91,16	71,49

Tabelle 10: Hyaluronan in ng/ml, Albumin-Gruppe; Extremwerte sind grau gedruckt

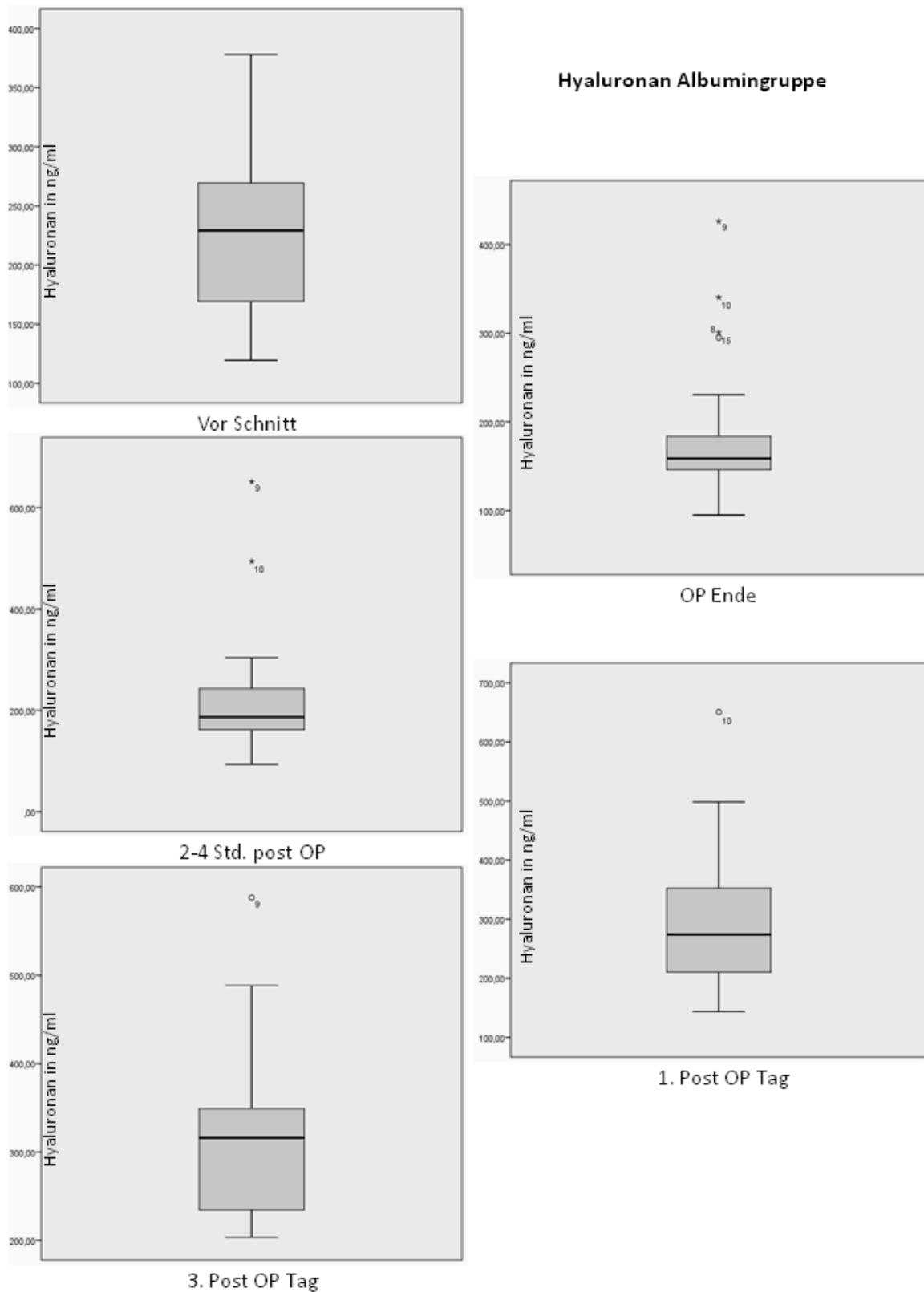


Abbildung 3: Boxplots zur Verteilung der Hyaluronanwerte, Albumingruppe

Tabelle 9 und Tabelle 10 (S.27 und 29) geben die Messwerte für die Glykokalyxparameter Syndecan-1 und Hyaluronan zu den fünf unterschiedlichen Entnahmezeitpunkten in der Albumingruppe wieder. Den Boxplots in *Abbildung 2* (S.28) und *Abbildung 3* (S.30) können die Ausreißer und Extremwerte zu den jeweiligen Messzeitpunkten entnommen werden. Hierbei wird ein Ausreißer durch eine Abweichung von 1,5 bis 3 Boxplotlängen vom Median (Kreis-Symbol) und ein Extremwert durch eine Abweichung von mehr als 3 Boxplotlängen (Sternchen-Symbol) charakterisiert. Die Extremwerte wurden in den Tabelle 9 und 10 grau aufgeführt und gehen nicht in die Berechnung der Mittelwerte und Standardabweichungen ein. Eine genauere Betrachtung einiger Extremwerte findet sich in der Diskussion.

Beim Vergleich der Syndecan-1-Werte mittels T-Test für verbundene Stichproben, ergaben sich in der Albumingruppe signifikante Unterschiede nur für den Vergleich *Vor Schnitt – 2-4 Std post OP* und *Vor Schnitt – 3 post OP Tag* (Mittelwerte für Syndecan-1 in der Albumingruppe im Verlauf: 75,67; 98,84; 98,32; 76,61; 101,77). Das Signifikanzniveau wurde hierbei durch Anwendung der Bonferroni-Korrektur von 0,05 auf 0,0125 verringert. Die erhaltenen p-Werte sind in *Tabelle 11* dargestellt.

Für die Hyaluronanwerte konnten signifikante Unterschiede für die meisten der Vergleiche festgestellt werden. Auch hierzu finden sich die p-Werte in *Tabelle 11*. Während der OP verhielten sich die Messwerte zunächst fallend, um dann im postoperativen Verlauf bis zum letzten Messzeitpunkt am dritten postoperativen Tag wieder anzusteigen (Mittelwerte für Hyaluronan in der Albumingruppe im Verlauf: 226,01; 153,10; 204,56; 276,34; 301,50). Der Verlauf der Hyaluronanwerte ist in *Abbildung 4* (S. 32) graphisch dargestellt.

Unterschiede der Syndecan-1-Werte und Hyaluronanwerte – Signifikanzniveaus:

Verglichene Messzeitpunkte	Signifikanzniveau	
	Syndecan-1	Hyaluronan
Vor Schnitt – OP Ende	0,019	0,000
Vor Schnitt – 2-4 Std post OP	0,006	0,022
Vor Schnitt – 1. post OP-Tag	0,353	0,003
Vor Schnitt – 3. post OP-Tag	0,012	0,000
OP Ende – 2-4 Std post OP	0,636	0,007
2-4 Std. post OP – 1. post OP Tag	0,037	0,000
1. post OP Tag – 3. post OP Tag	0,060	0,269

Tabelle 11: Signifikanzniveaus für den Vergleich der Syndecan-1-Werte und Hyaluronanwerte mit dem Ausgangswert bzw. vorausgehenden Wert, Albumin-Gruppe, signifikante Werte sind fett gedruckt.

Verlauf der Hyaluronanwerte in der Albumingruppe:

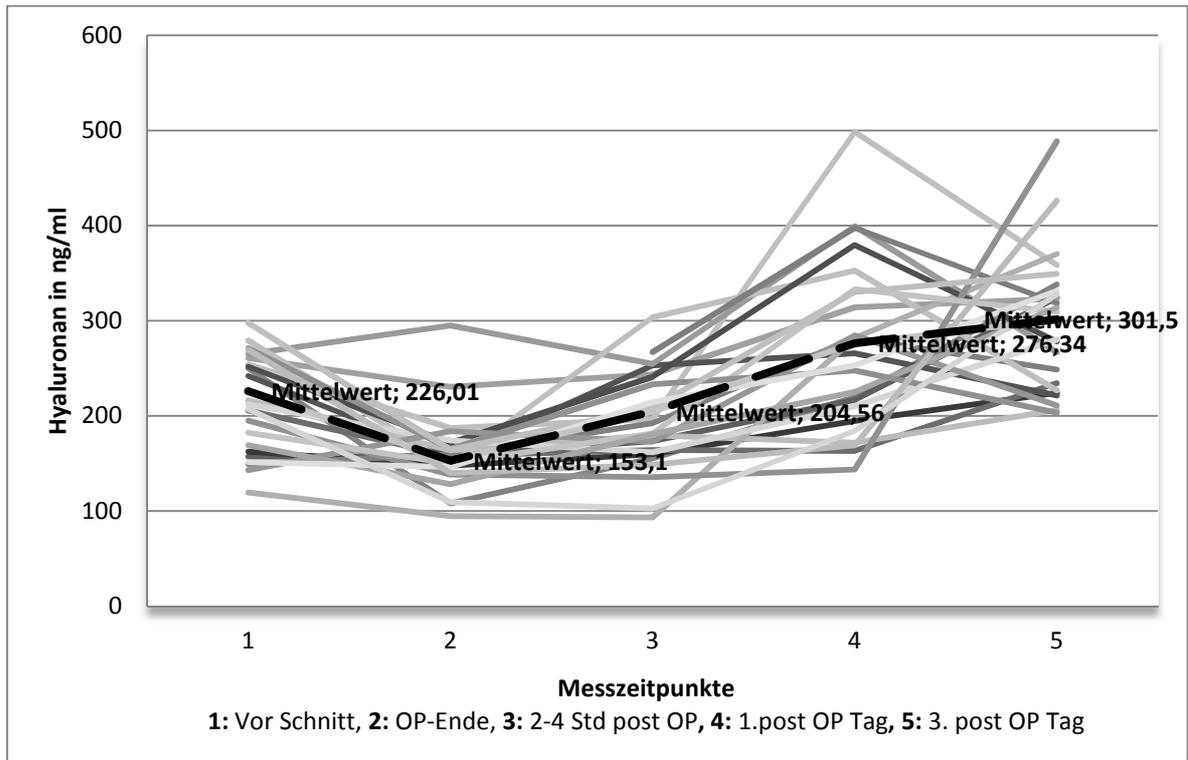


Abbildung 4: Verlauf der Hyaluronanwerte, Albumingruppe

3.3.2 Hydroxyethylstärke

Syndecan-1-Werte der HES-Gruppe:

Nummer	Screening-Nr.	vor Schnitt	OP Ende	2-4 h post OP	1.post OP Tag	3.post OP Tag
1	1	684,95	223,45	390,40	258,70	158,95
2	2	51,95	43,50	90,95	73,95	51,10
3	7	69,75	52,80	52,80	65,50	62,95
4	11	97,75	130,35	185,25	203,80	102,90
5	12	102,90	84,15	93,50	90,10	95,20
6	16	117,45	126,90	143,30	126,90	152,85
7	19	90,95	97,75	220,75	141,55	189,65
8	23	33,65	26,20	22,35	24,30	156,35
9	25	85,15	96,40	74,70	83,40	130,70
10	27	32,75	54,45	127,30	80,80	95,50
11	28	44,60	62,45	58,90	56,25	77,35
12	30	67,70	68,60	98,95	86,00	111,85
13	35	164,90	104,15	131,55	129,00	182,05
14	38	71,20	86,00	105,00	75,60	170,90
15	44	34,05	46,6	41,65	k.A.	56,15
16	49	34,05	36,6	60,86	70,05	39,15
17	50	46,6	28,8	31,45	53,80	658,65
18	52	51,4	49	46,6	31,45	46,6
19	54	191	404,6	423,7	204,85	224,4
20	57	136,65	85,7	76,85	120,05	72,35
21	61	4,95	17,45	20,6	39,15	56,15
MW		70,44	68,31	88,60	86,20	111,66
SD		40,60	33,28	54,29	44,41	55,52

Tabelle 12: Syndecan-1 in ng/ml, HES-Gruppe; Extremwerte sind grau gedruckt; k.A. = keine Angabe

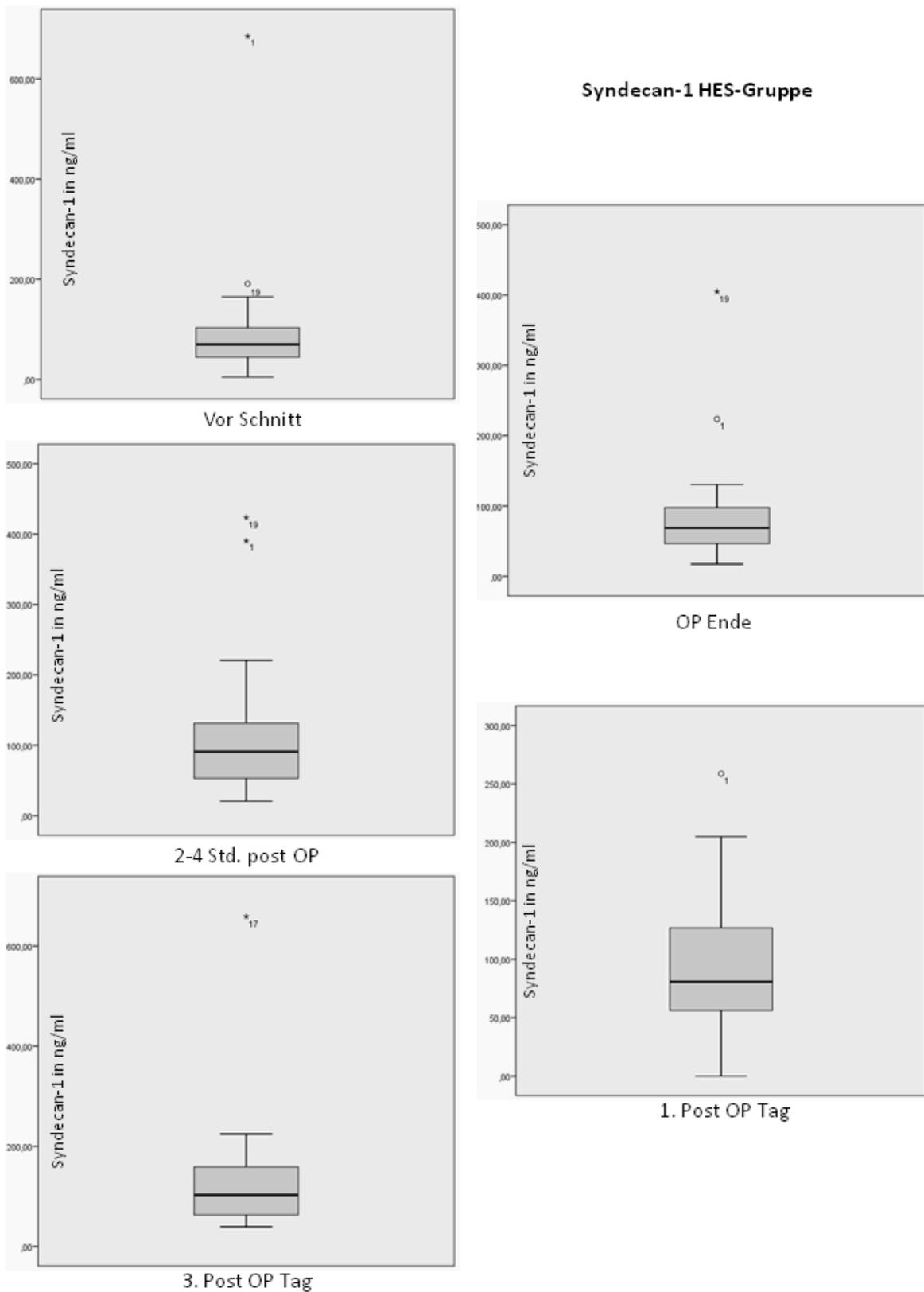


Abbildung 5: Boxplots zur Verteilung der Syndecan-1-Werte; HES-Gruppe

Hyaluronanwerte der HES-Gruppe:

Nummer	Screening-Nr.	vor Schnitt	OP Ende	2-4 h post op	1.post OP Tag	3.post OP Tag
1	1	217,39	150,37	194,83	332,33	240,43
2	2	178,31	149,54	166,39	326,48	233,63
3	7	155,48	145,08	167,82	174,22	323,08
4	11	423,08	227,81	384,62	386,07	394,90
5	12	214,06	194,25	233,63	233,63	323,04
6	16	184,15	164,97	178,83	221,48	361,13
7	19	261,57	225,67	249,08	329,97	701,32
8	23	207,15	160,20	177,20	313,03	259,66
9	25	164,14	140,17	204,17	218,37	240,38
10	27	173,83	141,15	207,75	207,75	178,21
11	28	237,48	161,07	108,08	158,49	167,29
12	30	194,99	168,66	280,15	249,39	244,08
13	35	261,29	165,93	197,80	265,43	396,12
14	38	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
15	44	205,74	132,63	201,71	579,78	370,55
16	49	201,71	193,46	262,35	283,79	321,77
17	50	237,4	159,98	233,25	288,97	543,65
18	52	183,92	164,67	155,06	156,1	222,2
19	54	k.A.	831,69	1220,61	k.A.	1199,37
20	57	136,33	113,14	95,57	110,02	160,69
21	61	156,45	132,94	112,07	194,32	242,71
MW		198,81	162,72	190,32	247,21	279,14
SD		35,81	29,88	51,80	74,27	98,10

Tabelle 13: Hyaluronan in ng/ml, HES-Gruppe; Extremwerte sind grau gedruckt; k.A. = keine Angabe, fehlende Werte entstanden auf Grund von labortechnischen Fehlern

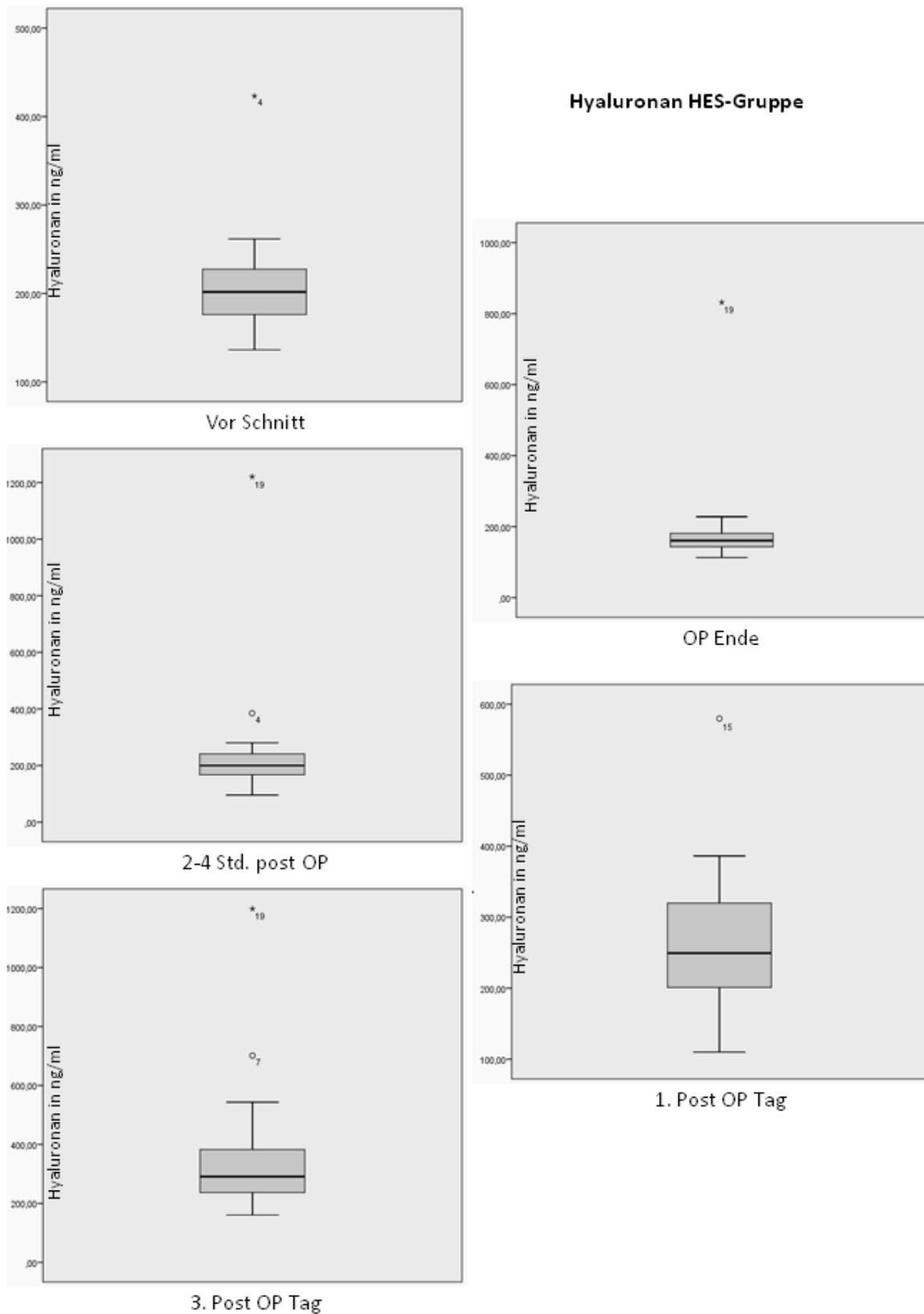


Abbildung 6: Boxplots zur Verteilung der Hyaluronanwerte; HES-Gruppe

In Tabelle 12 und Tabelle 13 (S. 33 und 35) finden sich die Messwerte für Syndecan-1 und Hyaluronan in der HES-Gruppe. Abbildung 5 (S. 34) und Abbildung 6 (S. 36) stellen die Werteverteilung der Parameter Syndecan-1 und Hyaluronan für die HES-Gruppe in Form von Boxplots dar. Die so ermittelten Extremwerte (Sternchen-Symbol) wurden durch graue Schrift in den Tabellen 12 und 13 gekennzeichnet und aus den Berechnungen für die Mittelwerte und Standardabweichungen, sowie für die statistischen Analysen ausgenommen. Auch in der HES-Gruppe konnten nach Anwendung der Bonferroni-Korrektur für die Syndecan-1 Messwerte nur wenig signifikanten Unterschiede im Vergleich zum Ausgangswert festgestellt werden. Lediglich beim Vergleich der Zeitpunkte *Vor Schnitt – 3. post OP Tag* fand sich ein signifikanter Unterschied. (Mittelwerte für Syndecan-1 in der HES-Gruppe: 70,44; 68,31; 88,60; 86,20; 111,66). Die Für Hyaluronan dagegen ergaben sich signifikante Unterschiede zu mehreren Zeitpunkten. Details hierzu finden sich in Tabelle 14 und in Abbildung 7. Analog zur Albumin-Gruppe zeigte sich zunächst ein intraoperativer Abfall und dann postoperativ ein Anstieg der Werte über das Ausgangsniveau hinaus (Mittelwerte für Hyaluronan in der HES-Gruppe: 198,81; 162,72; 190,32; 247,21; 279,14).

Vergleich der Syndecan-1-Werte und Hyaluronanwerte – Signifikanzniveaus:

Verglichene Messzeitpunkte	Signifikanzniveau	
	Syndecan-1	Hyaluronan
Vor Schnitt – OP Ende	0,697	0,000
Vor Schnitt – 2-4 Std post OP	0,103	0,489
Vor Schnitt – 1. post OP-Tag	0,095	0,017
Vor Schnitt – 3. post OP-Tag	0,010	0,001
OP Ende – 2-4 Std post OP	0,020	0,005
2-4 Std. post OP – 1. post OP Tag	0,457	0,007
1. post OP Tag – 3. post OP Tag	0,168	0,131

Tabelle 14: Signifikanzniveaus für den Vergleich der Syndecan-1-Werte und Hyaluronanwerte mit dem Ausgangswert bzw. dem vorherigen Wert; HES-Gruppe

Verlauf der Hyaluronanwerte in der HES-Gruppe:

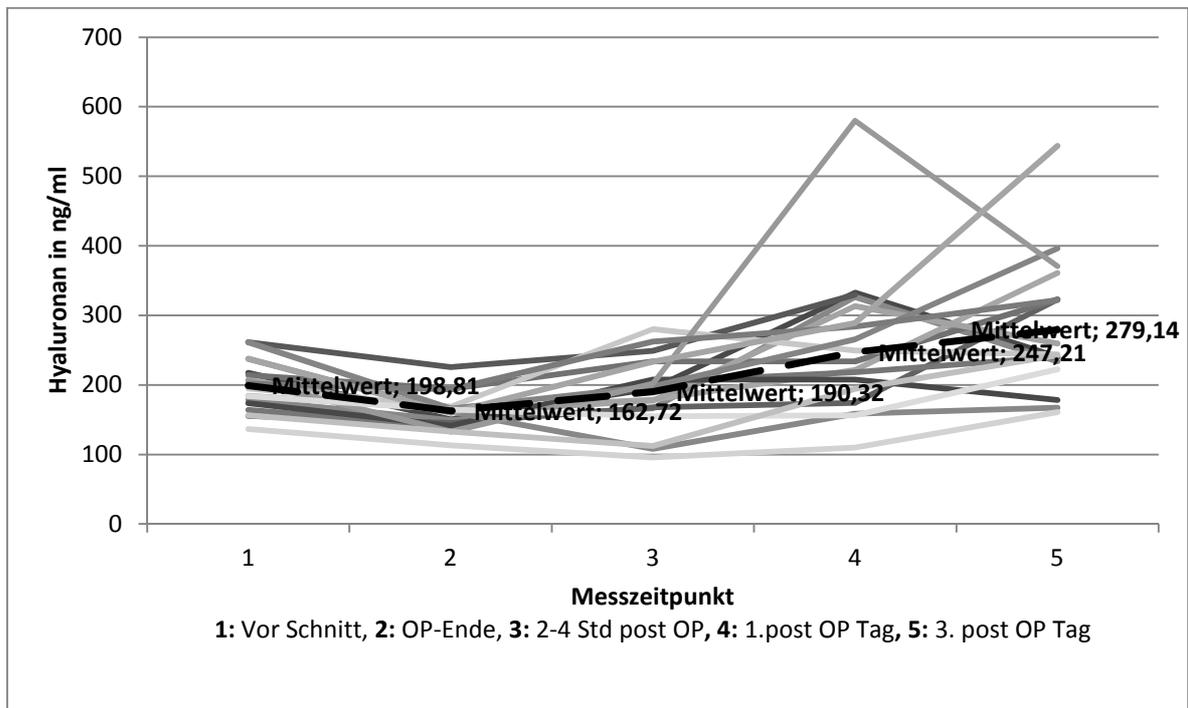


Abbildung 7: Verlauf der Hyaluronanwerte; HES-Gruppe

3.3.3 Vergleich der Glykokalyxparameter zwischen den beiden Studiengruppen

Stellt man die Absolutwerte der Glykokalyxparameter der beiden Studiengruppen zu den verschiedenen Zeitpunkten gegenüber, so ergeben sich mittels T-Test für unverbundene Stichproben weder für Syndecan-1 noch für Hyaluronan signifikanten Unterschiede. Die p-Werte lagen hierfür zwischen 0,1 und 0,9. Eine graphische Darstellung der Werte im Vergleich zeigen Abbildung 8 und Abbildung 9.

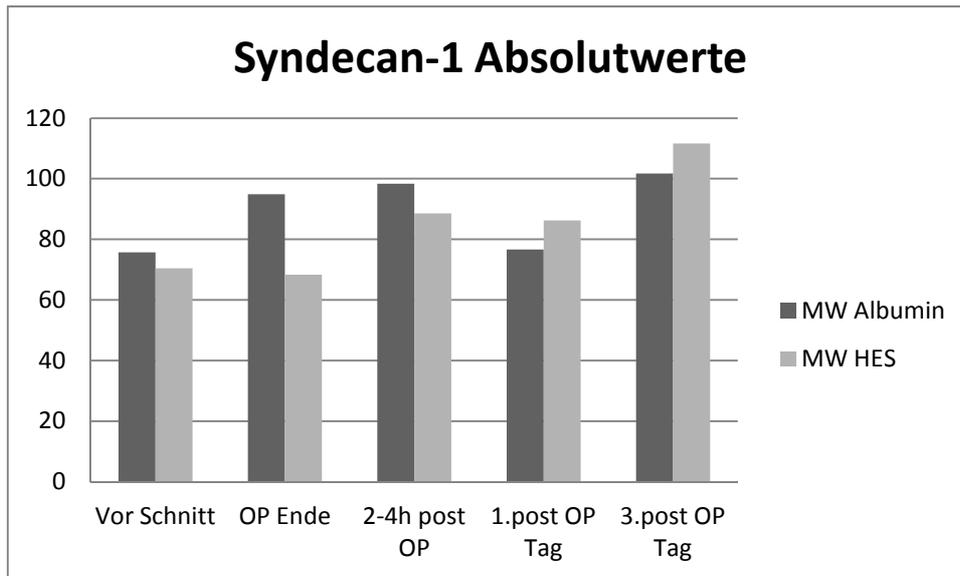


Abbildung 8: Vergleich der Syndecan-1 Absolutwerte; Syndecan-1 in ng/ml

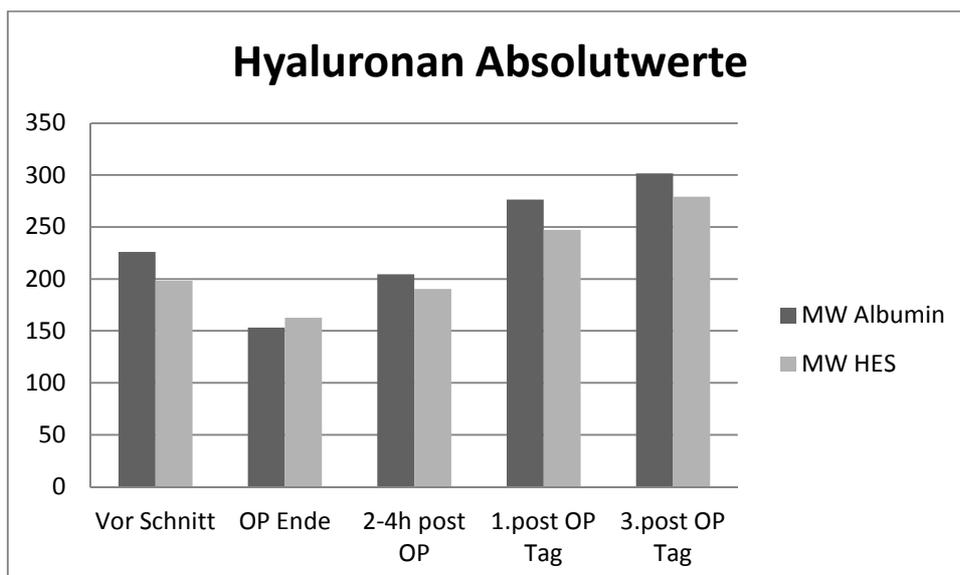


Abbildung 9: Vergleich der Hyaluronan Absolutwerte; Hyaluronan in ng/ml

In den folgenden Tabellen (Tabelle 15-18, S. 41 bis 44) werden die Veränderungen der Glykokalyxparameter in Bezug auf den Ausgangswert, also der Entnahme vor Schnitt, dargestellt. Die Deltawerte ergeben sich aus der Differenz zwischen aktuellem Wert und Ausgangswert. Auch hier wurden die zuvor für die Absolutwerte ermittelten Extremwerte graphisch heller dargestellt. Lag bereits beim ersten Messwert, also zum Zeitpunkt vor Schnitt ein Extremwert vor, so wurden alle fünf Messwerte des jeweiligen Patienten aus den Berechnungen ausgeschlossen, da der Ausgangswert in die Berechnung aller Deltawerte eingeht. Lag der erste Messwert im Normbereich, wurden nur die jeweils abweichenden Werte ausgenommen. Auf einzelne Fälle der hierdurch ausgenommenen Werte soll in der Diskussion genauer eingegangen werden.

Delta-Syndecan-1-Werte der Albumingruppe:

Nummer	Screening-Nr.	$\Delta S1$	$\Delta S2$	$\Delta S3$	$\Delta S4$
1	3	95,80	18,15	3,45	138,40
2	4	-186,20	-1711,20	-1578,90	164,20
3	6	-220,65	-185,85	-475,30	-546,90
4	9	9,30	26,25	22,85	54,25
5	10	8,55	2,55	-19,60	6,80
6	13	61,20	53,50	33,05	33,05
7	15	17,00	-1,70	17,00	8,50
8	18	171,35	132,30	16,95	46,65
9	20	1115,35	9480,15	137,95	21,20
10	21	-136,25	-153,40	-145,70	-4,40
11	22	28,70	44,45	23,40	33,10
12	26	17,85	15,20	14,30	22,25
13	29	19,45	98,60	0,90	29,90
14	31	70,35	43,00	44,70	20,70
15	34	0,00	-4,50	61,30	37,30
16	36	31,55	66,80	-6,85	-37,95
17	37	-0,85	-1,87	-60,75	2093,10
18	42	0,80	4,75	-67,60	-17,00
19	43	-10,35	-7,70	7,45	-10,35
20	47	8,05	25,60	28,00	81,85
21	53	35,45	55,30	19,35	17,00
22	55	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
23	58	-17,55	-4,85	56,25	18,80
24	59	-12,55	-26,00	-28,85	-2,45
25	60	-44,35	-20,30	-25,00	-11,15
26	63	54,25	34,05	5,15	-10,85
MW		18,53	18,19	-0,01	21,62
SD		55,60	53,08	44,97	36,56

Tabelle 15: Delta-Syndecan-1; Albumingruppe; $\Delta S1$ =Syndecan-1 OP Ende – Syndecan-1 Vor Schnitt; $\Delta S2$ =Syndecan-1 2-4h post OP –Syndecan-1 Vor Schnitt; $\Delta S3$ = Syndecan-1 1.post OP Tag – Syndecan-1 Vor Schnitt; $\Delta S4$ = Syndecan-1 3. post OP Tag – Syndecan-1 Vor Schnitt; Extremwerte sind grau gedruckt; k.A. = keine Angab , fehlende Werte entstanden auf Grund von fehlenden Ausgangswerten durch labortechnische Fehler.

Delta-Syndecan-1-Werte der HES-Gruppe:

Nummer	Screening-Nr.	$\Delta S1$	$\Delta S2$	$\Delta S3$	$\Delta S4$
1	1	-461,50	-294,55	-426,25	-526,00
2	2	-8,45	39,00	22,00	-0,85
3	7	-16,95	-16,95	-4,25	-6,80
4	11	32,60	87,50	106,05	5,15
5	12	-18,75	-9,40	-12,80	-7,70
6	16	9,45	25,85	9,45	35,40
7	19	6,80	129,80	50,60	98,70
8	23	-7,45	-11,30	-9,35	122,70
9	25	11,25	-10,45	-1,75	45,55
10	27	21,70	94,55	48,05	62,75
11	28	17,85	14,30	11,65	32,75
12	30	0,90	31,25	18,30	44,15
13	35	-60,75	-33,35	-35,90	17,15
14	38	14,80	33,80	4,40	99,70
15	44	12,55	7,60	k.A.	22,10
16	49	2,55	26,81	36,00	5,10
17	50	-17,80	-15,15	7,20	612,05
18	52	-2,40	-4,80	-19,95	-4,80
19	54	213,60	232,70	13,85	33,40
20	57	-50,95	-59,80	-16,60	-64,30
21	61	12,50	15,65	34,20	51,20
MW		-2,13	18,15	13,74	31,00
SD		22,88	44,88	32,09	44,38

Tabelle 16: Delta-Syndecan-1; HES-Gruppe; $\Delta S1$ =Syndecan-1 OP Ende – Syndecan-1 Vor Schnitt; $\Delta S2$ =Syndecan-1 2-4h post OP –Syndecan-1 Vor Schnitt; $\Delta S3$ = Syndecan-1 1.post OP Tag – Syndecan-1 Vor Schnitt; $\Delta S4$ = Syndecan-1 3. post OP Tag – Syndecan-1 Vor Schnitt; Extremwerte sind grau gedruckt; k.A. = keine Angabe, fehlende Werte entstanden durch Fehlen des Ausgangswerts auf Grund von labortechnischen Fehlern

Delta-Hyaluronan-Werte der Albumingruppe:

Nummer	Screening-Nr.	$\Delta H1$	$\Delta H2$	$\Delta H3$	$\Delta H4$
1	3	-66,54	-57,39	244,35	104,52
2	4	-141,84	-94,41	-30,46	88,43
3	6	0,89	16,48	59,49	166,95
4	9	-14,75	-2,74	32,18	61,62
5	10	-47,58	-41,66	-42,59	28,68
6	13	-30,01	-17,18	53,38	62,33
7	15	-84,74	11,19	23,95	-20,49
8	18	30,09	-10,23	134,37	1,76
9	20	117,72	342,78	81,79	279,29
10	21	-37,53	116,12	272,52	-20,67
11	22	9,84	42,74	132,45	99,12
12	26	-52,75	-36,75	-44,52	-10,50
13	29	-130,54	24,60	73,26	-52,27
14	31	-24,54	-26,07	162,51	250,74
15	34	23,40	-10,37	120,08	40,83
16	36	-80,26	-10,59	127,75	26,65
17	37	-56,73	-59,19	-51,25	293,50
18	42	-37,73	-50,10	-1,85	68,11
19	43	40,92	29,90	141,44	67,78
20	47	-32,03	-0,80	150,87	127,12
21	53	-40,91	11,76	55,82	144,37
22	55	-106,27	-38,06	-23,71	-67,82
23	58	-132,96	-89,16	32,46	51,54
24	59	-5,02	63,24	101,88	180,33
25	60	-129,38	-120,57	-100,38	156,53
26	63	-97,43	-104,39	-22,78	120,69
MW		-50,29	-23,74	56,42	78,79
SD		52,87	46,45	82,16	87,15

Tabelle 17: Delta-Hyaluronan; Albumingruppe; $\Delta H1$ =Hyaluronan OP Ende – Hyaluronan Vor Schnitt; $\Delta H2$ =Hyaluronan 2-4h post OP – Hyaluronan Vor Schnitt; $\Delta H3$ = Hyaluronan 1.post OP Tag – Hyaluronan Vor Schnitt; $\Delta H4$ =Hyaluronan 3. post OP Tag – Hyaluronan Vor Schnitt; Extremwerte sind grau gedruckt; fehlende Werte entstanden durch Fehlen des Ausgangswerts auf Grund von labortechnischen Fehlern

Delta-Hyaluronanwerte der HES-Gruppe:

Nummer	Screening-Nr.	$\Delta H1$	$\Delta H2$	$\Delta H3$	$\Delta H4$
1	1	-67,02	-22,56	114,94	23,04
2	2	-28,77	-11,92	148,17	55,32
3	7	-10,40	12,34	18,74	167,60
4	11	-195,27	-38,46	-37,01	-28,18
5	12	-19,81	19,57	19,57	108,98
6	16	-19,18	-5,32	37,33	176,98
7	19	-35,90	-12,49	68,40	439,75
8	23	-46,95	-29,95	105,88	52,51
9	25	-23,97	40,03	54,23	76,24
10	27	-32,68	33,92	33,92	4,38
11	28	-76,41	-129,40	-78,99	-70,19
12	30	-26,33	85,16	54,40	49,09
13	35	-95,36	-63,49	4,14	134,83
14	38	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
15	44	-73,11	-4,03	374,04	164,81
16	49	-8,25	60,64	82,08	120,06
17	50	-77,42	-4,15	51,57	306,25
18	52	-19,25	-28,86	-27,82	38,28
19	54	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
20	57	-23,19	-40,76	-26,31	24,36
21	61	-23,51	-44,38	37,87	86,26
MW		-39,30	-8,09	59,56	108,80
SD		25,83	47,17	92,75	114,05

Tabelle 18: Delta-Hyaluronan; HES-Gruppe; $\Delta H1$ =Hyaluronan OP Ende – Hyaluronan Vor Schnitt; $\Delta H2$ = Hyaluronan 2-4h post OP – Hyaluronan Vor Schnitt; $\Delta H3$ = Hyaluronan 1.post OP Tag – Hyaluronan Vor Schnitt; $\Delta H4$ = Hyaluronan 3. post OP Tag – Hyaluronan Vor Schnitt; Extremwerte sind grau gedruckt: k.A = keine Angabe, fehlende Werte entstanden durch Fehlen des Ausgangswerts auf Grund von labortechnischen Fehlern.

Abbildung 10 und Abbildung 11 (S. 45) stellen die Delta-Syndecan-1-Werte und die Delta-Hyaluronan-Werte der beiden Studiengruppen gegenüber. Bei den Syndecan-1-Werten zeigt sich für den Vergleich Delta-S1 und Delta-S3 graphisch ein Unterschied der Mittelwerte zwischen der Albumin- und der HES-Gruppe, dieser ist rechnerisch allerdings nicht signifikant mit p-Werten von 0,16 und 0,30. Auch für die Hyaluronan-Werte ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Studiengruppen.

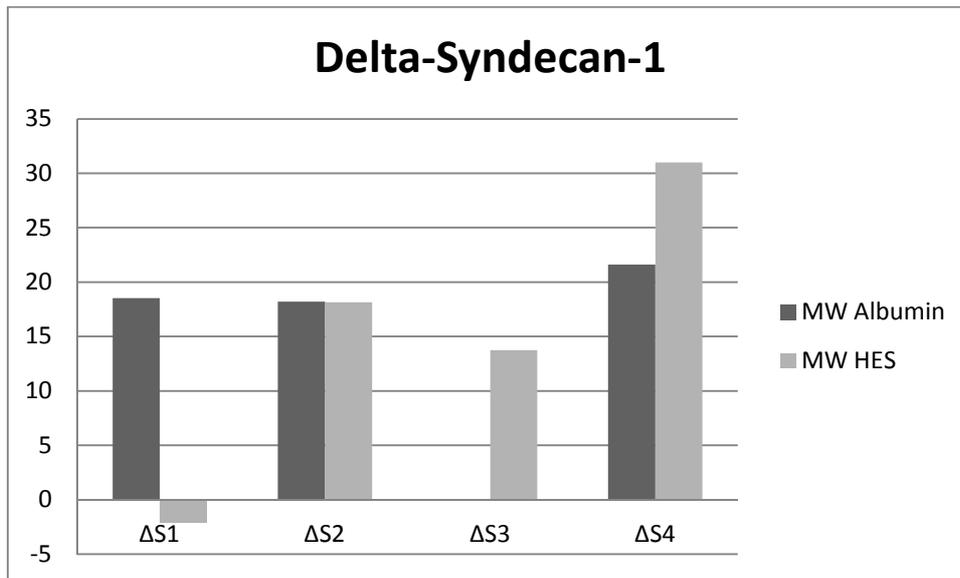


Abbildung 10: Vergleich der Delta-Syndecan-1-Werte; $\Delta S1$ =Syndecan-1 OP Ende – Syndecan-1 Vor Schnitt; $\Delta S2$ =Syndecan-1 2-4h post OP – Syndecan-1 Vor Schnitt; $\Delta S3$ = Syndecan-1 1.post OP Tag – Syndecan-1 Vor Schnitt; $\Delta S4$ = Syndecan-1 3. post OP Tag – Syndecan-1 Vor Schnitt

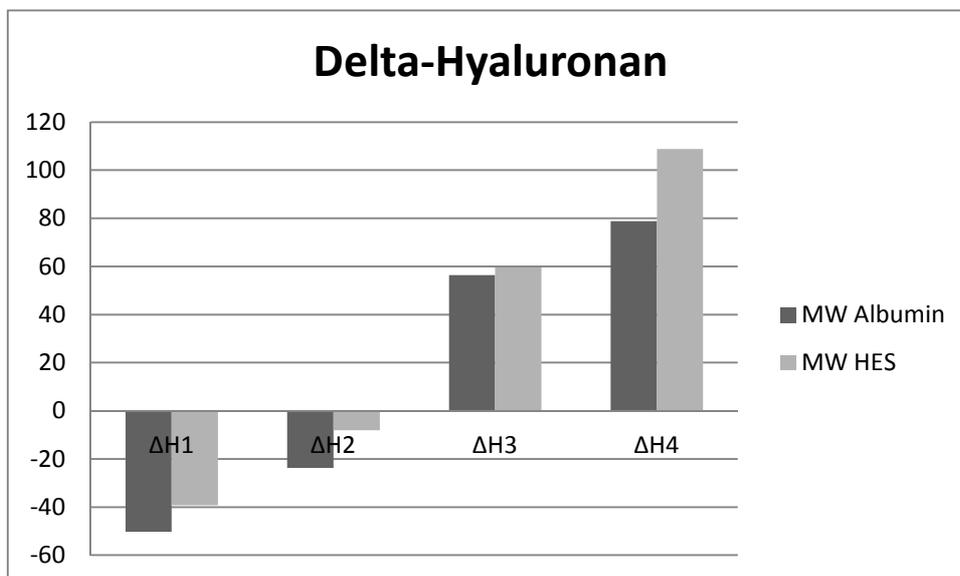


Abbildung 11: Vergleich der Delta-Hyaluronan-Werte; $\Delta H1$ =Hyaluronan OP Ende – Hyaluronan Vor Schnitt; $\Delta H2$ = Hyaluronan 2-4h post OP – Hyaluronan Vor Schnitt; $\Delta H3$ = Hyaluronan 1.post OP Tag – Hyaluronan Vor Schnitt; $\Delta H4$ = Hyaluronan 3. post OP Tag – Hyaluronan Vor Schnitt

3.4 Glykokalyxparameter unter Berücksichtigung von Verdünnungseffekten

Um den Einfluss der Verdünnung auf die postoperativ erhobenen Glykokalyxwerte genauer zu betrachten, wurde für jeden Patienten ein Verdünnungsfaktor (VF) berechnet. Dies geschah in der HES-Gruppe anhand der Albuminkonzentration indem der Quotient aus dem präoperativen und dem postoperativen Wert gebildet wurde. Lediglich für den Patienten mit der Screening-Nummer 1 konnte nicht so verfahren werden, da dieser intraoperativ FFPs infundiert bekommen hatte. In diesem Fall wurde für den Verdünnungsfaktor der Mittelwert der errechneten Werte für die anderen Patienten der Studiengruppe angenommen. In der Albumin-Gruppe wurde der Quotient aus dem Hb-Wert zu OP-Beginn und dem Hb-Wert am OP Ende als Verdünnungsfaktor berechnet, da die Albuminkonzentration aufgrund der Albumingabe nicht für die Verdünnungsanalyse geeignet war. Hier wurde für alle Patienten, die intraoperativ EKS bekommen hatten der Mittelwert als Verdünnungsfaktor gesetzt.

$$VF_{HES-Gruppe} = \frac{\text{Albumin präop. } \left(\frac{mg}{dl}\right)}{\text{Albumin OP Ende } \left(\frac{mg}{dl}\right)}$$

$$VF_{Albumin-Gruppe} = \frac{\text{Hb präop. } \left(\frac{g}{dl}\right)}{\text{Hb OP Ende } \left(\frac{g}{dl}\right)}$$

In Tabelle 19 (S. 47) sind die einzelnen Werte für die Verdünnungsfaktoren aufgeführt. Tabelle 20 (S. 48) zeigt die mit dem Verdünnungsfaktor korrigierten Glykokalyxparameter zum Zeitpunkt *OP Ende*.

Verdünnungsfaktoren:

Albumin-Gruppe		HES-Gruppe	
Screening-Nr.	Verdünnungs-faktor	Screening-Nr.	Verdünnungs-faktor
3	1,16	1	1,64
4	1,16	2	1,29
6	1,16	7	1,68
9	1,28	11	2,26
10	1,29	12	1,50
13	1,16	16	1,78
15	1,30	19	1,77
18	1,16	23	1,48
20	1,16	25	1,54
21	1,16	27	2,19
22	1,03	28	1,06
26	1,14	30	1,91
29	1,16	35	1,36
31	0,13	38	1,94
34	1,33	44	1,38
36	1,16	49	1,50
37	1,16	50	1,29
42	1,28	52	1,54
43	1,16	54	1,48
47	1,08	57	2,18
53	1,16	61	1,63
55	1,48		
58	1,21		
59	1,29		
60	1,24		
63	1,20		
MW	1,16		1,64
SD	0,10		0,31

Tabelle 19: Verdünnungsfaktoren

Verdünnungsfaktor-korrigierte Syndecan-1- und Hyaluronan-Werte:

Albumin-Gruppe			HES-Gruppe		
Screening-Nr.	VF x Syndecan-1 OP Ende	VF x Hyaluronan OP Ende	Screening-Nr.	VF x Syndecan-1 OP Ende	VF x Hyaluronan OP Ende
3	262,82	217,83	1	365,92	246,25
4	3012,26	125,57	2	55,93	192,27
6	1013,56	183,76	7	88,93	244,35
9	67,35	188,65	11	295,00	515,57
10	142,90	204,30	12	126,23	291,38
13	132,65	268,45	16	226,21	294,08
15	122,28	203,77	19	173,28	400,05
18	256,54	342,98	23	38,73	236,82
20	1506,36	495,51	25	148,31	215,65
21	147,94	395,80	27	119,11	308,77
22	66,24	164,40	28	66,35	171,14
26	70,06	186,33	30	131,23	322,65
29	81,76	172,82	35	141,35	225,19
31	202,3	124,2	38	167,22	k.A.
34	89,84	399,29	44	64,28	182,94
36	172,64	199,25	49	54,90	290,19
37	134,98	160,68	50	37,03	205,69
42	257,72	223,61	52	75,25	252,89
43	33,27	212,49	54	598,81	1230,90
47	33,81	161,54	57	186,52	246,25
53	86,70	149,25	61	28,36	216,03
55	38,69	244,19			
58	38,07	199,34			
59	43,89	188,51			
60	48,67	174,19			
63	103,16	132,01			
MW	114,54	201,14		117,06	252,36
SD	72,12	60,90		69,53	55,59

Tabelle 20: Verdünnungsanalyse - Verdünnungsfaktor (VF) x Syndecan-1 bzw. Hyaluronan am OP Ende (in ng/ml), Extremwerte sind grau gedruckt; k.A. = keine Angabe

Vergleicht man die Ausgangswerte der Glykokalyxparameter vor OP mit den korrigierten Werten zum OP Ende, ergaben sich signifikante Änderungen für die Syndecan-1-Werte in beiden

Studiengruppen, sowie für die Hyaluronanwerte in der HES-Gruppe. Die zugehörigen p-Werte sind in Tabelle 21 dargestellt.

Signifikanzniveaus der Verdünnungsanalyse:

Verglichene Messzeitpunkte	p-Wert
Syndecan-1 Vor Schnitt – OP Ende x VF (Albumingruppe)	0,010
Syndecan-1 Vor Schnitt – OP Ende x VF (HES-Gruppe)	0,001
Hyaluronan Vor Schnitt – OP Ende x VF (Albumingruppe)	0,233
Hyaluronan Vor Schnitt – OP Ende x VF (HES-Gruppe)	0,002

Tabelle 21: p-Werte für Verdünnungsfaktor-korrigierte Werte, signifikante Werte sind fett gedruckt

3.5 Glykokalyxparameter in Abhängigkeit von der Volumeneinfuhr

3.5.1 Glykokalyxparameter in Abhängigkeit von der Kolloidmenge

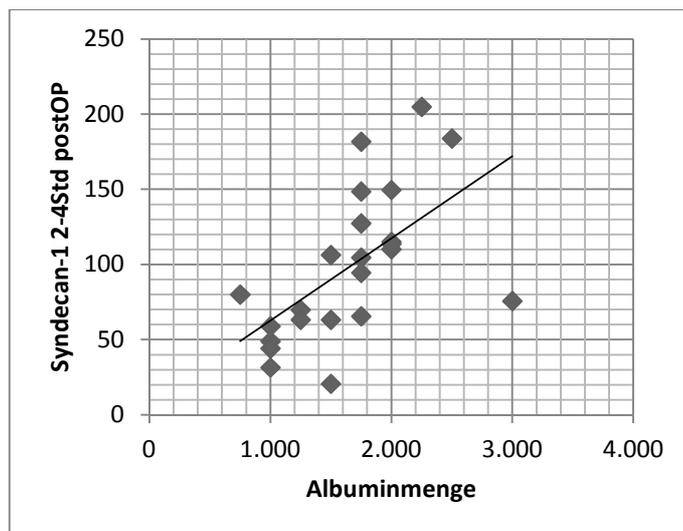
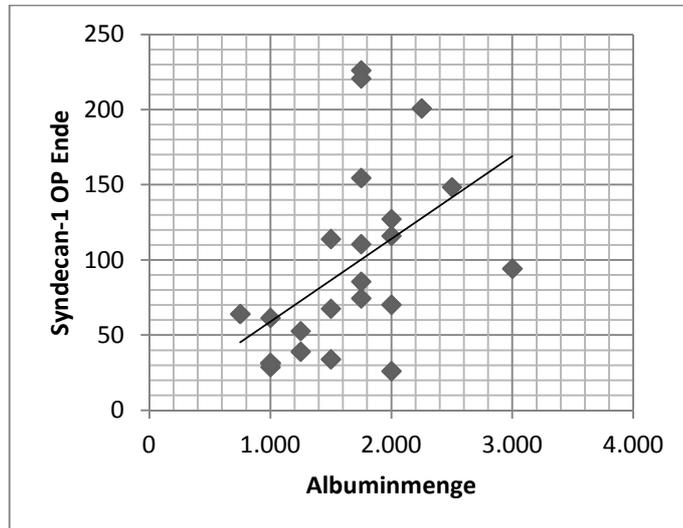
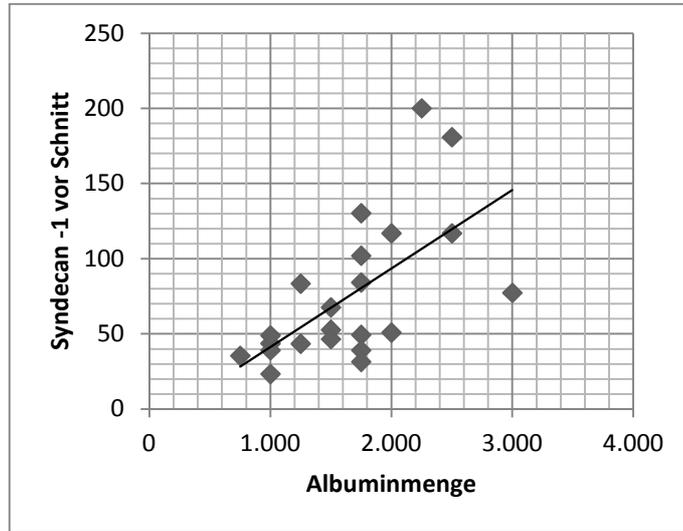
In Tabelle 22 finden sich die Korrelationskoeffizienten, die die Stärke des Zusammenhangs zwischen den Glykokalyxparametern und der Menge an zugeführtem Kolloid wiedergeben. Werte größer als 0,3 sind fett hervorgehoben. Solche Werte zeigen einen Zusammenhang der beiden korrelierten Parameter an. Bei einem Korrelationskoeffizient zwischen 0,3 und 0,5 wird eine schwache Korrelation angenommen, zwischen 0,5 und 0,8 eine mittlere und bei Werten größer 0,8 eine starke. Zu allen hervorgehobenen Korrelationskoeffizienten finden sich im Anschluss an die Tabelle die zugehörigen Punktdiagramme.

Korrelation zwischen Kolloidmenge und Glykokalyxschaden:

Zeitpunkt	Albumin/ Syndecan-1	Albumin/ Hyaluronan	HES/ Syndecan-1	HES/ Hyaluronan
Vor Schnitt	0,62	0,40	0,00	0,46
OP Ende	0,48	-0,14	-0,05	0,22
2-4 h post OP	0,59	0,21	0,06	0,20
1. post OP Tag	0,29	0,13	-0,04	0,34
3 post OP Tag	-0,01	0,19	-0,12	0,49
VF x OP Ende	0,51	0,04	0,09	0,02

Tabelle 22: Korrelationskoeffizienten Kolloidmenge und Glykokalyxparameter, VF = Verdünnungsfaktor

Gegenüberstellung der Glykoklayxparameter mit der Kolloidmenge – Albumingruppe:



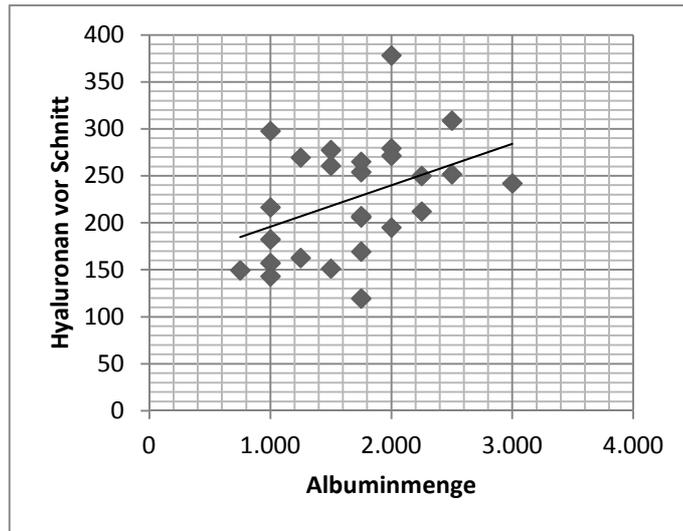


Abbildung 12: Punktdiagramme Albumin: Gegenüberstellung von Syndecan-1 und Hyaluronan (in ng/ml) mit der Albuminmenge (in ml)

Gegenüberstellung der Glykoklayxparameter mit der Kolloidmenge – HES-Gruppe:

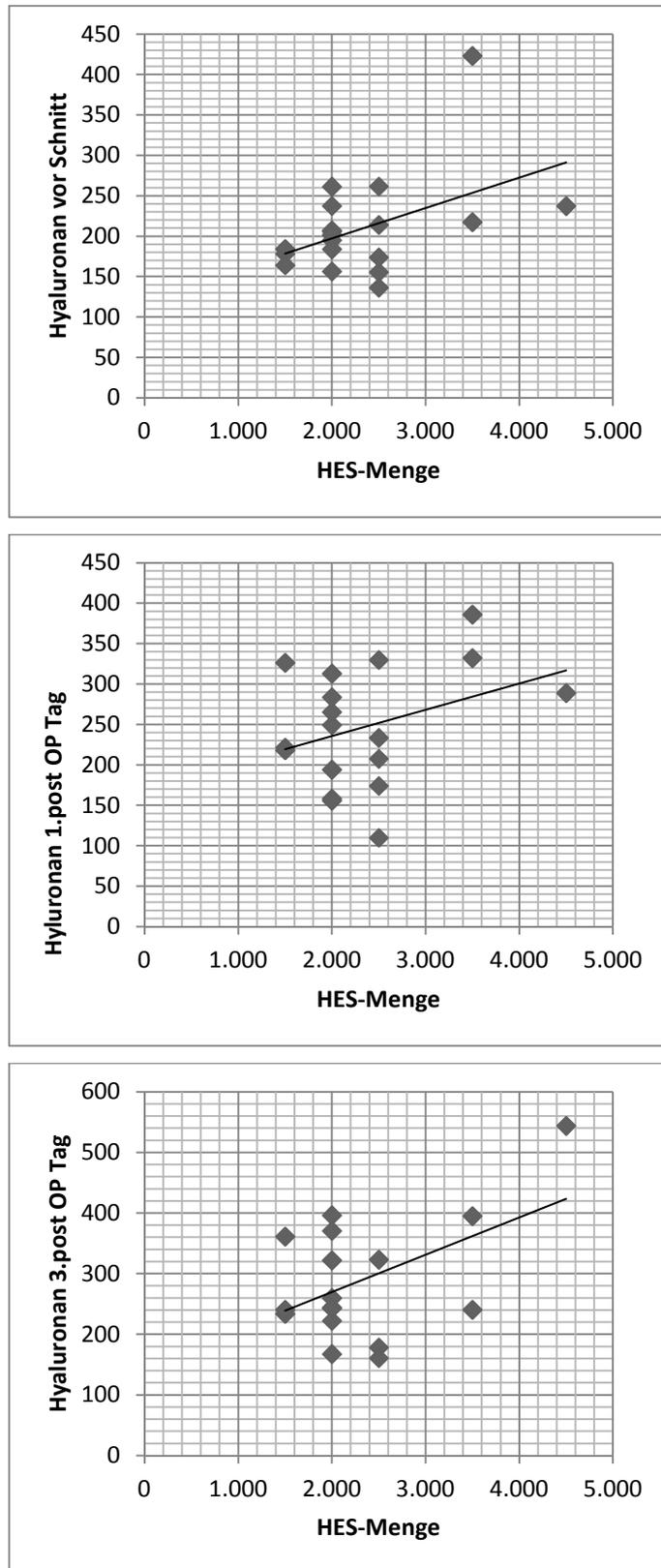


Abbildung 13: Punktdiagramme HES: Gegenüberstellung von Hyaluronan (in ng/ml) mit HES-Menge (in ml)

Analysiert man die Korrelation zwischen Glykokalyxparametern und der Kolloidmenge anhand der Deltawerte für Syndecan-1 und Hyaluronan, finden sich nur wenige aussagekräftige Zusammenhänge zwischen den beiden Größen. Tritt ein leichter Zusammenhang auf, so ist er durchgehend negativ, es kommt also bei Zunahme der Kolloidmenge zu einem weniger starken Anstieg der Glykokalyxparameter. Tabelle 23 zeigt diese Korrelationskoeffizienten und hebt diejenigen, die einen Zusammenhang andeuten, fett hervor.

Korrelation zwischen Kolloidmenge und Glykokalyxwerten:

	$\Delta S1$	$\Delta S2$	$\Delta S3$	$\Delta S4$	$\Delta H1$	$\Delta H2$	$\Delta H3$	$\Delta H4$
Albumin	0,22	0,17	-0,36	-0,40	-0,38	-0,13	-0,05	-0,08
HES	-0,07	0,03	0,00	-0,17	-0,37	-0,17	-0,073	-0,38

Tabelle 23: Korrelationskoeffizienten Kolloidmenge und Delta-Werte Glykokalyxparameter

3.5.2 Glykokalyxparameter in Abhängigkeit von der Gesamteinfuhr

Betrachtet man die Glykokalyxparameter im Verhältnis zur Kolloidmenge ohne diese in die beiden Gruppen Albumin und HES aufzusplitten, erhält man zu keinem der fünf Zeitpunkte einen Korrelationskoeffizienten, der auf einen Zusammenhang hinweist. Es finden sich Werte zwischen 0,06 und 0,32.

Nimmt man zusätzlich zur infundierten Kolloidmenge die Kristalloidmenge und vergleicht die Glykokalyxparameter mit der Gesamtmenge an Flüssigkeitszufuhr während der Operation finden sich die, in Tabelle 24 dargestellten Korrelationskoeffizienten:

Korrelation zwischen Gesamteinfuhr und Glykokalyxwerten:

	Vor Schnitt	OP Ende	2-4 Std post	1.postOP	3.post OP
Syndecan-1	0,34	0,24	0,30	0,02	0,01
Hyaluronan	0,39	0,14	0,22	0,21	0,44

Tabelle 24: Korrelationskoeffizienten Gesamteinfuhr und Glykokalyxparameter

3.6 Hämodynamische Parameter

In Tabelle 25 sind der Katecholaminbedarf und der Blutverlust während der Operation dargestellt. Es handelt sich hierbei um die maximal benötigte Menge an Noradrenalin in mg/h im OP-Verlauf, sowie um die Gesamtmenge an verlorenem Blut bis zum Ende der Operation. Bei

nicht ausreichendem Ansprechen der Patienten auf Noradrenalin, wurde in einzelnen Fällen zusätzlich Dobutamin gegeben. Auf Grund der geringen Fallzahl (1 Patient in der HES-Gruppe, 3 Patienten in der Albumin-Gruppe) soll hierauf jedoch nicht im Detail eingegangen werden.

Katecholaminbedarf und Blutverlust:

Albumin		
Screening-Nr.	Nor. max	Blutverlust
3	1,0	2.000
4	0,7	1.800
6	0,3	750
9	0,4	800
10	0,9	1.000
13	0,7	900
15	1,7	1.800
18	1,0	1.500
20	1,2	1.800
21	1,0	2.000
22	0,4	300
26	0,2	1.000
29	1,0	1.500
31	0,4	1.500
34	0,8	1.000
36	0,7	1.800
37	0,7	1.500
42	1,2	2.000
43	0,3	600
47	0,6	1.000
53	1,5	2.000
55	0,6	1.500
58	0,7	500
59	0,4	1.200
60	0,7	1.000
63	1	1.100
MW	0,8	1.302
SD	0,37	510

HES		
Screening Nr.	Nor. max	Blutverlust
1	1,8	300
2	0,5	1.000
7	0,5	2.500
11	0,5	2.000
12	0,5	1.300
16	0,3	800
19	1,3	1.500
23	0,4	800
25	0,3	800
27	1,0	1.900
28	0,6	750
30	0,6	800
35	0,3	800
38	0,5	1.400
44	0,7	1.200
49	0,7	1.000
50	2	1.600
52	1,4	600
54	0,4	900
57	0,6	1.500
61	0,6	1.300
MW	0,7	1.179
SD	0,49	527

Tabelle 25: Katecholaminbedarf und Blutverlust während der OP; Nor.max=maximaler Noradrenalinbedarf in mg/h; Blutverlust in ml

Mittels T-Test für unverbundene Stichproben konnte für den maximalen Noradrenalinbedarf in den beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied festgestellt werden. Das Signifikanzniveau lag hier bei $p=0,781$. Auch für den Blutverlust konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen gefunden werden (Signifikanzniveau $p = 0,42$).

Betrachtet man den Zusammenhang zwischen dem Blutverlust bzw. dem Katecholaminbedarf und den Absolutwerten für Syndecan-1 und Hyaluronan sowie den Delta-Syndecan-1-Werten und Delta-Hyaluronan-Werten anhand von Regressionsgeraden und Korrelationskoeffizienten, lassen sich sowohl für Hyaluronan als auch für Syndecan-1 in den beiden Gruppen keine Zusammenhänge feststellen. Es kommt weder zu einem linearen Anstieg noch zu einem Abfall der Glykokalyxwerte mit steigendem Blutverlust und Katecholaminbedarf. Auch bei Gegenüberstellung der maximalen Änderung der Glykokalyxparameter (Delta-S-max und Delta-H-max) und der Blutverluste bzw. des Katecholaminbedarfs ergibt sich kein linearer Zusammenhang. Bei Betrachtung des Zusammenhangs zwischen Glykokalyxparametern und Katecholaminen bzw. Blutverlust ohne die Daten in die beiden Gruppen Albumin und HES aufzuteilen, finden sich ebenfalls keine signifikant positiven Korrelationskoeffizienten.

Setzt man die im Abschnitt *Volumeneinfuhr* dargestellten Werte für die EK- und FFP- Mengen ins Verhältnis zum Glykokalyxmarker Hyaluronan, ergeben sich in erster Linie positive Zusammenhänge für die zum Zeitpunkt *Vor Schnitt* erhobene Werte. Hier lagen die Korrelationskoeffizienten für die EKs bei 0,47 und für FFP bei 0,49. In *Abbildung 14* (S. 56) ist dieser Zusammenhang graphisch dargestellt. Die tatsächliche Bedeutung dieses scheinbaren Zusammenhangs wird im Diskussionsteil genauer erörtert. Des Weiteren konnte für die Probenentnahme am *1. post OP Tag* ein schwacher Zusammenhang zur infundierten EK-/FFP-Menge errechnet werden. Hier lagen die Korrelationskoeffizienten bei 0,31/0,36.

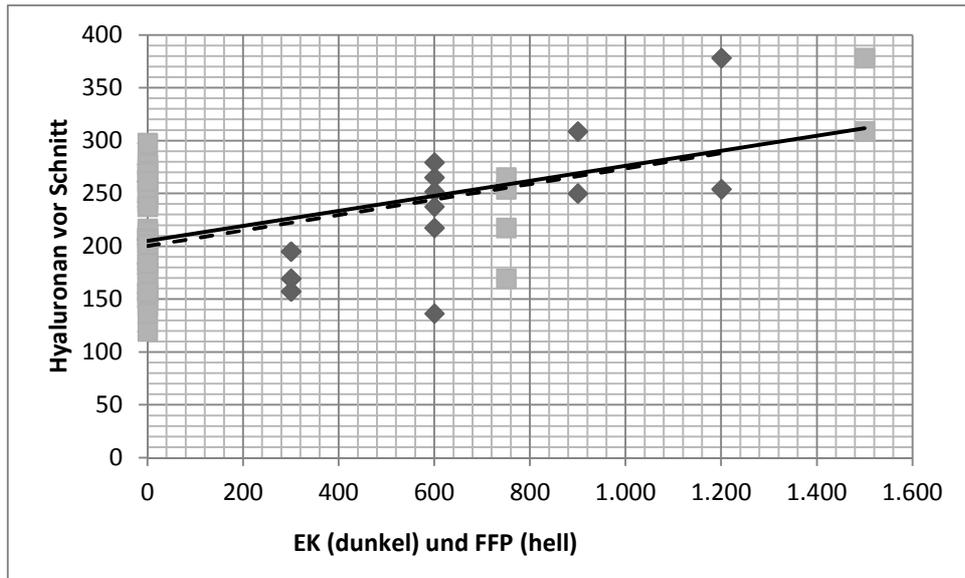


Abbildung 14: Punktdiagramm: Gegenüberstellung von Hyaluronan (in ng/ml) vor Schnitt und EK/FFP Menge (in ml)

3.7 Albumin- und Glukosespiegel

Albumin- und Glukosespiegel im Blut:

Albumin				
Screening -Nr.	Glu. vor Schnitt	Glu. OP Ende	Alb. vor Schnitt	Alb. OP Ende
3	84	130	3,0	3,6
4	100	137	3,4	3,4
6	94	104	3,7	3,7
9	85	114	3,6	3,1
10	100	87	3,9	4,0
13	97	118	3,6	4,0
15	105	136	3,5	4,5
18	159	127	3,7	3,8
20	107	123	3,8	4,5
21	76	70	2,7	3,9
22	88	83	3,6	3,6
26	103	137	3,6	4,1
29	92	94	4,0	4,9
31	77	87	3,7	4,3
34	107	134	3,5	3,6
36	105	113	3,8	4,3
37	92	110	3,5	4,2
42	98	131	3,3	4,1
43	97	126	3,3	3,8
47	124	112	3,2	3,9
53	99	132	3,8	4,1
55	113	120	3,9	2,8
58	100	128	3,6	4,1
59	98	112	3,5	3,8
60	138	136	4,2	4,3
63	126	130	4,1	4,1
MW	98,7	116,6	3,6	3,9
SD	26,56	18,59	0,3	0,44

HES				
Screening -Nr.	Glu. vor Schnitt	Glu. OP Ende	Alb. vor Schnitt	Alb. OP Ende
1	168	190	3,4	1,9
2	97	135	2,7	2,1
7	100	90	3,2	1,9
11	89	84	4,3	1,9
12	83	85	3,6	2,4
16	92	84	4,1	2,3
19	113	105	3,9	2,2
23	117	130	3,4	2,3
25	1,6	97	4,0	2,6
27	96	124	3,5	1,6
28	92	101	3,4	3,2
30	87	78	4,4	2,3
35	96	106	3,8	2,8
38	180	151	3,5	1,8
44	146	132	4,0	2,9
49	108	107	3,9	2,6
50	195	199	4,5	3,5
52	129	126	4,3	2,8
54	107	142	3,7	2,5
57	106	131	3,7	1,7
61	101	133	3,9	2,4
MW	109,7	120,5	3,8	2,4
SD	39,1	31,9	0,4	0,5

Tabelle 26: Albumin und Glukosespiegel in mg/dl

Die Albumin- und Glukosespiegel im Blut wurden jeweils *Vor Schnitt* und am *OP Ende* bestimmt. Es fand sich für die Glukosewerte zu beiden Zeitpunkten kein signifikanter Unterschied zwischen der Albumin- und der HES-Gruppe ($p=0,27$ und $0,61$). In beiden Gruppen stiegen die Glukosewerte

intraoperativ etwas an (MW Albumingruppe: 98,7 mg/dl auf 116,6 mg/dl; MW HES-Gruppe: 109,7 mg/dl auf 120,5 mg/dl), wobei der Anstieg nur in der Albumingruppe als signifikant zu werten ist ($p=0,005$). In der HES-Gruppe lag der p-Wert bei 0,08.

Die Albuminkonzentrationen verhielten sich in den beiden Gruppen gegensinnig (MW Albumingruppe: 3,6 mg/dl auf 3,9 mg/dl; MW HES-Gruppe: 3,8 mg/dl auf 2,4 mg/dl). Sowohl der Anstieg der Albuminkonzentration in der Albumingruppe ($p=0,001$), als auch der Abfall der Albuminkonzentration in der HES-Gruppe ($p=0,000$) kann als signifikant gewertet werden. Auch der Unterschied zwischen der Albuminkonzentration am OP-Ende zwischen den beiden Gruppen ist signifikant ($p=0,000$).

4. Diskussion

4.1 Wesentliche Ergebnisse

Der Vergleich der perioperativ infundierten Volumenmengen ergab sowohl für die Kristalloidmenge als auch für die Kolloidmenge signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Den Patienten der Albumingruppe wurden mehr Kristalloide zugeführt (2970 ml vs. 2476 ml; $p=0,014$), während die Patienten der HES-Gruppe mehr Kolloide bekamen (1683 ml vs. 2262 ml; $p=0,005$). Für die Summe aus Kristalloid und Kolloid fand sich mit 4653 ml in der Albumingruppe und 4738 ml in der HES-Gruppe jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Studiengruppen.

Bei der Betrachtung der Glykokalyxparameter im perioperativen Verlauf ergaben sich für beide Studiengruppen wenig signifikante Unterschiede im Bereich der Syndecan-1-Werte. Bei der Analyse der Hyaluronanwerte konnten jedoch sowohl in der Albumin- als auch in der HES-Gruppe signifikante Unterschiede gefunden werden. Diese Unterschiede traten zu allen verglichenen Zeitpunkten auf, außer beim Vergleich *Vor Schnitt – 2-4 Std post OP* und *1. Post OP Tag – 3. Post OP Tag*. In beiden Gruppen verhielten sich die Werte intraoperativ zunächst fallend um dann im postoperativen Verlauf auf Werte oberhalb des Ausgangswertes anzusteigen.

Vergleicht man die Verlaufskurven der Glykokalyxparameter in den beiden Gruppen, ergeben sich sowohl für die Absolutwerte als auch für die Deltawerte keine signifikanten Unterschiede zwischen den Patienten, die HES als Volumenersatzmittel bekommen haben und denjenigen, die Albumin erhalten haben. Rechnet man jedoch zum Messzeitpunkt *OP Ende* einen Verdünnungsfaktor mit ein, der die intraoperativ zugeführte Flüssigkeitsmenge berücksichtigen soll, erhält man für die Hyaluronanwerte einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Studiengruppen ($p= 0,01$). Durch die Anwendung des Verdünnungsfaktors finden sich außerdem in beiden Gruppen signifikante Unterschiede zwischen den Syndecan-1-Werten zum Zeitpunkt *Vor Schnitt* und *OP Ende* (Albumingruppe $p=0,01$; HES-Gruppe $p=0,001$). Hier kam es in beiden Gruppen zu einem signifikanten Anstieg der Messwerte. Für Hyaluronan konnte ein signifikanter Anstieg nur in der HES-Gruppe gefunden werden ($p=0,002$).

Die Richtung und Stärke des Zusammenhangs zwischen der zugeführten Kolloid- bzw. Gesamtvolumenmenge und dem resultierenden Glykokalyxschaden wurde anhand von Punktdiagrammen mit Regressionsgeraden und durch die Berechnung des Korrelationskoeffizienten betrachtet. Hierbei ergaben sich zu verschiedenen Zeitpunkten Korrelationskoeffizienten, die auf einen schwachen bis mittleren Zusammenhang zwischen den

beiden Werten schließen lassen. Ob diese jedoch einen tatsächlichen Zusammenhang darstellen oder ob es sich hierbei um eine Scheinkorrelation handelt, wird im Abschnitt 4.4 genauer analysiert.

Der Ergebnisteil wurde durch die Analyse von Hämodynamikparametern und Transfusionshäufigkeit von EKs und FFPs und deren Zusammenhang mit einer Veränderung der Glykokalyxwerte ergänzt. Hierfür wurden der maximale Bedarf an Katecholaminen und der Blutverlust betrachtet, sowie die Menge bzw. Häufigkeit der EK- und FFP-Transfusion in den beiden Gruppen. In den beiden hämodynamischen Kategorien (Katecholaminbedarf und Blutverlust) konnte weder ein Unterschied zwischen den beiden Gruppen noch ein Zusammenhang mit dem Ausmaß der Glykokalyxschädigung gefunden werden. Für die EK- und FFP-Transfusionen ließ sich ebenfalls kein Unterschied zwischen der Albumin- und der HES-Gruppe feststellen, es konnte jedoch eine positive Korrelation zur Höhe der Glykokalyxparameter für die Zeitpunkte *Vor Schnitt* und *1.post OP Tag* gefunden werden.

Abschließend wurden die Parameter Glukose und Albumin betrachtet. Die Blutglukose stieg in beiden Gruppen intraoperativ an. Dieser Unterschied war jedoch nur in der Albumingruppe signifikant (MW Albumingruppe: 98,7 mg/dl auf 116,6 mg/dl, $p=0,005$; MW HES-Gruppe: 109,7 mg/dl auf 120,5 mg/dl, $p=0,08$). Der Mittelwert der Albuminkonzentration stieg in der Albumingruppe von 3,6 mg/dl auf 3,9 mg/dl und fiel in der HES-Gruppe von 3,8 mg/dl auf 2,4 mg/dl. Beide Änderungen können als signifikant gewertet werden ($p=0,001$ in der Albumingruppe und $p=0,000$ in der HES-Gruppe). Auch der Unterschied zwischen der Albuminkonzentration am OP-Ende zwischen den beiden Gruppen ist signifikant ($p=0,000$).

4.2 Kolloide

4.2.1 Volumenbilanz

Die perioperativ zugeführten Flüssigkeitsmengen unterschieden sich in der HES- und in der Albumingruppe sowohl im Bereich der Kristalloidmenge als auch in der Kolloidmenge. Die Unterschiede verhielten sich hierbei gegensinnig. So wurde in der Albumingruppe mehr Kristalloid und in der HES-Gruppe mehr Kolloid zugeführt, während sich für die Gesamtzufuhr kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Patientenkollektiven fand. Im postoperativen Verlauf zeigten sich keine Unterschiede hinsichtlich der infundierten Kristalloid- und Kolloidmengen.

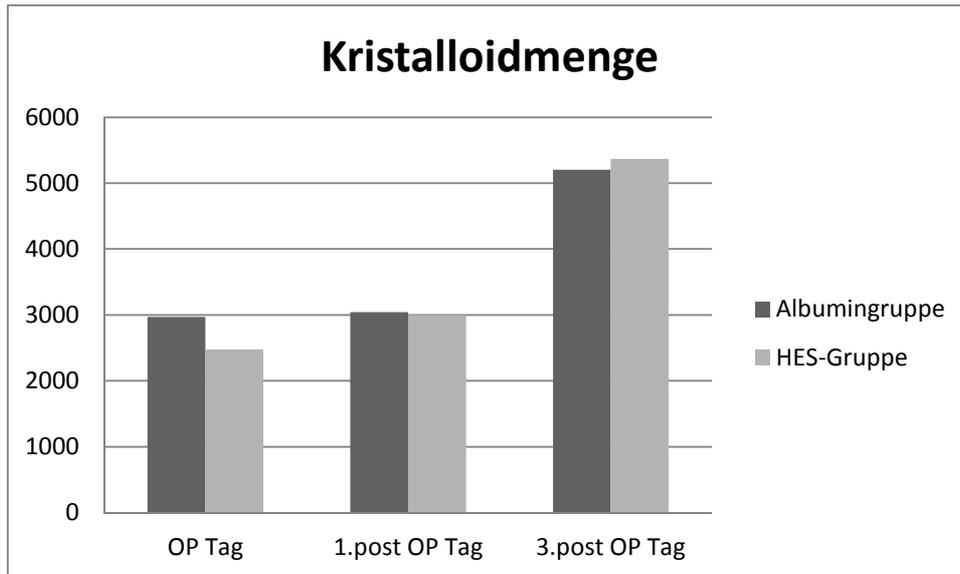


Abbildung 15: Vergleich der Kristalloidmenge in der Albumin- und HES-Gruppe, Volumenangaben in ml

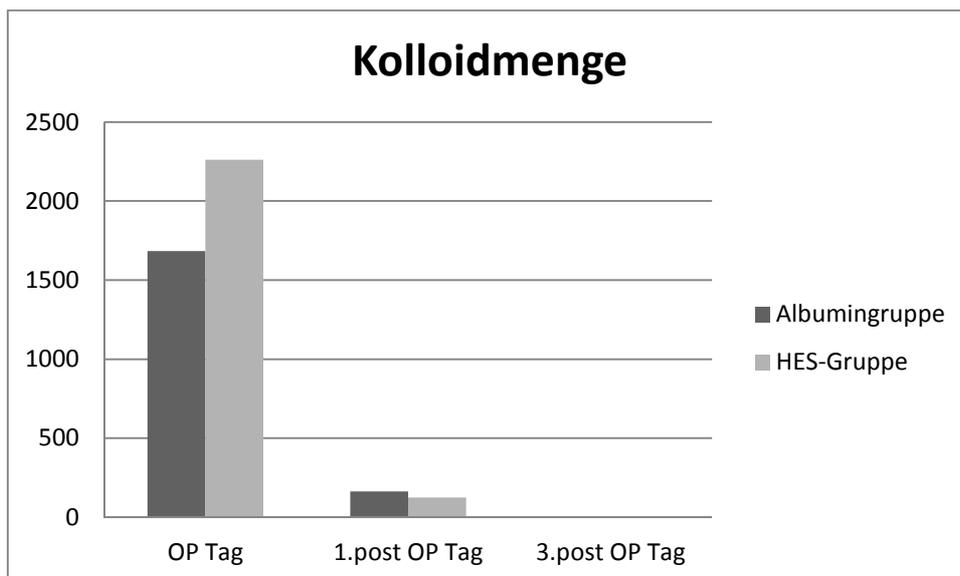


Abbildung 16: Vergleich der Kolloidmenge in der Albumin- und HES-Gruppe; Volumenangaben in ml

Betrachtet man die, im Methodenteil vorgestellten, Infusions- und Transfusionsrichtlinien, so sollte die Kristalloidmenge die ausgeschiedenen Urinmenge im Verhältnis 1:1 ersetzen. Zusätzlich konnten einmalig 500 ml für den Ausgleich der Perspiratio insensibilis verabreicht werden. Bei dem in der Studie vorhandenen Unterschied der infundierten Kristalloidmenge müsste man also eine vorausgehende Differenz in der Urinmenge erwarten. Hier ergab sich für die Albumin-Gruppe eine mittlere Urinmenge von 875,6 ml mit einer Standardabweichung von 384,3 ml und für die HES-Gruppe ein Mittelwert von 1090,4 ml mit einer Standardabweichung von 559,9 ml. Ein signifikanter Unterschied konnte mittels T-Test für unverbundene Stichproben nicht gefunden

werden ($p=0,13$). Der allenfalls geringe Unterschied findet sich zugunsten der HES Gruppe, also genau gegensätzlich zur infundierten Kristalloidmenge. Zu einem ähnlichen Ergebnis kommt man bei der Betrachtung der Kolloidmenge. Hier galt der Blutverlust während der Operation als Grundlage für die Albumin- oder HES-Infusion. Dieser sollte im Verhältnis 1:1 durch Kolloide ersetzt werden. Zusätzlich konnten 1500 ml Kolloid zum Ausgleich des Eiweißverlustes in den dritten Raum zum Einsatz kommen. Nimmt man den vorhandenen Unterschied in der Kolloidmenge zugunsten von HES, würde man in dieser Gruppe einen höheren Blutverlust erwarten. Dieser ist aber bei Mittelwerten von 1302 ml für die Albumingruppe und 1175 ml für die HES-Gruppe nicht vorhanden.

Neben dem genannten Ausgleich der Urin- und Blutverluste, ist jedoch auch die hämodynamische Stabilität ein wichtiger Parameter für die Gabe von Kristalloiden und Kolloiden. Marker hierfür sind das Herzzeitvolumen (HZV) und die Schlagvolumenvarianz (SVV). Die Gesamtmenge an infundiertem Kristalloid und Kolloid ist für beide Gruppen gleich. Betrachtet man jedoch die Zusammensetzung dieser Gesamtzufuhr, so deutet ein höherer Kolloidbedarf auf einen insgesamt erhöhten Volumenbedarf hin, da sich die Volumeneffekte von Kristalloiden und Kolloiden zugunsten der Kolloide unterscheiden. Demnach ist eine hämodynamisch stabile Situation mit konstantem HZV und geringer SVV in der Albumingruppe mit niedrigeren Kolloidmengen erreichbar. Als eine mögliche Erklärung für dieses Ergebnis könnte die, bereits in der Einleitung dargestellte, bessere Interaktion von Albumin mit der Glykokalyx gesehen werden. Diese führt möglicherweise zu einer Stabilisierung der Gefäßbarriere und demnach zu einem geringeren Übertritt von Flüssigkeit ins Interstitium. In der Folge ergibt sich ein reduzierter Volumenbedarf durch die Gabe von Albumin. Genauere Ausführungen zum Volumeneffekt der verabreichten Substanzen finden sich im folgenden Abschnitt. Eine detailliertere Aufarbeitung der hämodynamischen Parameter ist Inhalt einer anderen Arbeit der vorliegenden Studie.

4.2.2 Volumeneffekte

Zur Bestimmung der Volumeneffekte, die ein Volumenersatzmittel erzielt, gibt es verschiedene Messverfahren. Bei der Hämatokritdilutionsmethode wird über die Veränderung des Hämatokrits nach Infusion von Kolloiden oder Kristalloiden auf das Plasmavolumen geschlossen. Diese Berechnungen sind jedoch fehleranfällig, da sich unter anderem der Hämatokrit in den großen Gefäßen von dem in der Mikrostrombahn unterscheidet. Genauere Ergebnisse erzielt die Messung des Blutvolumens über die Doppellabeltechnik. Hierbei werden Plasma und Erythrozyten mit verschiedenen Farbstoffen markiert und direkt gemessen (Rehm et al. in: Rossaint 2011).

Der Volumeneffekt, den ein Kolloid im Gefäß bewirkt, ist abhängig von der Ausgangssituation. So können nach vorausgegangenem Blutverlust Volumeneffekte von nahezu 100% erreicht werden, während ohne Blutverlust, beim sogenannten Volume Loading, nur 40% des verabreichten Kolloids im Gefäß verbleiben (Rehm et al. in: Rossaint 2011). Ersteres ist der Fall bei der akuten normovolämischen Hämodilution (ANH), bei der dem Patienten präoperativ Blut entnommen wird, um es intraoperativ zu retransfundieren. Das durch die Entnahme entstandene Volumendefizit wird mit Kolloiden und Kristalloiden aufgefüllt (Rehm et al. 2001).

Die beiden in dieser Studie verwendeten Kolloide erzielten bei Anwendung zur ANH Volumeneffekte von 85-87% für Humanalbumin 5% und 90-98% für 6%iges HES 130/0.4 (Rehm et al. 2001; Rehm et al. in: Rossaint 2011). Dubniks et al. erzielten nach Gabe von HES oder Humanalbumin zum Ausgleich eines standardisierten Blutverlustes bei Meerschweinchen etwas höhere Volumeneffekte für Albumin (Dubniks et al. 2009). Im Gegensatz zu den Kolloiden kann durch die Gabe von Ringer-Laktat lediglich ein Volumeneffekt von 17% erreicht werden. Das hyperonkotische 20% Humanalbumin verursacht einen Volumeneffekt von 184% (Jacob et al. 2012).

Als Ursache für die unterschiedlichen Volumeneffekte gelten die differierenden Molekulargewichte, die unterschiedliche Abbaugeschwindigkeit im Blutgefäß, die renale und gastrointestinale Ausscheidung sowie die Fähigkeit der Interaktion mit der endothelialen Glykokalyx (Dubniks et al. 2009).

In Zusammenschau mit den Ergebnissen der vorliegenden Studie werden also durch die beiden verwendeten Kolloide Humanalbumin 5% und 6%iges HES 130/0.4 vergleichbar Volumeneffekte erzielt.

4.2.3 Aktuelle Entwicklungen in der Volumentherapie

In den vergangenen Jahrzehnten war HES sowohl im intensivmedizinischen als auch im perioperativen Setting das Kolloid der Wahl. Als Grund hierfür gilt zum einen die problemlose und nahezu unbegrenzte Produktion dieses allgemein gut verträglichen, synthetischen Volumenersatzmittels, zum anderen dessen geringe Kosten. Wie bereits in der Einleitung beschrieben, ist die Gewinnung von Albumin im Gegensatz dazu deutlich aufwändiger und teurer. Diese Vormachtstellung von HES wurde allerdings im Zeitraum der Datenerhebung für diese Studie revidiert. Grund hierfür waren unter anderem die 6S-Studie (Scandinavian Starch for Severe Sepsis/Septic Shock Trial; Perner et al. 2012) und die CHEST-Studie (Crystalloid vs. Hydroxyethyl Starch Trial; Myburgh et al. 2013). In diesen Studien wurden die Raten an Nierenersatztherapien und die Letalität bei großteils intensivpflichtigen und schwer kranken Patienten nach Gabe von HES im Vergleich zu einem Kristalloid untersucht. In der 6S-Studie

(n=798) wurde HES der dritten Generation in einer Dosis bis 33 ml/kg Idealgewicht/Tag verabreicht. Es ergab sich eine erhöhte Anzahl an Nierenersatztherapien bei den HES-Patienten (22% in der HES-Gruppe vs. 16% in der Kontrollgruppe) sowie eine erhöhte Letalität (51% in der HES-Gruppe vs. 41% in der Kontrollgruppe) (Perner et al. 2012; Rehm 2013). In der CHEST-Studie (n=7000) wurden neben Sepsispatienten auch postoperative Patienten ohne Sepsis eingeschlossen. Hier wurde HES der dritten Generation in einer durchschnittlichen täglichen Dosis von 8 ml/kgKG verabreicht. Auch in dieser Studie ergab sich eine höhere Rate an Nierenersatztherapien (7% in der HES-Gruppe vs. 5,8% in der Kontrollgruppe). Ein Unterschied bezüglich der Letalität konnte nicht gefunden werden (Myburgh et al. 2013; Rehm 2013).

Als Reaktion auf die Veröffentlichung dieser beiden Studien wurde von der EMA (Europäische Arzneimittelkommission) zunächst ein generelles Verbot für HES verhängt (Juni 2013). Dieses wurde im weiteren Verlauf auf die Anwendung bei Sepsis- und Verbrennungspatienten beschränkt, da die Daten der zu Grunde liegenden Studien ebenfalls an schwerkranken Intensiv- und Sepsispatienten erhoben worden waren (Oktober 2013). Zum Ausgleich eines akuten Blutverlustes, beispielweise im Rahmen einer Operation, konnte HES unter Beachtung einiger Auflagen, wie z.B. einer Begrenzung der Infusionsdauer auf 24 Stunden sowie der engmaschigen Kontrolle der Nierenwerte, wieder zum Einsatz kommen (EMA-European Medicines Agency 2013). Mit der Datenerhebung für die vorliegende Studie wurde dennoch erst nach erneuter Zustimmung der Ethikkommission fortgefahren.

Das Thema Sicherheit von Kolloiden ist jedoch nicht erst seit der Veröffentlichung der 6S- und der CHEST-Studie von großem Interesse. Bereits im Vorfeld wurde eine erhebliche Anzahl von Studien und Metaanalysen veröffentlicht, die sich mit kolloidalen Volumenersatzmitteln beschäftigt. Die im Jahr 2004 veröffentlichte SAFE-Studie (Saline vs. Albumin Fluid Evaluation, n= 6997) verglich Albumin 4% mit NaCl 0,9% und kam zu keinem Unterschied hinsichtlich der Letalität, der Rate an Multiorganversagen oder Nierenersatztherapie (Finfer et al. 2004). Die VISEP-Studie aus dem Jahr 2008 (Volumen- und Insulintherapie bei schwerer Sepsis und septischem Schock) kam zu ähnlichen Ergebnissen wie die 6S- und die CHEST-Studie hinsichtlich der Nierenschädigung und der Letalität, allerdings unter Verwendung von HES der zweiten Generation. Außerdem wurden hier hohe kumulative Dosen verabreicht (bis 50 ml/kgKG/Tag), weshalb eine Übertragung der Ergebnisse auf die heutzutage verwendeten HES-Produkte nur eingeschränkt möglich ist (Brunkhorst et al. 2008). Einen wichtigen Beitrag zur Diskussion über die Volumenersatztherapie lieferte die Cochrane Collaboration mit mehreren großen Metaanalysen, zuletzt im Jahr 2013. Hier wurden neben anderen heutzutage erhältlichen Kolloiden wie Dextran oder Gelatine auch Humanalbumin bzw. Plasmaprodukte (n=9920) und HES (n=9147) mit einem Kristalloid verglichen.

Es ergab sich in beiden Gruppen keine Verbesserung des Outcomes durch die Gabe von Kolloiden. Für die HES-Gruppe konnte sogar eine leichte Erhöhung der Letalität festgestellt werden (Perel et al. 2013; Rehm 2013). In Zusammenschau der bisher veröffentlichten Studien deutet sich eine Unterlegenheit des künstlichen Kolloids HES im Vergleich zu Kristalloiden an. Eine genaue Aussage zur Sicherheit von HES im Vergleich zu Albumin kann bislang nicht getroffen werden, da die meisten Studien Kristalloide als Kontrollsubstanz verwendeten. Problematisch ist jedoch die Tatsache, dass der Großteil der eingeschlossenen Patienten septisch oder zumindest schwer krank waren und dass es keine einheitlichen Kriterien für die Durchführung einer Nierenersatztherapie gab. Für die Volumentherapie bei postoperativen Patienten oder Traumapatienten gibt es kaum Daten. Eine Untersuchung an Patienten mit stumpfem oder penetrierendem Trauma liefert die FIRST Studie (Fluids in Resuscitation of severe Trauma, n=67). Hier erhielten die Patienten entweder HES der dritten Generation oder NaCl 0,9% zum Volumenersatz. Es zeigten sich ein geringerer Volumenbedarf sowie eine niedrigere Rate an akutem Nierenversagen in der Kolloidgruppe. Für eine definitive Aussage ist jedoch die Power der Studie mit nur 67 Patienten zu gering (James et al. 2011).

Für eine abschließende Bewertung der Sicherheit von HES als Volumenersatzmittel wird eine Reihe weiterer randomisierter Studien, insbesondere im perioperativen Setting und mit einheitlichen Dosisvorgaben, notwendig sein. In einer 2014 veröffentlichten S3 Leitlinie mit dem Titel „Intravasale Volumentherapie beim Erwachsenen“ äußert die AWMF (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften), dass es im perioperativen Setting keinen Hinweis für eine Schädigung der Nierenfunktion im Zusammenhang mit Kolloiden wie HES 6% oder Albumin gibt. Bei kritisch kranken Patienten empfiehlt sie den Einsatz von Kristalloiden als Volumenersatzmittel bis zur eindeutigen Klärung der Auswirkung von HES auf die Nierenfunktion durch große randomisierte Studien (Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin e.V. (DGAI) 2014)

Inwieweit die Beeinflussung der Glykokalyx durch die Wahl des Kolloids eine Rolle für das Outcome der Patienten spielen könnte, soll im weiteren Verlauf dieser Arbeit noch betrachtet werden. Die Auswirkung von HES und Humanalbumin auf die Nierenfunktion ist Thema einer weiteren Arbeit der vorliegenden Studie.

4.3 Endotheliale Glykokalyx

4.3.1 Glykokalyxschädigung in der perioperativen Phase

Die Glykokalyxparameter Syndecan-1 und Hyaluronan wurden zu fünf verschiedenen Zeitpunkten während und nach der Operation gemessen. Da im Rahmen dieser Studie keine Kontrollgruppe mit gesunden Probanden für die Erhebung von Vergleichswerten vorlag, kann die Höhe der Glykokalyxparameter nur mit Ergebnissen aus anderen Arbeiten in Relation gesetzt werden. Hier konnten bei gesunden Frauen beispielsweise für Syndecan-1 mittlere Werte von 66,4 ng/ml und für Hyaluronan Mittelwerte von 86,0 ng/ml erhoben werden (Hofmann-Kiefer et al. 2013). Der Vergleich mit gesunden Probanden steht jedoch nicht im Zentrum der Arbeit und soll lediglich die Einordnung der gemessenen Werte erleichtern. Vergleichswerte für Patienten, bei denen eine Glykokalyxschädigung vorliegt, finden sich unter anderem in einer Untersuchung von Rehm et al. in der das Ausmaß der Glykokalyxschädigung im Rahmen von großen gefäßchirurgischen Eingriffen untersucht wurde. Hier lagen die Ausgangswerte für Syndecan-1 vor OP-Beginn bei durchschnittlich 17 ng/ml und stiegen abhängig von der Art der durchgeführten Operation um das 15-fache (Patienten mit infrarenalem Aortenaneurysma ohne Kreislaufstillstand) oder bis zu 42-fache (Patienten mit Aneurysma der Aorta ascendens mit Kreislaufstillstand). Hyaluronan wurde in dieser Studie nicht untersucht. In der vorliegenden Arbeit lagen die errechneten Mittelwerte für Syndecan-1 zwischen 75,7 ng/ml und 101,8 ng/ml in der Albumingruppe und zwischen 68,3 ng/ml und 111,7 ng/ml in der HES Gruppe und somit nur gering über den Werten der gesunden Probanden jedoch deutlich unter den Werten der gefäßchirurgischen Patienten. Die Mittelwerte für Hyaluronan lagen dagegen mit 153,1 ng/ml bis 301,5 ng/ml (Albumingruppe) bzw. 162,7 ng/ml bis 279,1 ng/ml (HES-Gruppe) deutlicher über den Vergleichswerten der gesunden Probanden (Rehm et al. 2007).

Für die Hyaluronanmesswerte konnte mittels T-Test für verbundene Stichproben in beiden Studiengruppen für drei der vier Vergleichswerte ein signifikanter Unterschied im Vergleich zum präoperativ erhobenen Ausgangswert gemessen werden. Nur für den Vergleich zwischen den Zeitpunkten *Vor Schnitt* und *2-4 Std. post OP* fand sich kein signifikanter Unterschied. Betrachtet man die Verlaufskurven, so findet sich intraoperativ zunächst ein Abfall der Hyaluronanwerte. Zum Messzeitpunkt *2-4 Std post OP* haben die Werte das Ausgangsniveau wieder erreicht. Im postoperativen Verlauf kommt es zu einem Anstieg der Hyaluronanwerte über das Ausgangsniveau hinaus. Der intraoperative Abfall lässt sich wohl am besten durch eine iatrogene Verdünnung mit Kristalloiden und Kolloiden sowie durch den erlittenen Blutverlust erklären. Erst im postoperativen Verlauf wird das reale Ausmaß der freigesetzten Glykokalyxparameter deutlich. Um die vermutete Verdünnung genauer zu betrachten, wurde außerdem ein Verdünnungsfaktor

berechnet, mit dessen Hilfe die Glykokalyxparameter am OP-Ende angeglichen wurden. Auf diese Verdünnungsanalyse wird im weiteren Verlauf noch genauer eingegangen werden.

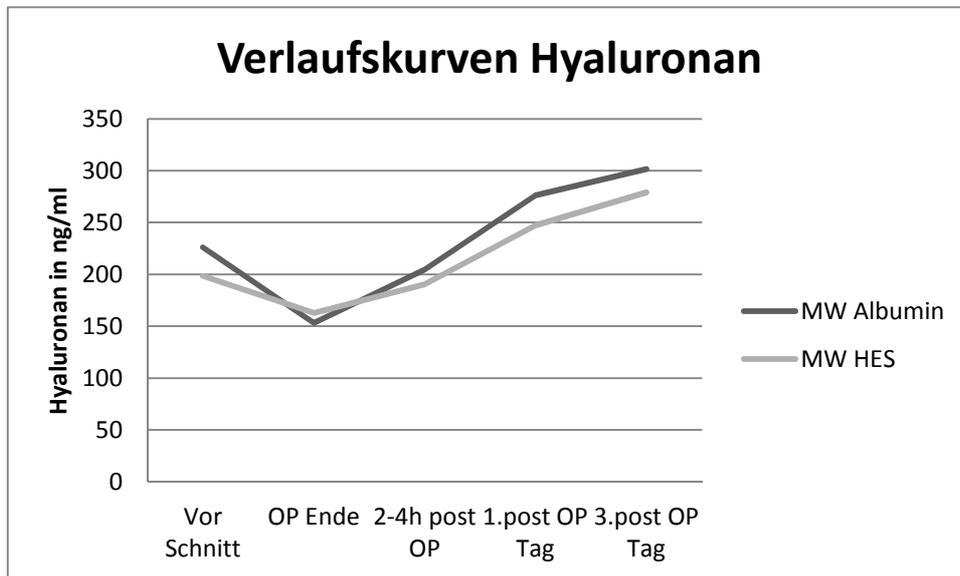


Abbildung 17: Verlaufskurven der Mittelwerte für Hyaluronan

Im Gegensatz zu Hyaluronan konnten für die Freisetzung von Syndecan-1 keine signifikanten Veränderungen beobachtet werden. Dennoch liegt zumindest in der HES-Gruppe ein ähnlicher, wenn auch statistisch nicht signifikanter, Verlauf wie für Hyaluronan vor. Auch hier kommt es zunächst intraoperativ zu einem Abfall der Werte und im postoperativen Verlauf dann zu einem Anstieg. Für die Albumin-Gruppe trifft dies nicht zu. Hier findet ein Anstieg der Syndecan-1-Werte bereits intraoperativ statt, möglicherweise aufgrund einer insgesamt niedrigeren Volumenbilanz durch die geringere Kolloidmenge, die in dieser Gruppe während der Operation verabreicht wurde. Demnach ist der Verdünnungseffekt eventuell weniger stark ausgeprägt als in der HES-Gruppe. Diese Theorie stützt der errechnete Verdünnungsfaktor. Dieser lag mit einem Mittelwert von 1,16 in der Albumin-Gruppe unter dem der HES-Gruppe mit 1,64.

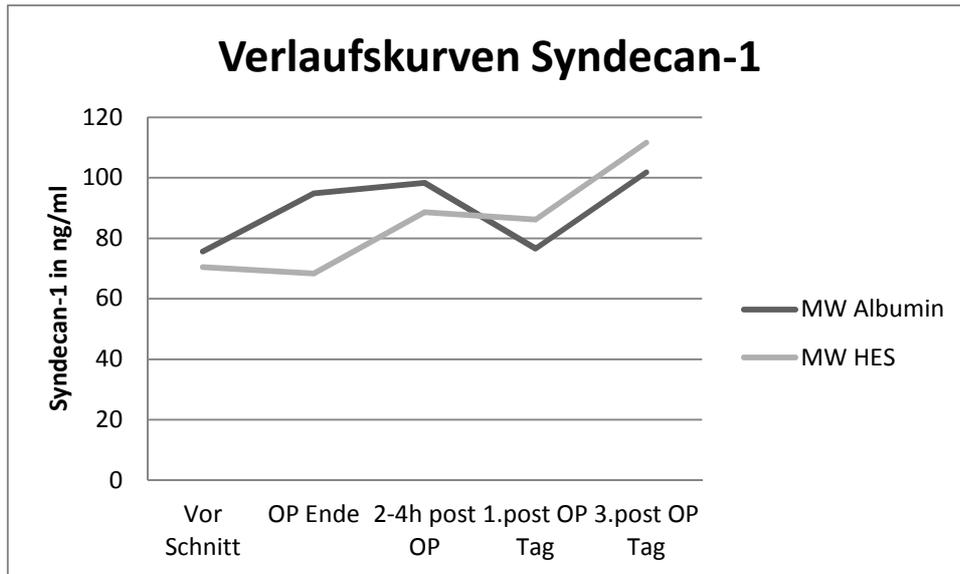


Abbildung 18: Verlaufskurven der Mittelwerte für Syndecan-1

Als mögliche Ursachen für die kaum signifikanten Veränderungen der Syndecan-1-Level könnte zum einen der Aufbau der Glykokalyx gesehen werden. Syndecan-1 ist direkt transmembranös in den Endothelzellen verankert während Hyaluronan über CD44 Rezeptormoleküle mit der Endotheloberfläche verbunden ist (s. Abbildung 19). Zum anderen könnte das mit 1000 kDa hohe Gewicht von Hyaluronan zu einem langsameren Abbau und einer verzögerten Elimination aus dem Blut führen, sodass es hier über einen längeren Zeitraum messbar bleibt und signifikante Werte hervorbringt (Carey 1997; Lennon und Singleton 2011).

Schematischer Aufbau der Glykokalyx:

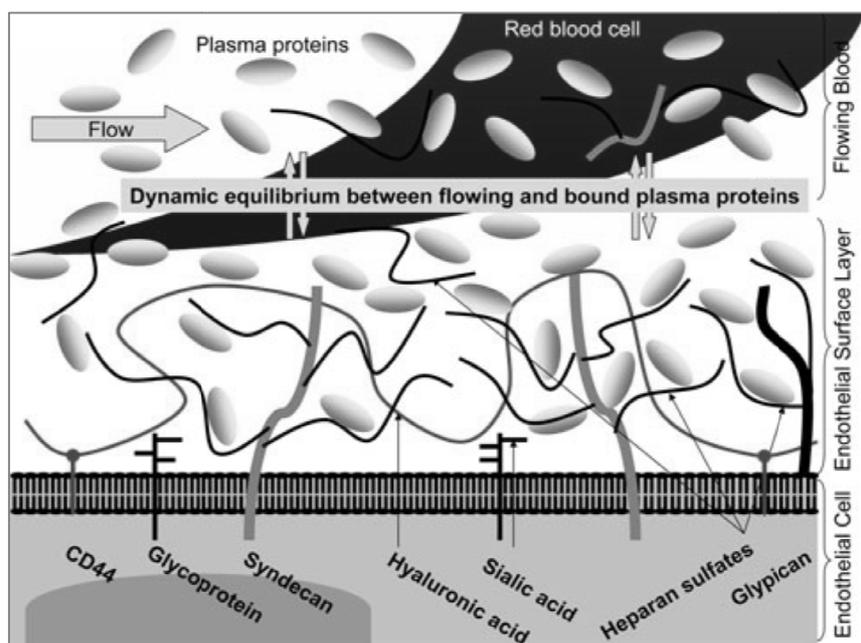


Abbildung 19: Schematischer Aufbau der Glykokalyx (modifiziert nach Becker et al. 2010)

Eine Schädigung der endothelialen Glykokalyx durch große Operationen, wie z.B. große abdominelle Eingriffe, wurde bereits in anderen Studien beschrieben (Steppan et al. 2011). Als zugrundeliegender Mechanismus, der hierbei zur Glykokalyxdegradation führt, kann die intraoperative Ischämie und anschließende Reperfusion des Operationsgebietes gesehen werden. Beim Menschen wurde dieser Effekt erstmals von Rehm et al. gezeigt, indem sie die Glykokalyxbestandteile Syndecan-1 und Heparansulfat im zirkulierenden Blut nachwiesen, nachdem die Patienten perioperativ einer globalen oder regionalen Ischämie ausgesetzt waren (Rehm et al. 2007).

Das Ausmaß des Glykokalyxverlustes, der hierdurch entsteht, konnte die Forschungsgruppe um Ivan Rubio-Gayosso an Mäusen zeigen, indem sie das Verteilungsvolumen von 70-kDa-Dextran vor und nach Ischämie/Reperfusion verglichen. Es ergaben sich deutlich erhöhte Werte für das Verteilungsvolumen nach Ischämie, was auf eine geschädigte endotheliale Glykokalyx schließen lässt. Als ursächlich für die Schädigung der endothelialen Glykokalyx im ischämischen Zustand wird hier die vermehrte Bildung von reaktiven Sauerstoffmolekülen gesehen (Rubio-Gayosso et al. 2006).

Mit der Frage, ob hinter der Schädigung der endothelialen Glykokalyx tatsächlich die Ischämie oder vielmehr die Hypoxie als deren Folge steht, beschäftigten sich Annecke et al. Hierfür verglichen sie Meerschweinchenherzen, die entweder einer kompletten Ischämie oder einer Perfusion mit hypoxischem Medium unterzogen wurden. Es ergaben sich vergleichbare Werte für Flüssigkeitsübertritt und Freisetzung von Glykokalyxbestandteilen in beiden Gruppen, was auf einen ähnlich schädigenden Effekt sowohl durch Ischämie/Reperfusion als auch durch Hypoxie/Reoxygenierung hinweist. Lediglich in der elektronenmikroskopischen Betrachtung der endothelialen Glykokalyx konnten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen festgestellt werden. So wurden in der Hypoxie/Reoxygenierungs-Gruppe noch vorhandene Reste bzw. bereits wiederhergestellte Bereiche der endothelialen Glykokalyx gefunden. Diese Glykokalyxreste fehlten in der Ischämie/Reperfusion-Gruppe. Als mögliche Ursache für diesen Unterschied wurde der fehlende Abtransport schädigender Stoffe in der Ischämie-Gruppe gesehen (Annecke et al. 2011). Auch am Menschen konnte der schädigende Effekt von Hypoxie auf die endotheliale Glykokalyx gezeigt werden. Hierzu wurden in einer kleinen Studie von Johansson et al. 12 Probanden einer hypobaren Hypoxie wie sie in ca. 4500 m Höhe über dem Meeresspiegel vorkommt, ausgesetzt. Dies führte unter anderem zu erhöhten Werten für Syndecan-1 als Zeichen der Glykokalyxschädigung (Johansson 2014).

Die bei den Studienpatienten durchgeführte Zystektomie mit Anlage eines Ileum -Conduit oder einer Neoblase ist in ihrer Invasivität sicher geringer einzuordnen als die Operationen an der

Aorta, die bei den Patienten der oben erwähnten Studie von Rehm et. al durchgeführt wurden. Dementsprechend fällt auch der perioperative Anstieg der Glykokalyxparameter in der vorliegenden Arbeit geringer aus. Der beobachtete Anstieg von Hyaluronan im postoperativen Verlauf deckt sich prinzipiell jedoch gut mit der Theorie der perioperativen Glykokalyxschädigung durch Ischämie/Reperfusion.

4.3.2 Andere Pathomechanismen der Glykokalyxschädigung

Neben der perioperativen Degradation gibt es noch weitere Pathomechanismen, die zu einer Schädigung der endothelialen Glykokalyx führen. So kommt es auch im Rahmen einer Sepsis zum Abbau der endothelialen Glykokalyx. Von einer Sepsis spricht man, wenn eine lokale Infektion eine schwere systemische Entzündungsreaktion nach sich zieht. Fehlt ein Infektionsfokus spricht man von SIRS (Systemic Inflammatory Response Syndrome) wenn mindestens zwei der folgenden Faktoren zutreffen: Temperatur über 38°C oder unter 36°C, Herzfrequenz über 90/ min, Atemfrequenz über 30/ min, Leukozytenzahl über 12000/ mm³ oder unter 4000/ mm³, Linksverschiebung im Differenzialblutbild. Unter physiologischen Bedingungen bekämpft das Immunsystem pathogene Erreger unter Einhaltung eines Gleichgewichts zwischen pro- und antiinflammatorischen Faktoren. Kommt es jedoch zu einer überschießenden Immunreaktion mit verstärkter Bildung von Entzündungsmediatoren, die im gesamten Körper wirken, entwickelt sich ein SIRS oder eine Sepsis (Kretz und Schäffer 2008; Chappell et al. 2009). Der septische Schock ist definiert als ein septisches Geschehen, bei dem es zu einem Blutdruckabfall auf unter 90 mmHg systolisch bzw. von mehr als 40 mmHg unter den systolischen Ausgangswert kommt (Kretz und Schäffer 2008). Nelson et al. konnten zeigen, dass bei Patienten im septischen Schock die Plasmalevel der Glykokalyxbestandteile Glykosaminoglykan und Syndecan-1 signifikant erhöht waren und dass höhere Glykosaminoglykan-Level mit einer gesteigerten Mortalität einhergingen (Nelson et al. 2008). Der molekulare Zusammenhang zwischen Entzündung und Glykokalyxschädigung besteht in der endotoxin-gesteuerten Freisetzung von TNF α . Dass es durch Endotoxin, einen Bestandteil von gramnegativen Bakterien, zu einer Reduktion der Dicke der endothelialen Glykokalyx kommt, konnten Nieuwdorp et al. zeigen. Diese Dickenreduktion konnte durch Zugabe von Etanercept, einem TNF α -Blocker, verhindert werden, was den Zusammenhang zwischen TNF α und der Schädigung der endothelialen Glykokalyx aufzeigt (Nieuwdorp et al. 2009).

Neben entzündlichen Veränderungen der Glykokalyx kommt es auch durch Erkrankungen der Gefäße selbst, wie zum Beispiel der Atherosklerose oder der diabetischen Makro- und Mikroangiopathie, zu einer Glykokalyxschädigung. Atherosklerose tritt in Gefäßen meist an prädisponierten Stellen, wie zum Beispiel Gefäßgabelungen, auf, wo es zu Turbulenzen im

strömenden Blut kommt. An ebendiesen Stellen konnte auch eine verminderte Glykokalyxdicke festgestellt werden. Des Weiteren besteht eine indirekte Proportionalität zwischen Glykokalyxdurchmesser und Intima-Media-Ratio, einem Risikofaktor für Atherosklerose (van den Berg et al. 2006). Der pathophysiologische Zusammenhang zwischen der Glykokalyxdicke und der Entstehung von Atherosklerose kann durch Hemmung der Hyaluronsynthese untersucht werden. So konnten Nagy et al. zeigen, dass es durch die verminderte Hyaluronsynthese, als Folge der Enzymhemmung, zu einer Zunahme von atherosklerotischen Plaques in der Aorta von Mäusen kommt. Die durch die fehlende Hyaluronsäure, dickenreduzierte Glykokalyx kann eine verstärkte Leukozyten- und Thrombozytenadhäsion, zwei wichtige Faktoren der Atherogenese, nicht verhindern (Nagy et al. 2010). Neben der Aktivierung von Leukozyten und Thrombozyten spielt die Ablagerung von Fetten in der Gefäßwand eine wichtige Rolle bei der Pathogenese der Artherosklerose. Ursprungsort dieser Fette ist das zirkulierende Blut. In einer Studie von Constantinescu et al. führten bereits wenige Monate einer fett- und cholesterinreichen Diät zur signifikanten Erhöhung der Lipoproteineinlagerung in die Gefäßwand. Parallel hierzu konnten verringerte Werte für das Glykokalyxvolumen festgestellt werden. Der Zusammenhang dieser beiden Ergebnisse liegt zum einen in einer erleichterten Passierbarkeit der Gefäßwand für Fette bei geschädigter Glykokalyx, zum anderen aber auch in einer Schädigung der Glykokalyx durch die erhöhten Blutfettwerte. Constantinescu et al. konnten zeigen, dass oxidiertes LDL das Volumen der Glykokalyx reduziert. Der genaue Mechanismus, der dieser Reduktion in vivo zu Grunde liegt, ist noch unklar. Es kommt sowohl eine Spaltung der Proteoglykane durch Sauerstoffradikale, als auch eine gestörte Bindung von Plasmaproteinen an die Glykokalyx in Frage (Constantinescu et al. 2001; Constantinescu et al. 2011).

Die Makro- und Mikroangiopathie bei Diabetikern gehören zu den bedeutendsten Spätfolgen der Erkrankung. Dass auch hier die Glykokalyx eine Rolle spielt, konnte in verschiedenen Studien gezeigt werden. Zuurbier et al. verglichen den Einfluss von Kurzzeit- und Langzeithyperglykämie auf die Glykokalyx mit normoglykämischen Zuständen bei Mäusen. Hierzu verwendeten sie 70-kDa-Dextran, ein Molekül, das eine intakte Glykokalyx nicht passieren kann, wohl aber eine geschädigte Glykokalyx. Es zeigte sich eine signifikante Erhöhung der Gefäßdurchlässigkeit für 70-kDa-Dextran in der Gruppe, deren Glykokalyx einer Hyperglykämie ausgesetzt war. Im Gegensatz zur Permeabilität konnte beim Volumen der Glykokalyx jedoch kein Unterschied festgestellt werden, woraus sich schließen lässt, dass durch Hyperglykämie vor allem Hyaluronsäure geschädigt wird. Diese hat zwar einen entscheidenden Einfluss auf die Gefäßdurchlässigkeit, aber nur geringe Auswirkungen auf das Glykokalyxvolumen (Zuurbier et al. 2005). Ähnliche Ergebnisse lieferte eine Studie an Menschen, die einer sechsständigen Hyperglykämie ausgesetzt wurden.

Auch hier konnten eine erhöhte Permeabilität der Gefäßwand, ein reduziertes Glykokalyxvolumen und erhöhte Plasma-Hyaluronan-Werte festgestellt werden (Nieuwdorp et al. 2006). Später konnte jedoch gezeigt werden, dass durch Hyperglykämie auch die Heparansulfat-Proteoglykane geschädigt bzw. vermindert gebildet werden. So führt eine 14-tägige Exposition von Glomeruluskapillaren gegenüber einer hohen Glukosekonzentration (25 mM) zu einer Reduktion der Glykosaminoglykansynthese und deren Einbau in die Glykokalyx. Auch hieraus folgte eine erhöhte Durchlässigkeit der glomerulären Filtrationsbarriere für Albumin (Singh et al. 2011). Inwieweit zusätzlich zur Ischämie/Reperfusion auch andere pathophysiologische Mechanismen das Ergebnis der Glykokalyxparameter in der vorliegenden Arbeit beeinflussen, lässt sich nicht mit Gewissheit sagen, da es kein Screening der eingeschlossenen Patienten auf Atherosklerose oder Diabetische Angiopathien gab. Letztere sollten jedoch von untergeordneter Relevanz sein, da sich die Patienten präoperativ großteils in normoglykämischem Zustand befanden (MW Glukose Albumingruppe: 98,7 mg/dl, MW Glukose HES-Gruppe: 109,7 mg/dl. Ein präoperativ vorhandenes septisches Geschehen kann durch die daraus resultierende Inoperabilität für elektive Eingriffe weitestgehend ausgeschlossen werden, eine klinisch stumme Infektion jedoch nicht. Lediglich die Auswirkung von Hypervolämie kann anhand der vorhandenen Daten betrachtet werden. Ausführungen hierzu finden sich im *Abschnitt 4.4 – Glykokalyxschädigung im Zusammenhang mit Volumentherapie*.

4.3.3 Vergleich der Glykokalyxparameter im Verlauf

Für Syndecan-1 konnten in beiden Gruppen keine signifikanten Änderungen im Verlauf beobachtet werden und es zeigte sich auch kein Unterschied zwischen den Absolutwerten der beiden Gruppen.

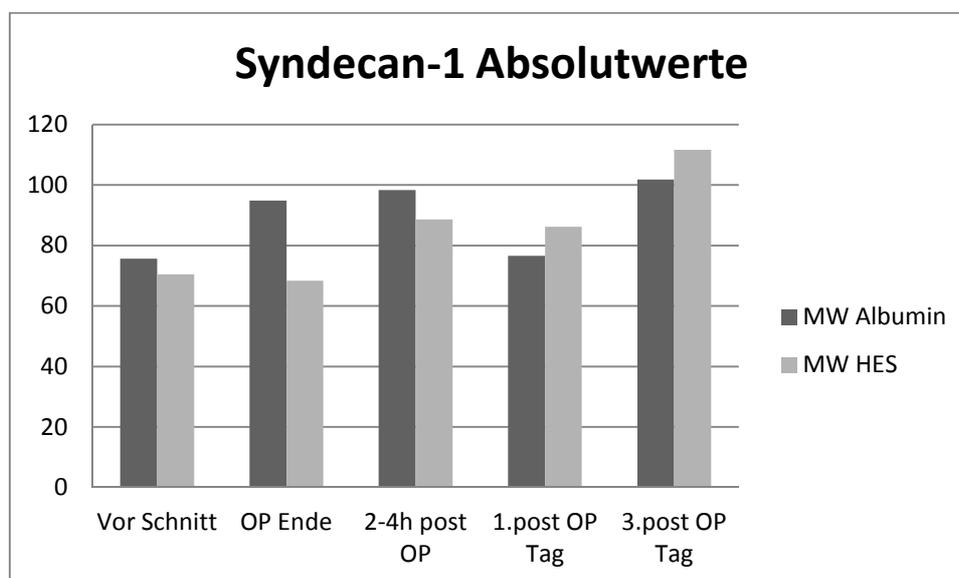


Abbildung 20: Vergleich der Syndecan-1 Absolutwerte (in ng/ ml)

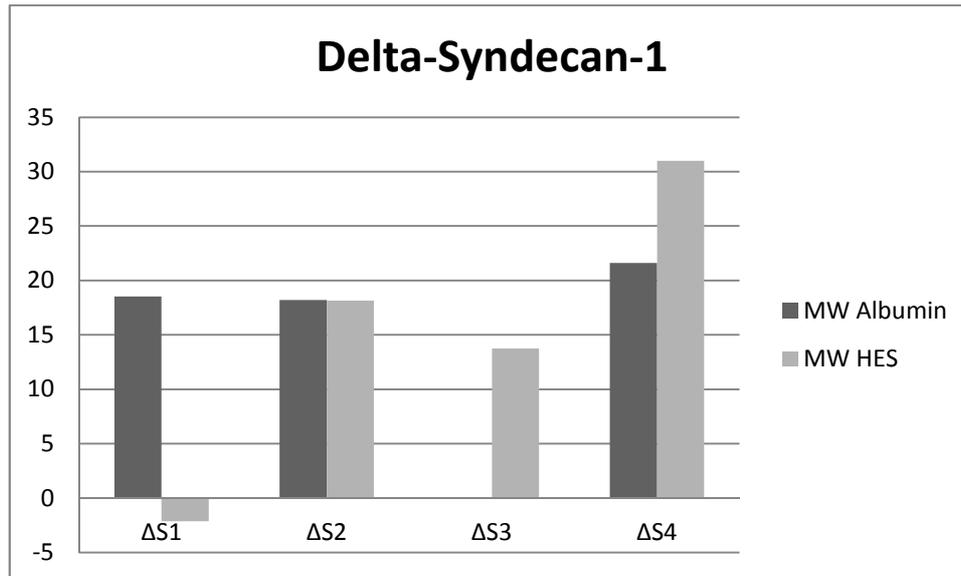


Abbildung 21: Vergleich der Delta-Syndecan-1-Werte, Änderungen in ng/ml; $\Delta S1$ =Syndecan-1 OP Ende – Syndecan-1 Vor Schnitt; $\Delta S2$ =Syndecan-1 2-4h post OP –Syndecan-1 Vor Schnitt; $\Delta S3$ = Syndecan-1 1.post OP Tag – Syndecan-1 Vor Schnitt; $\Delta S4$ = Syndecan-1 3. post OP Tag – Syndecan-1 Vor Schnitt

Betrachtet man die Delta-Syndecan-1-Werte, also die jeweiligen Veränderungen zwischen Ausgangswert und aktuellem Messzeitpunkt, findet man zwar graphische Unterschiede zwischen den beiden Gruppen für den Vergleich von Delta-S1 und Delta-S3. Diese sind mit p-Werten von 0,16 und 0,30 allerdings nicht signifikant. In der HES-Gruppe kommt es intraoperativ, also zwischen Schnitt und OP Ende zu einem Abfall der Syndecan-1-Werte im Blut, während in der Albumin-Gruppe bereits ein Anstieg stattfindet. Im weiteren Verlauf verhalten sich die Syndecan-1-Werte der HES-Gruppe annähernd wie die Hyaluronanwerte: Nach dem intraoperativen Abfall kommt es zu einem kontinuierlichen Anstieg bis zum dritten postoperativen Tag. Dieser Anstieg findet sich in der HES-Gruppe etwas ausgeprägter als in der Albumin-Gruppe. Lediglich am ersten postoperativen Tag bzw. beim Wert Delta-S3 liegt eine Abweichung vor. Hier kommt es aus nicht eindeutig begründbaren Ursachen zu einem Sistieren des Anstiegs und damit zu einem Delta-S3-Wert von 0.

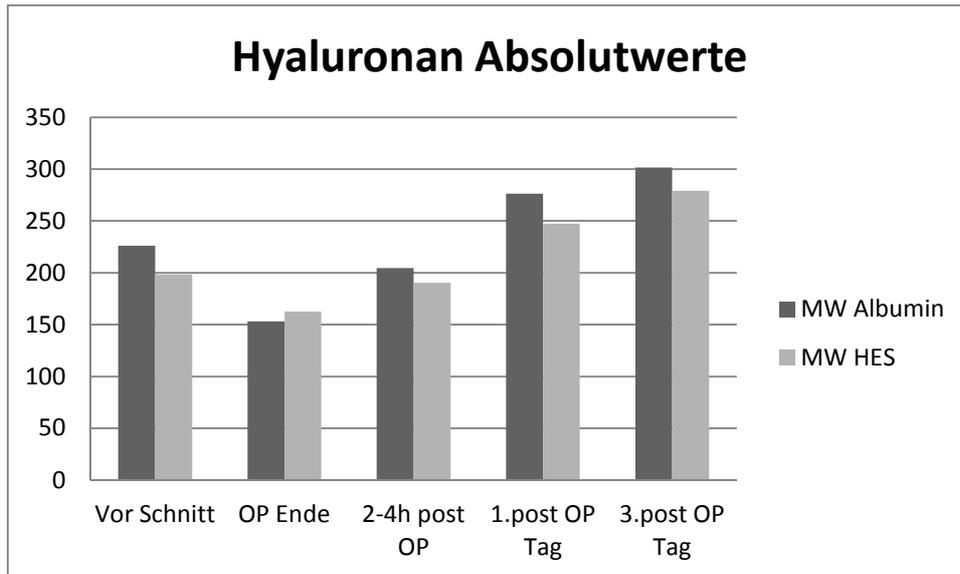


Abbildung 22: Vergleich der Hyaluronan-Absolutwerte (in ng/ml)

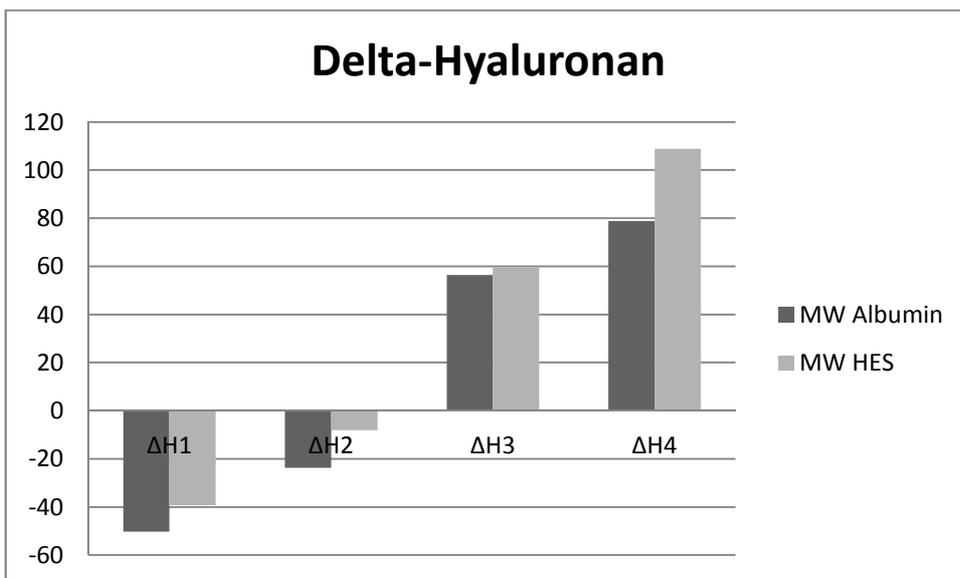


Abbildung 23: Vergleich der Delta-Hyaluronanwerte, Änderungen in ng/ml; $\Delta H1$ =Hyaluronan OP Ende – Hyaluronan Vor Schnitt; $\Delta H2$ = Hyaluronan 2-4h post OP – Hyaluronan Vor Schnitt; $\Delta H3$ = Hyaluronan 1.post OP Tag – Hyaluronan Vor Schnitt; $\Delta H4$ = Hyaluronan 3. post OP Tag – Hyaluronan Vor Schnitt

Die für Hyaluronan gefundenen Veränderungen der Absolutwerte sind in beiden Gruppen vergleichbar. Durch die Analyse der Absolutwerte kann also die Annahme, dass es durch Gabe von Albumin zu einem signifikant geringeren Glykokalyxschaden kommt, nicht bestätigt werden. Es liegen im Gegenteil tendenziell höhere Hyaluronanwerte in der Albumin Gruppe vor. Hierbei wird jedoch die intraoperativ induzierte Verdünnung durch die Volumentherapie unbeachtet gelassen. Auf diesen Aspekt soll im folgenden Abschnitt genauer eingegangen werden.

4.3.4 Verdünnungsanalyse

Beim Vergleich der Absolutwerte und der Delta-Werte für Syndecan-1 und Hyaluronan konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen gefunden werden. Hierbei blieb jedoch unberücksichtigt, dass es intraoperativ durch die Volumentherapie zur Verdünnung der Glykokalyxparameter im Blut kommen kann. Um diese Verdünnung beurteilen zu können, wurde für jeden Patienten ein Verdünnungsfaktor berechnet und mit den gemessenen Absolutwerten für Syndecan-1 und Hyaluronan zum Zeitpunkt *OP Ende* multipliziert. Die erhaltenen Mittelwerte sind in *Abbildung 24* und *Abbildung 25* gegenübergestellt.

Für Syndecan-1 fand sich in beiden Studiengruppen ein signifikanter Anstieg der Werte während der Operation (Albumingruppe: $p=0,01$; HES-Gruppe: $p=0,001$). Ein Unterschied zwischen der Albumin- und der HES-Gruppe konnte jedoch nicht gefunden werden ($p=0,91$).

Gegenüberstellung der intraoperativen Änderung der Syndecan-1-Werte:

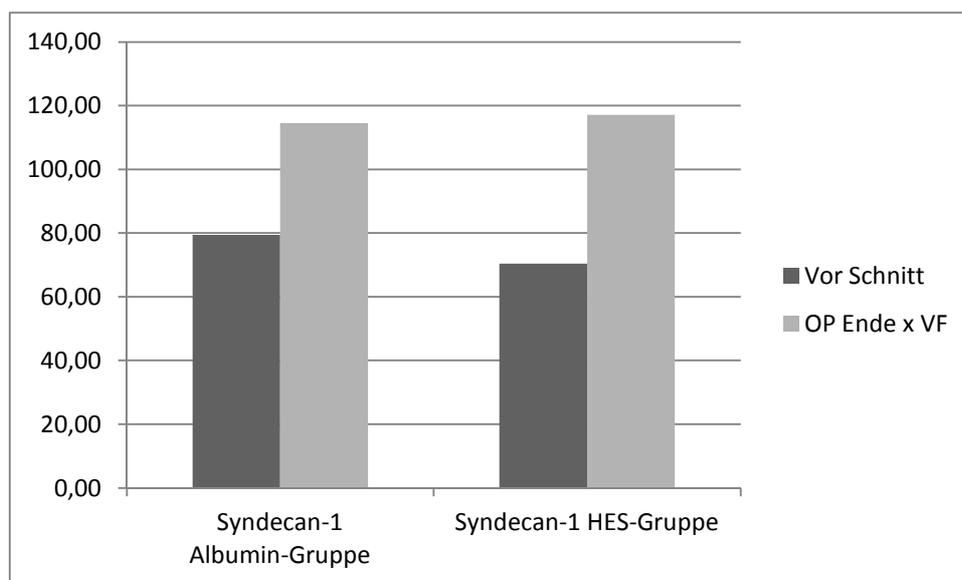


Abbildung 24: Verdünnungsanalyse - Syndecan-1 (in ng/ml) Vor Schnitt vs. OP Ende

Die mit dem Verdünnungsfaktor korrigierten Hyaluronanwerte zeigten nur in der HES-Gruppe einen intraoperativen Anstieg. Dieser war mit einem p-Wert von 0,002 signifikant. In der Albumingruppe kam es zu einem leichten Abfall im OP-Verlauf ($p=0,233$). Vergleicht man die korrigierten Hyaluronan-Werte zum OP-Ende zwischen den beiden Gruppen, ergibt sich ein signifikanter Unterschied ($p=0,01$).

Gegenüberstellung der intraoperativen Änderung der Hyaluronanwerte:

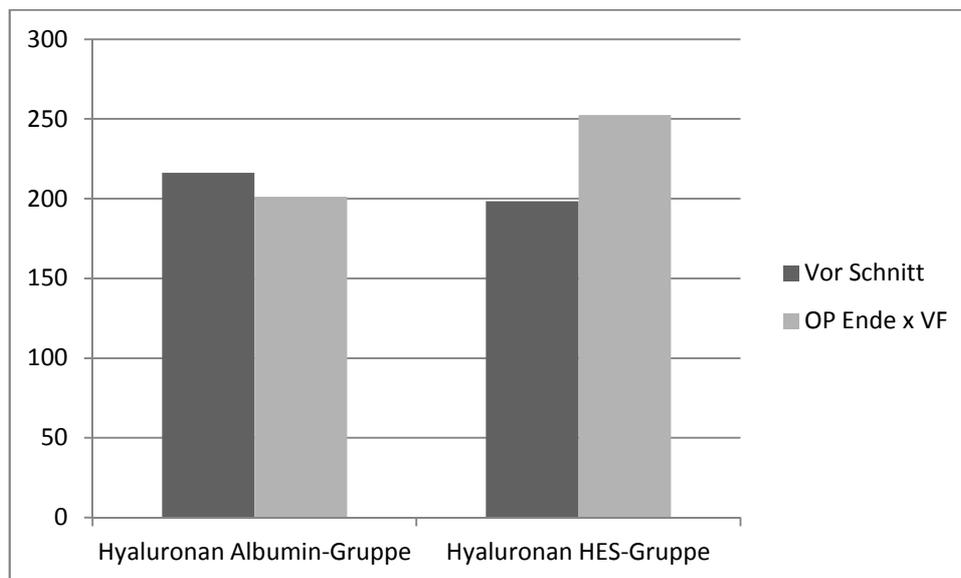


Abbildung 25: Verdünnungsanalyse - Hyaluronan (in ng/ml) Vor Schnitt vs. OP Ende

Die durch die Verdünnungsanalyse gewonnenen Werte bestätigen die Vermutung, dass der intraoperative Abfall der absoluten Glykokalyxparameter durch eine Verdünnung verursacht ist. Durch rechnerischen Ausgleich der Verdünnung kann ein statistisch signifikanter Anstieg der Glykokalyxparameter während der Operation gezeigt werden. Die Werte ergeben außerdem eine unterschiedlich starke Schädigung der endothelialen Glykokalyx im perioperativen Verlauf, die von der Wahl des infundierten Kolloids abhängt. Diese Schädigung ist in der HES-Gruppe signifikant stärker ausgeprägt als in der Albumin-Gruppe.

4.3.5 Einfluss der Kolloidwahl auf die endotheliale Glykokalyx

Wie in der Einleitung beschrieben, gibt es einige Studienergebnisse, die auf eine Überlegenheit von Albumin gegenüber anderen Kolloiden in Bezug auf die Glykokalyxschonung und die Interaktion mit derselben hinweisen. So führt die Perfusion mit Albumin sowohl bei intakter als auch bei geschädigter Glykokalyx zu einer potenteren Gefäßbarriere und einer geringeren Transsudatmenge, als dies nach Perfusion mit HES die Folge ist (Jacob et al. 2006; Jacob et al. 2007; Rehm et al. 2004; Jacob et al. 2009). Zumindest für die Betrachtung der Hyaluronan-Werte, nach Korrektur mit einem Verdünnungsfaktor, konnte anhand der Daten dieser Studie eine Überlegenheit von Albumin gegenüber dem künstlichen Kolloid HES in Bezug auf die Reduktion der Glykokalyxschädigung gezeigt werden. Somit stützen die vorliegenden Ergebnisse den bisher nur in vitro oder im Tiermodell gezeigten Einfluss des Volumenersatzmittels auf die endotheliale Glykokalyx auch beim lebenden Menschen.

Ist die Glykokalyx einmal geschädigt, ist sie unter physiologischen Bedingungen in der Lage, ihre ursprüngliche Stärke wiederherzustellen. Hierfür wird im Reagenzglas unter Zugabe aller benötigten Faktoren eine Zeitspanne von sieben Tagen benötigt. Die Produktion der einzelnen Glykokalyxbestandteile bedarf zwar einer deutlich kürzeren Zeit, der gesamte Wiederherstellungsprozess scheint aber von weiteren, bisher nicht eindeutig identifizierten, Faktoren abzuhängen (Potter et al. 2009). Von zentraler Bedeutung für die Wiederherstellung der endothelialen Glykokalyx im Tiermodell ist die Wahl des zugefügten Volumenersatzmittels. Dies konnten Kozar et al. bei Mäusen im hämorrhagischen Schock, einem Auslöser für Glykokalyxschädigung, zeigen. So führte die alleinige Gabe des Kristalloids Ringer-Laktat zu keinem Wiederaufbau der Glykokalyx, während durch die Gabe eines plasmabasierten Volumenersatzmittels (also entweder nativem Plasma oder Albumin) bereits nach zwei Stunden erste Anzeichen einer Glykokalyxerneuerung festgestellt werden konnten (Kozar et al. 2011). Eine Beurteilung der Regeneration der Glykokalyx anhand der ins Blut freigesetzten Parameter ist nur eingeschränkt möglich, da diese nur die bereits stattgefundenene Schädigung aufzeigen und durch eine parallele Wiederherstellung der Glykokalyx nicht reduziert werden. Um eine solche sicher beurteilen zu können, wäre eine elektronenmikroskopische Betrachtung der endothelialen Glykokalyx notwendig. Eine hierfür benötigte Gewebeprobe wurde bei den Patienten der vorliegenden Studie jedoch nicht entnommen.

Mit der Wiederherstellung bzw. dem Schutz der Glykokalyx, auch unabhängig von Albumin und HES, befassten sich bereits einige Studiengruppen. So konnten Henry et al. zeigen, dass das Volumen einer intakten Glykokalyx durch die Gabe von Glykokalyxbestandteilen wie Hyaluronsäure oder Chondroitinsulfat nicht weiter gesteigert werden kann. Es besteht also keine Möglichkeit einer prophylaktischen Behandlung der Glykokalyx. Erst nach enzymatischer Schädigung kann durch Zugabe der genannten Substrate ein regenerativer Effekt erzielt werden (Henry und Duling 1999).

Antithrombin III reduziert die Schädigung der Glykokalyx, wie sie nach Ischämie/Reperfusion oder auch Zugabe von $\text{TNF}\alpha$ erfolgt. Dies lässt sich sowohl durch eine geringere Freisetzung von Glykokalyxbestandteilen ins Plasma als auch durch die elektronenmikroskopische Darstellung der Gefäßwand belegen (Chappell et al. 2009a; Chappell et al. 2009b; Chappell et al. 2010).

Eine ähnliche Wirkung wie die des Antithrombin III, kann nach Gabe von Kortison beobachtet werden. Auch hier kommt es zu einer deutlichen Stabilisierung der Glykokalyx mit verringerter Ödembildung und verminderter Freisetzung von Glykokalyxbestandteilen ins Blut (Chappell et al. 2007; Chappell und Brettner 2014).

4.3.6 Glykokalyxschädigung im Zusammenhang mit Volumentherapie

Die Gegenüberstellung der Glykokalyxparameter und der Kolloidmenge bzw. der Summe aus infundiertem Kolloid und Kristalloid in Punktdiagrammen zeigt mittels Regressionsgeraden die Art und Stärke eines Zusammenhangs zwischen den beiden Größen an. Zusätzlich zur graphischen Darstellung wurde der Korrelationskoeffizient berechnet. Hier fielen zunächst für den Zeitpunkt *Vor Schnitt* deutlich positive Korrelationskoeffizienten für drei der vier Vergleichspaare auf. Lediglich für die Gegenüberstellung von HES und Syndecan-1 konnte für diesen Messzeitpunkt kein Korrelationskoeffizient $> 0,4$ gefunden werden. Die Interpretation dieser Zusammenhänge ist jedoch nicht ganz einfach, da sich die infundierte Kolloidmenge ja erst im Verlauf der Operation zum Endwert summiert, die Glykokalyxparameter aber bereits vor dem eigentlichen Beginn der Operation bestimmt wurden. Ein Glykokalyxschaden, der durch die zugeführte Kolloidmenge entsteht, scheidet als Begründung für die Korrelation also aus. Auch wenn man die Glykokalyxparameter zum Zeitpunkt *Vor Schnitt* nur den bis dahin infundierten Kristalloid- und Kolloidmengen gegenüberstellt, findet man keine Erklärung für die gefunden Zusammenhänge. Hier zeigt sich nämlich kein Zusammenhang zwischen Volumenmenge und nachweisbaren Glykokalyxparametern im Blut. Möglicherweise besteht der Zusammenhang in umgekehrter Richtung. Die Patienten, die von Anfang an hohe Glykokalyxwerte zeigen, benötigen intraoperativ mehr Volumen, da sie bereits vor OP-Beginn eine geschädigte Glykokalyx aufweisen. Diese Erklärung würde sich mit der, in der eingangs beschriebenen Funktion der Aufrechterhaltung der Gefäßbarriere durch die Glykokalyx decken. Eine zum Startzeitpunkt bereits beeinträchtigte endotheliale Glykokalyx führt zu einer höheren Permeabilität der Gefäße. Der daraus resultierende Flüssigkeitsverlust ins Interstitium muss intraoperativ durch eine erhöhte Zufuhr von Kolloiden wieder ausgeglichen werden.

Zu den anderen Messzeitpunkten treten nur sporadisch positive Korrelationskoeffizienten auf, so zum einen für die Gegenüberstellung von Albumin und Syndecan-1 zu den Zeitpunkten *OP Ende* und *2-4 Std post OP* zum anderen für die Betrachtung von HES und Hyaluronan zu den Zeitpunkten *1. post OP Tag* und *3. post OP Tag*. In beiden genannten Gruppen könnte dieser Zusammenhang durch eine vermehrte Schädigung der Glykokalyx mit zunehmender Volumenzufuhr erklärt werden. Problematisch bei dieser Betrachtung ist jedoch die Tatsache, dass es mit steigender Volumenzufuhr zu einer Verdünnung der Glykokalyxparameter kommt, wie sie im Abschnitt „4.3.4 Verdünnungsanalyse“ aufgezeigt wurde. Errechnet man die Korrelationskoeffizienten zum Zeitpunkt *OP Ende* anhand der Verdünnungsfaktor-korrigierten Werte für Syndecan-1 und Hyaluronan, zeigt sich lediglich für Albumin und Syndecan-1 ein positiver Korrelationskoeffizient von 0,51. Insgesamt ergibt die Analyse des Zusammenhangs

zwischen zugeführter Flüssigkeitsmenge und Glykokalyschädigung also nur wenig aussagekräftige Ergebnisse. Eine weitere Rolle hierbei spielen möglicherweise die unterschiedliche Lokalisation von Syndecan-1 und Hyaluronan innerhalb der Glykokalyx, sowie die unterschiedlich lange Nachweisbarkeit im Plasma, die durch das Molekulargewicht und die renale und hepatische Elimination bedingt ist. Das glykokalyxgebundene Hyaluronan wiegt mit 1000 kDa deutlich mehr als das ca. 30 kDa schwere Syndecan-1 (Zhang et al. 2011). Für die Ausscheidung von Hyaluronan spielen außerdem Enzyme wie die Hyaluronidase eine wichtige Rolle. Diese spaltet Hyaluronan in kleinere Bestandteile und ermöglicht so dessen Ausscheidung (Erickson und Stern 2012).

Der angedeutete pathophysiologische Zusammenhang zwischen Hypervolämie und Schädigung der endothelialen Glykokalyx wurde bereits in mehreren Studien untersucht. Dass der häufig bereits präoperativ dem normovolämischen Patienten zugeführte Flüssigkeitsbolus nicht unbedingt den erwarteten positiven Effekt hat, konnten Rehm et al. zeigen. Sie untersuchten den Volumeneffekt einer präoperativen Kolloidgabe, jeweils ca. 1400 ml Humanalbumin oder HES, bei Hysterektomie-Patientinnen und kamen zu dem zunächst erstaunlichen Ergebnis von lediglich 38-43% intravasal verbliebenem Kolloid nach 30 Minuten, sollte doch die Gabe eines isoonkotischen Volumenersatzmittels nahezu 100% Volumeneffekt erbringen (Rehm et al. 2001a).

Mit der Erklärung dieses Flüssigkeitsverlustes aus dem Gefäß beschäftigen sich Bruegger et al. Sie konnten belegen, dass die Gabe von Atriale Natriuretischem Peptid (ANP), dessen Freisetzung physiologischerweise auf eine Hypervolämie folgt, zu einer Erhöhung der Transsudatmenge und der Kolloidextravasation beim isolierten Meerschweinchenherzen führt. Im gesammelten Transsudat konnten Syndecan-1-Moleküle nachgewiesen werden, woraus sich schlussfolgern lässt, dass es durch die Wirkung von ANP zu einer Schädigung der endothelialen Glykokalyx kommt (Bruegger et al. 2005). Auf den Menschen übertragen wurde dieser Zusammenhang zwischen Hypervolämie, ANP-Freisetzung und Glykokalyschädigung von Chappell et al. (Chappell und Bruegger 2014).

Nimmt man die Deltawerte der Glykokalyxparameter, also die Differenz zwischen jeweiligem Messzeitpunkt und Ausgangswert, statt den Absolutwerten für Syndecan-1 und Hyaluronan finden sich, wenn überhaupt, nur negative Korrelationskoeffizienten. Diese finden sich fast ausschließlich in der Albumingruppe und im Gegensatz zu den positiven Korrelationswerten für die Absolutwerte eher zu späteren Zeitpunkten im Beobachtungszeitraum. Aus einem negativen Korrelationskoeffizienten lässt sich für eine steigende Albuminmenge eine geringere Freisetzung von Glykokalyxbestandteilen ableiten. In der HES-Gruppe findet sich kein solcher Zusammenhang. Da es sich bei den errechneten Korrelationskoeffizienten eher um niedrig positive Werte zwischen

0,3 und 0,4 handelt, lässt sich deren Aussagekraft nicht mit Sicherheit belegen. Die Ergebnisse würden jedoch gut zu den bereits beschriebenen Eigenschaften von Albumin im Hinblick auf die Interaktion mit der Glykokalyx und die Regeneration derselben passen. Demnach wäre Albumin eher in der Lage, die Glykokalyx vor Schädigung zu bewahren als das synthetische Kolloid HES.

Auch für die Summe aus Kristalloid und Kolloid wurden in Zusammenschau mit den Glykokalyxparametern Korrelationskoeffizienten berechnet. Hier fanden sich, analog zu den Ergebnissen für die Kolloidzufuhr, in erster Linie positive Ergebnisse für den Zeitpunkt *Vor Schnitt*. Eine Erklärung hierfür dürfte sich ebenfalls mit derjenigen für die Kolloide decken. Eine vorbestehende Schädigung der Glykokalyx zieht nicht nur eine größere Menge an Kolloidinfusionen nach sich sondern auch eine größere Gesamtzufuhr.

4.3.7 Konsequenzen der Glykokalyxschädigung

Die Glykokalyx hat eine ganze Reihe von Funktionen, die in den vorausgehenden Teilen dieser Arbeit bereits beschrieben wurden. Es ist deshalb nicht verwunderlich, dass ihre Schädigung mit einer Vielzahl von Auswirkungen auf das Endothel und seine Umgebung einhergeht.

Durch den Verlust einer intakten endothelialen Glykokalyx kommt es zu einer erhöhten Gefäßpermeabilität. Grund hierfür ist die bereits in der Einleitung beschriebene Funktion der Glykokalyx als Teil der Gefäßbarriere. Wie in der, schon in der Einleitung beschriebenen, angepassten Form der Starlinggleichung dargestellt, wirkt der kolloidosmotische Konzentrationsgradient, der auf der Undurchlässigkeit der endothelialen Glykokalyx für Plasmaproteine beruht, dem hydrostatischen Druck im Gefäßinneren entgegen. Abbildung 26 verdeutlicht den Unterschied zwischen der ursprünglichen Form der Starlinggleichung und der neuen Form, bei der die Funktion der Glykokalyx mit eingeschlossen wird.

Vergleich des alten und neuen Starling-Prinzips:

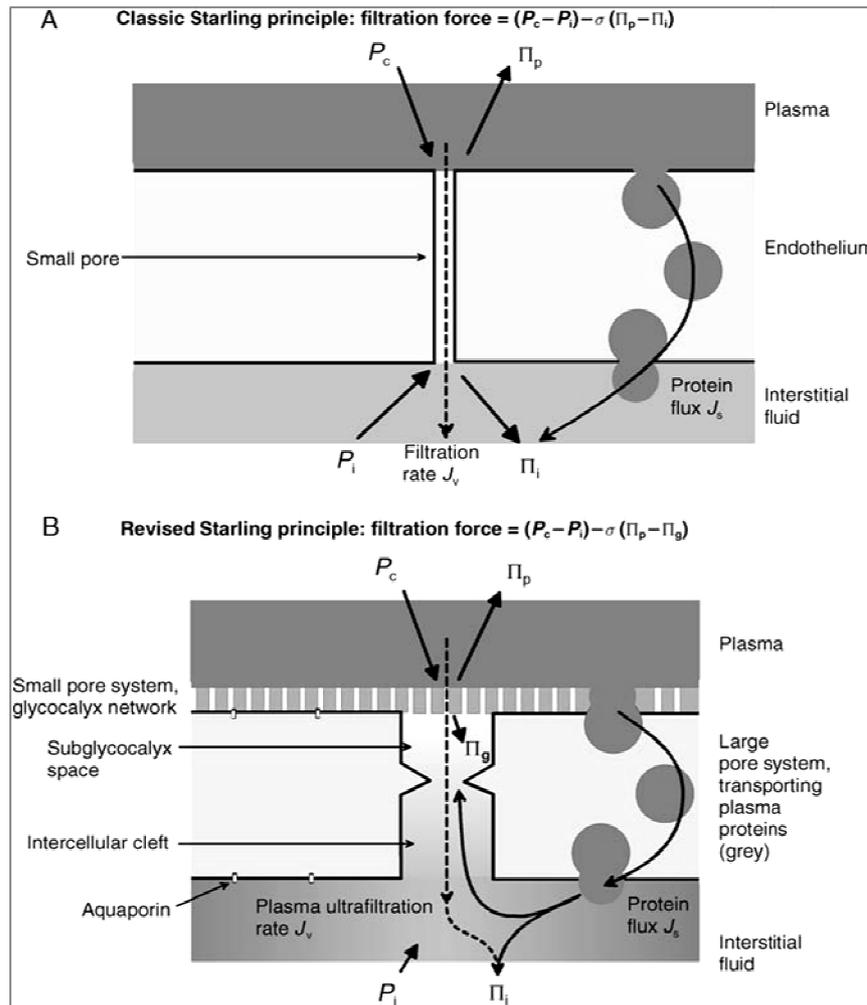


Abbildung 26: Altes und neues Starlingprinzip (modifiziert nach Levick und Michel 2010)

Die Folgen der erhöhten Gefäßpermeabilität sind ein gesteigerter Flüssigkeitsverlust ins Interstitium mit resultierenden Gewebsödemen und der Übertritt von Blutbestandteilen, die unter normalen Bedingungen die Gefäßwand nicht passieren können (Chappell et al. 2007). Hierzu zählen auch Kolloide wie das physiologisch vorkommende Humanalbumin und die synthetisch hergestellte Hydroxyethylstärke (Jacob et al. 2007). Die direkte Messung der Transsudatmenge am lebenden Patienten ist mit den heutzutage vorhandenen Methoden nicht möglich. So lässt sich auch anhand der vorliegenden Daten keine Aussage über das Ausmaß des Gewebsödems und der ins Interstitium übergetretenen Blutbestandteile in Zusammenschau mit der Glykokalyschädigung treffen. Lediglich indirekte Hinweise auf einen – aus dem vermehrten Flüssigkeitsverlust resultierenden – intravasalen Volumenmangel können beurteilt werden. Dieser Flüssigkeitsverlust kann zum Teil durch körpereigene Funktionen kompensiert werden. Hierzu zählen z.B. der Anstieg der Herzfrequenz und die Vasokonstriktion. Teils müssen diese

Kompensationsmechanismen jedoch auch durch externe Maßnahmen, wie die Flüssigkeitszufuhr und die Katecholamingabe unterstützt werden. Dieser Zusammenhang zwischen Glykokalyxschädigung, hämodynamischen Parametern und Transfusionsbedarf wird im folgenden Abschnitt betrachtet.

4.4 Hämodynamik und Transfusionsbedarf

Die Gegenüberstellung der Patienten der Albumin- und der HES-Gruppe ergab weder für den Katecholaminbedarf (Nor. max.: 0,8 mg/ h in der Albumingruppe vs. 0,7 mg/ h in der HES-Gruppe) noch für den Blutverlust (1302 ml in der Albumingruppe vs. 1179 ml in der HES-Gruppe) noch für den Transfusionsbedarf von EKs und FFPs signifikante Unterschiede. Hinsichtlich der Transfusion von EKs oder FFPs waren die p-Werte zwar nicht signifikant (EK: $p=0,14$; FFP: $p=0,12$), es zeigte sich jedoch ein deutlicher Trend zu erhöhten Transfusionsmengen in der Albumingruppe für beide Blutprodukte (EK: 38,5% in der Albumingruppe vs. 19,0% in der HES-Gruppe; FFP: 19,2% in der Albumingruppe vs. 4,8% in der HES-Gruppe). Die fehlende Signifikanz dieser Unterschiede liegt wohl an den insgesamt eher niedrigen Transfusionsraten, sodass dem angedeuteten Trend zum erhöhten EK-/FFP-Bedarf in der Albumingruppe durchaus Beachtung geschenkt werden muss. Eine eindeutige Erklärung für diesen Zusammenhang lässt sich nicht ohne Weiteres finden. Eventuell war in der HES-Gruppe auf Grund des insgesamt höheren infundierten Volumens durch die vermehrte Kolloidgabe der Bedarf an intravasaler Flüssigkeit bereits gedeckt, sodass EKs und FFPs zurückhaltender eingesetzt wurden. Ein unterschiedlicher Blutverlust als Ursache für die höhere EK-Transfusionsrate lag wie bereits erwähnt nicht vor.

Betrachtet man die Zusammenhänge zwischen den Glykokalyxparametern und den genannten hämodynamischen bzw. transfusionsmedizinischen Parametern losgelöst von der Einteilung in die beiden Kolloidgruppen, so lassen sich teils positive Korrelationen finden. Für die EK- und FFP-Menge fanden sich diese positiven Korrelationskoeffizienten am ausgeprägtesten für den Zeitpunkt *Vor Schnitt*. Dies trifft auch für die um den Verdünnungsfaktor korrigierten Werte zu. Analog zum Vergleich der Volumengabe mit der Glykokalyxschädigung (s. Abschnitt 4.3.6), könnte diesem Zusammenhang eine bereits präoperativ geschädigte Glykokalyx zu Grunde liegen, die dann im perioperativen Verlauf einen höheren Transfusionsbedarf nach sich zieht. Ebenfalls leicht positive Korrelationskoeffizienten findet man am *1.post OP Tag*. Zu diesem Zeitpunkt war die Transfusionstherapie bei fast allen Patienten bereits beendet. Die am ersten postoperativen Tag erhöhten Glykokalyxwerte drücken vermutlich einen intraoperativen Glykokalyxschaden aus, der während der Operation durch Verdünnung mit Kristalloiden und Kolloiden verschleiert wurde.

Dieser Schaden könnte durchaus zu einem erhöhten Bedarf an EKs und FFPs bei den betroffenen Patienten führen.

Bei der gruppenübergreifenden Analyse der Zusammenhänge zwischen den Glykokalyxparametern, dem Blutverlust und dem Katecholaminbedarf konnten für keine der genannten Kategorien zu irgendeinem Zeitpunkt aussagekräftige Korrelationskoeffizienten errechnet werden. Ein solch positiver Zusammenhang wäre zumindest für die Glykokalyxschädigung und den Katecholaminbedarf eventuell zu erwarten gewesen, wenn man davon ausgeht, dass eine stärker geschädigte Glykokalyx einen höheren Flüssigkeitsverlust ins Interstitium und somit ein geringeres intravasales Volumen nach sich zieht. Möglicherweise wurde bei den untersuchten Patienten dieser Flüssigkeitsbedarf jedoch bereits durch eine suffiziente Volumentherapie ausgeglichen, sodass es zu keinem erhöhten Katecholaminbedarf bei Patienten mit einer stärkeren Glykokalyxschädigung kam. Was den Blutverlust betrifft, kann ein fehlender Zusammenhang dadurch erklärt werden, dass es durch eine Schädigung der Glykokalyx zwar zu einem Verlust von Flüssigkeit kommt, die zellulären Bestandteile des Blutes jedoch auch bei geschädigter Glykokalyx die endotheliale Barriere nicht überwinden können. Der intraoperative Blutverlust, insbesondere der Verlust von Erythrozyten, der die Transfusion von EKs nach sich zieht, resultiert also primär aus einer direkten Verletzung von Gefäßen im Operationsgebiet.

Insgesamt ließ sich für die hämodynamischen Parameter also kein Zusammenhang mit einer Schädigung der Glykokalyx belegen, für die Transfusion von EKs und FFPs konnte eine gewisse Korrelation gezeigt werden.

4.5 Albumin- und Glukosespiegel

Die Albuminspiegel verhielten sich in der Albumingruppe ansteigend (vor OP: 3,6 mg/dl; nach OP: 3,9 mg/dl; $p=0,001$), während sie in der HES-Gruppe von 3,8 mg/dl auf 2,4 mg/dl absanken ($p=0,000$). Ohne externe Zufuhr von Albumin verringerte sich die Albuminkonzentration im Serum während der Operation also signifikant. Da Albumin eine wichtige Rolle für die Aufrechterhaltung der Glykokalyxfunktion spielt und ein Albuminmangel mit einer vermehrten Glykokalyxschädigung verbunden ist, wäre durch den reduzierten Albuminspiegel eine Beeinträchtigung derselben zu erwarten (Jacob 2009). Eine signifikant stärkere Schädigung der Glykokalyx konnte in der HES-Gruppe anhand der Verdünnungsfaktor-korrigierten Glykokalyxwerte für den Zeitpunkt *OP Ende* gezeigt werden.

Die Glukosewerte wurden zu Beginn der OP und an deren Ende bestimmt und zeigten in beiden Gruppen einen leichten Anstieg (MW der Albumingruppe: 98,7 mg/dl auf 116,6 mg/dl; MW der

HES-Gruppe: 109,7 mg/dl auf 120,5 mg/dl). Die p-Werte lagen bei 0,005 in der Albumingruppe und 0,077 in der HES-Gruppe. Der Anstieg kann wohl im Rahmen der Stressreaktion gesehen werden, die durch eine große Operation ausgelöst wird. Ein Unterschied zwischen den beiden Gruppen fand sich nicht. Auch waren die Absolutwerte der einzelnen Patienten bis auf wenige Ausnahmen nicht erhöht, sodass nicht von einem schädigenden Einfluss der Glukose auf die Glykokalyx auszugehen ist, wie er bereits in mehreren Arbeiten beschrieben wurde. In diesen Arbeiten konnte gezeigt werden, dass erhöhte Glukoselevel zu einer gestörten Glykokalyxfunktion führen, nicht jedoch zu einem reduzierten Glykokalyxvolumen. Dies führte zu der Annahme, dass es durch Hyperglykämie in erster Linie zu einem Abbau von Hyaluronan kommt, welches für die Dichte der Glykokalyx verantwortlich ist, während die Dicke durch die Proteoglykane festgelegt wird (Zuurbier et al. 2005, Nieuwdorp et al. 2006, Singh et al. 2011; Henry und Duling 1999).

4.6 Extremwertanalyse

Im folgenden Abschnitt soll nun auf einige der Extremwerte eingegangen werden, die auf Grund ihrer stark vom Mittelwert abweichenden Werte nicht in die normale statistische Auswertung eingegangen sind. Hier fanden sich teilweise Abweichungen sowohl für die Syndecan-1- als auch für die Hyaluronanwerte. Teils verhielten sich aber auch nur einzelne Werte abweichend.

Screening-Nummer 1 (HES-Gruppe):

Der Patient mit der Screening-Nummer 1 fiel vor allem durch seine hohen Syndecan-1-Parameter auf, während die Hyaluronanwerte einem normalen Verlauf unterlagen. Insbesondere zum Zeitpunkt *Vor Schnitt* lag hier ein deutlich erhöhter Wert im Vergleich zu den Durchschnittswerten vor. Dieser könnte ein Hinweis für eine bereits präoperativ geschädigte Glykokalyx sein, wie sie im beispielsweise im Rahmen eines subklinischen septischen Geschehens vorliegen kann oder durch die Wirkung von erhöhten Glukosekonzentrationen im Blut. Bei dem vorliegenden Patienten könnte insbesondere letzteres der Fall sein, da sich die Glukosewerte mit 168 mg/dl vor OP und 190 mg/dl am OP Ende deutlich über dem Nüchternwert eines gesunden Menschen befanden.

Glykokalyxwerte des Patienten Nr. 1:

	vor Schnitt	OP Ende	2-4 h post OP	1.post OP Tag	3.post OP Tag
Syndecan-1	684,95	223,45	390,40	258,70	158,95
Hyaluronan	217,39	150,37	194,83	332,33	240,43
MW Syndecan-1	70,44	68,31	88,60	86,20	111,66
MW Hyaluronan	198,41	162,72	190,32	247,21	279,14

Tabelle 27: Screening-Nr.1 - Glykokalyxparameter in ng/ml

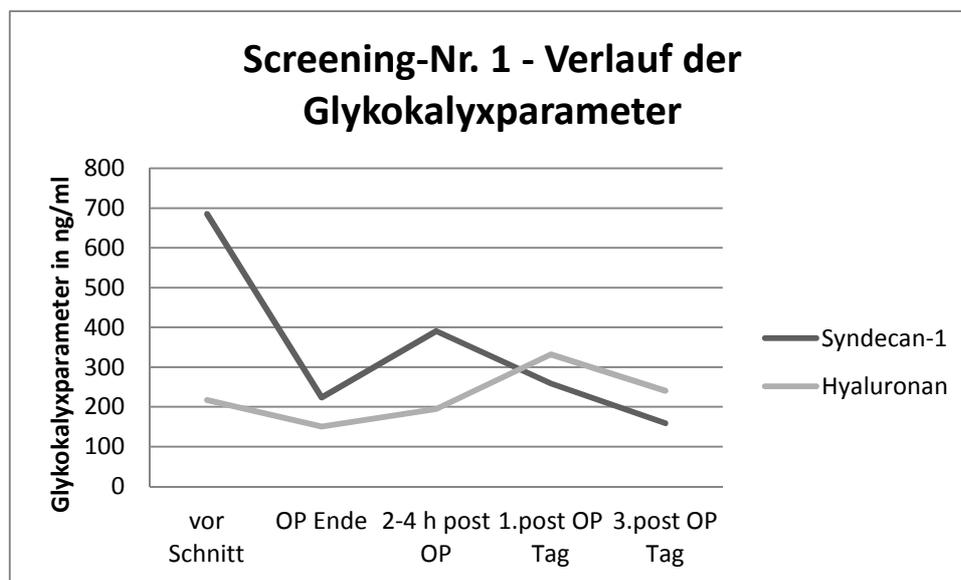


Abbildung 27: Screening-Nr.1 - Verlauf der Glykokalyxparameter in ng/ml

Betrachtet man die in [Abbildung 28](#) dargestellten Werte für die intraoperativ zugeführten Mengen an Kristalloid, Kolloid, EKs und FFPs, so zeigen sich bei dem Patienten durchgehend erhöhte Werte im Vergleich zum Mittelwert. Insbesondere die EK- und FFP-Menge liegt deutlich über dem Durchschnitt. Gleichzeitig liegt jedoch nur ein sehr geringer Blutverlust nach außen vor. Der erhöhte Volumenbedarf bei nur marginalem Blutverlust passt gut zu einem Übertritt von Flüssigkeit ins Interstitium wie er bei einer geschädigten Glykoklayx, zum Beispiel im Rahmen einer Sepsis, vermehrt auftritt. Ebenso gut fügt sich der relativ hohe Bedarf an Katecholaminen (Nor. max.: 1,8 mg/ h; MW 0,7) in das Bild einer geschädigten Gefäßbarriere ein.

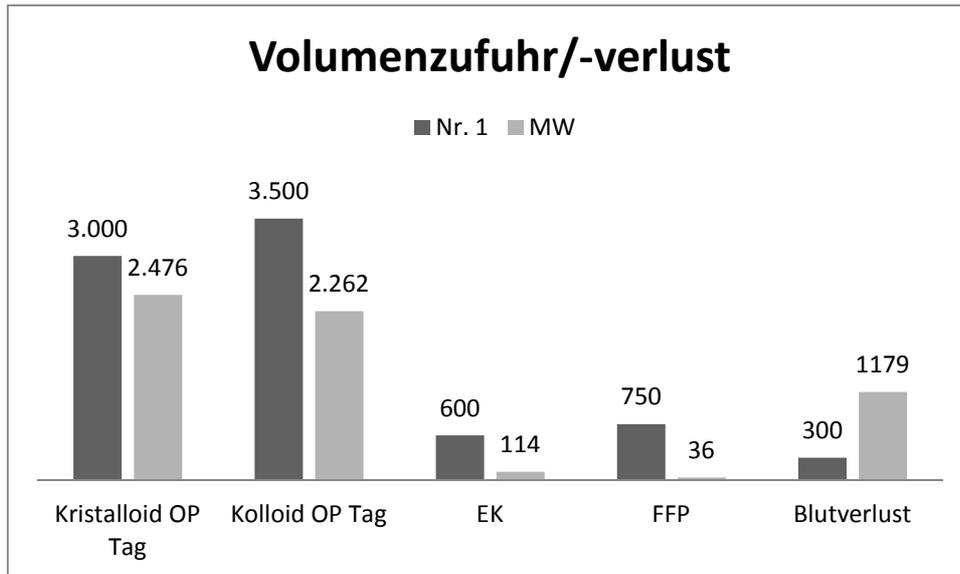


Abbildung 28: Screening-Nr.1 - Volumenzufuhr/-verlust in ml

Screening-Nummer 4 (Albumingruppe):

Bei dem Patienten mit der Screening-Nummer 4 lagen ebenfalls isoliert erhöhte Syndecan-1-Werte vor. Im Gegensatz zu dem Patienten Nummer 1 waren diese jedoch um das 10- bis 30-Fache erhöht mit einer Spitze *Vor Schnitt* und am *3. Post OP Tag*. Die Hyaluronanwerte entsprachen durchgehend dem normalen Verlauf.

Glykokalyxwerte des Patienten Nr. 4:

	vor Schnitt	OP Ende	2-4 h post OP	1.post OP Tag	3.post OP Tag
Syndecan-1	2778,20	2592,00	1067,00	1199,30	2942,40
Hyaluronan	249,89	108,05	155,48	219,43	338,32
MW Syndecan-1	75,67	94,84	98,32	76,61	101,77
MW Hyaluronan	226,01	153,10	204,55	276,34	301,50

Tabelle 28: Screening-Nr. 4 - Glykokalyxparameter in ng/ml

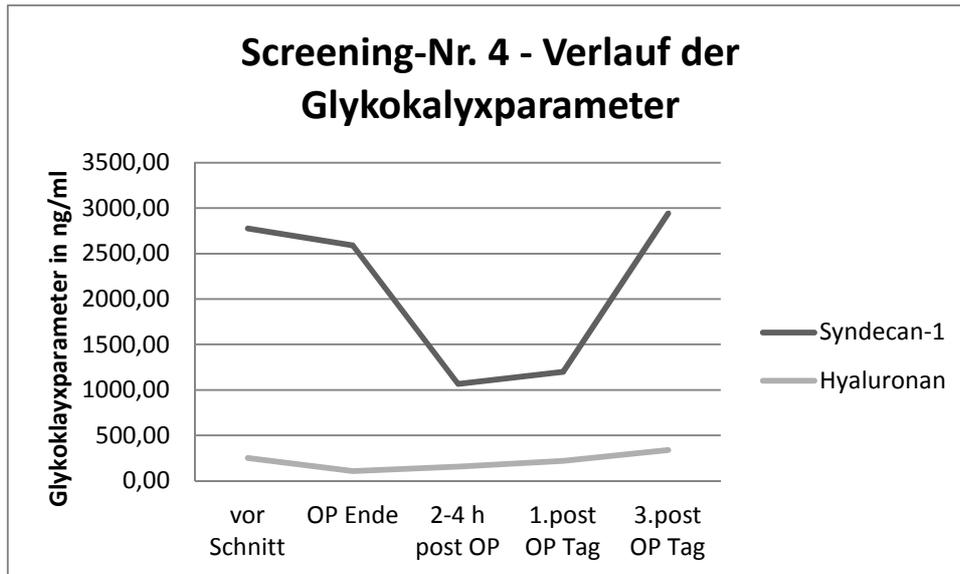


Abbildung 29: Screening-Nr. 4 – Verlauf der Glykokalyxparameter in ng/ml

Interessanterweise finden sich trotz der extrem hohen Syndecan-1-Werte keine Anzeichen eines über die Maßen gesteigerten Flüssigkeitsbedarfes. Lediglich die Kolloidzufuhr am OP Tag war etwas erhöht. Eine EK-Menge von 900 ml erklärt sich durch den Blutverlust von 1800 ml und nicht durch eine geschädigte Gefäßbarriere. In diesem Fall kann also kein direkter Zusammenhang zwischen hohen Glykokalyxwerten und einem gesteigerten Infusionsbedarf gesehen werden. Ob den extremen Syndecan-1-Werten eine tatsächliche Glykokalyxschädigung oder ein labortechnischer Messfehler zu Grunde liegt, kann nicht abschließend beurteilt werden.

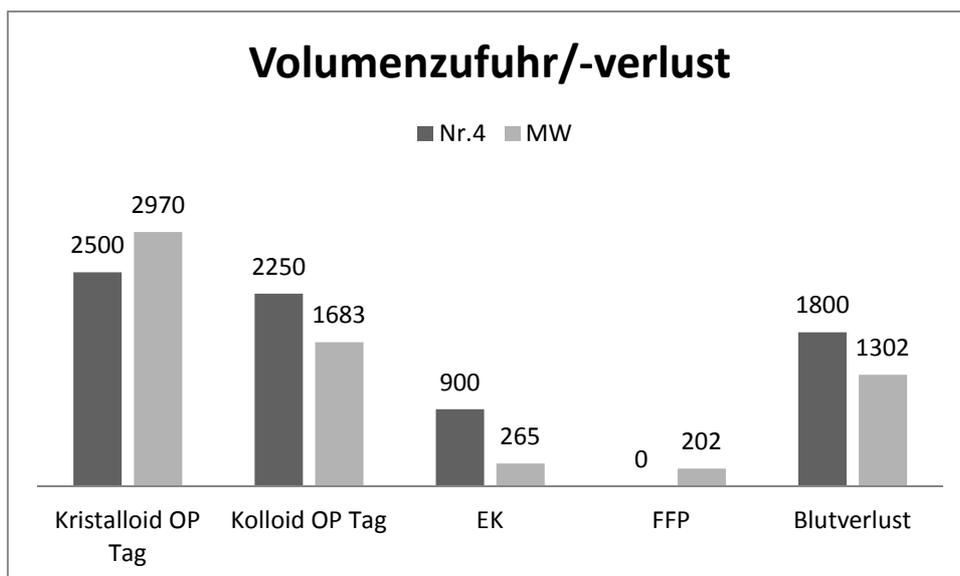


Abbildung 30: Screening-Nr. 4 - Volumenzufuhr/ -verlust in ml

Screening-Nummer 20 (Albumingruppe):

Die Werte des Patienten mit der Screening-Nummer 20 fallen durch eine deutliche Spitze von Syndecan-1 zum Messzeitpunkt 2-4 h post OP auf. Der Ausgangswert liegt noch völlig im Normbereich, während sich in der Probe vom OP Ende bereits ein Anstieg von Syndecan-1 andeutet. Im postoperativen Verlauf normalisieren sich die Werte wieder. Im Gegensatz zu den beiden anderen betrachteten Ausreißern finden sich in diesem Fall auch für Hyaluronan erhöhte Werte, allerdings in geringerem Ausmaß als für Syndecan-1.

Glykokalyxwerte des Patienten Nr. 20:

	vor Schnitt	OP Ende	2-4 h post OP	1.post OP Tag	3.post OP Tag
Syndecan-1	180,85	1296,20	9661,00	318,80	202,05
Hyaluronan	308,66	426,38	651,44	390,45	587,95
MW Syndecan-1	75,67	94,84	98,32	76,61	101,77
MW Hyaluronan	226,01	153,10	204,55	276,34	301,50

Tabelle 29: Screening-Nr. 20 - Glykokalyxparameter in ng/ml

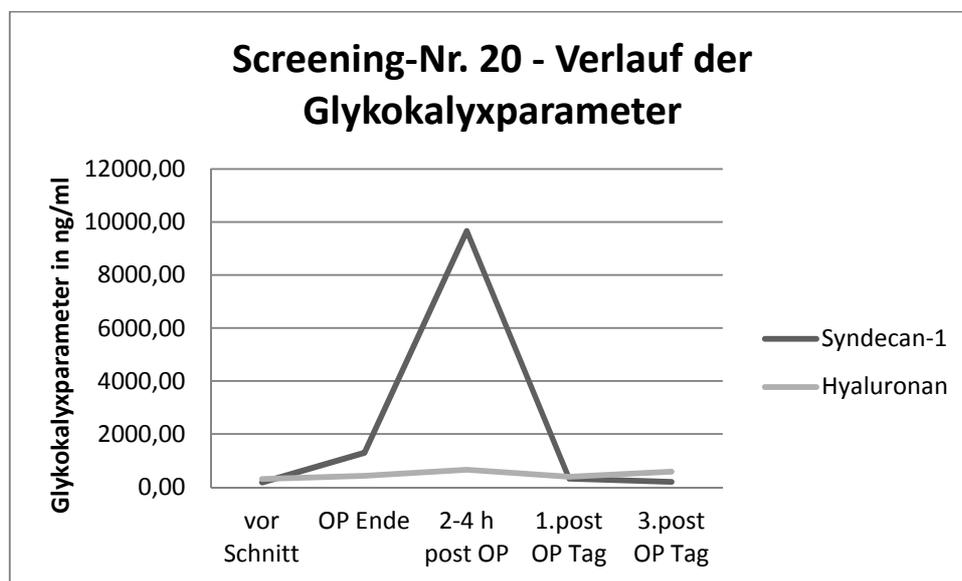


Abbildung 31: Screening-Nr. 20 - Verlauf der Glykokalyxparameter in ng/ml

Betrachtet man die Volumenzufuhr finden sich in allen Kategorien überdurchschnittliche Infusionsmengen. Insbesondere die perioperativ zugeführte Kristalloidmenge ist im Vergleich zum Mittelwert deutlich erhöht. Dass trotz der hohen Volumenmengen noch ein solch starker Anstieg der Glykokalyxparameter zu verzeichnen ist, steht im Widerspruch zu dem bei den anderen Patienten gefundenen intraoperativen Abfall der Werte, der durch eine Verdünnung verursacht

wurde. Durch die großen Flüssigkeitsmengen müsste bei dem Patienten Nummer 20 erst recht mit einem Verdünnungseffekt und konsekutiv mit eher niedrigen Glykoklayxparametern gerechnet werden. Rechnet mal den Verdünnungsfaktor zum Zeitpunkt *OP Ende* ein, erhält man mit 1503,59 ng/ml für Syndecan-1 und 494,60 ng/ml für Hyaluronan noch etwas höhere Werte.

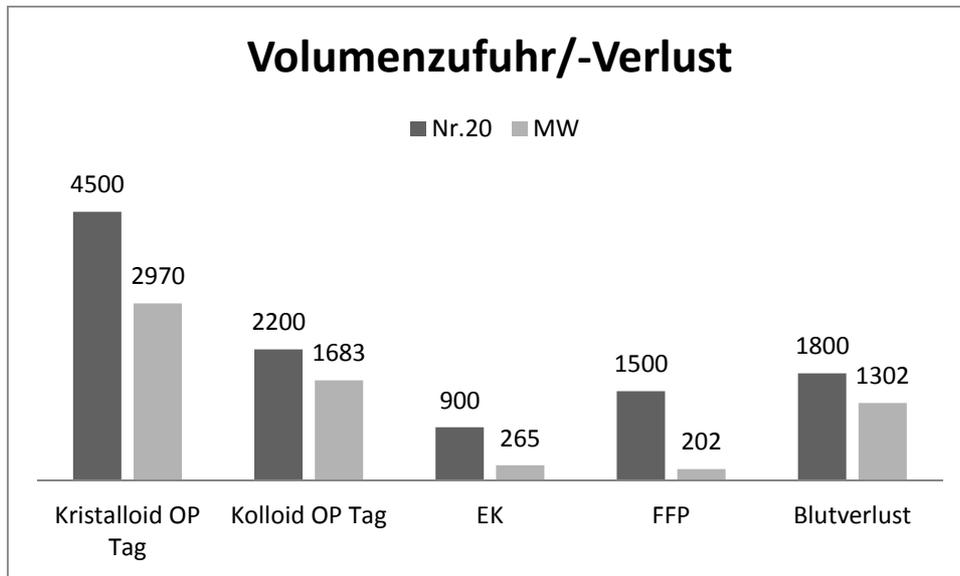


Abbildung 32: Screening-Nr. 20 - Volumenzufuhr/-Verlust in ml

Über die Ursache der starken Erhöhung der Glykoklayxparameter kann keine definitive Aussage getroffen werden. Ein Messfehler liegt bei Betrachtung des Gesamtverlaufs und der Erhöhung der beiden gemessenen Parameter wohl eher nicht vor. Eventuell liegt in diesem Fall eine besondere Vulnerabilität der Glykokalyx oder eine ausgeprägte perioperative Entzündungsreaktion vor.

4.7 Perspektive

Die Haupthypothese dieser Arbeit, nämlich der unterschiedliche Einfluss von Albumin und HES auf die Intaktheit der endothelialen Glykokalyx und der daraus resultierende Volumenbedarf in den beiden Studiengruppen, wird durch die vorhandenen Daten zumindest teilweise bestätigt. Ein Unterschied bezüglich der zugeführten Volumenmengen ist tatsächlich vorhanden. Der signifikant höhere Bedarf an Kolloiden in der HES-Gruppe unterstützt die Annahme, dass die Glykokalyx durch die Gabe von HES ihre Funktion nicht in dem Ausmaß ausüben kann wie nach der Gabe von Albumin und es in der Folge zu einem verstärkten Flüssigkeitsübertritt ins Interstitium und zu einem höheren Flüssigkeitsbedarf kommt. Ein Unterschied zwischen den beiden Gruppen im Ausmaß der freigesetzten Glykokalyxbestandteile zeigt sich insbesondere zum Zeitpunkt *OP Ende* unter Berücksichtigung des Verdünnungsfaktors. Hier kam es zu einem signifikanten Unterschied zwischen den Hyaluronanwerten ($p=0,001$). Syndecan-1 zeigte in beiden Studiengruppen einen

signifikanten Anstieg (Albumingruppe $p=0,01$ und HES-Gruppe $p=0,001$). Somit weisen die vorliegenden Daten auf einen Einfluss der Kolloidwahl auf das Ausmaß der perioperativen Schädigung der endothelialen Glykokalyx hin. Es gibt jedoch noch eine ganze Reihe weiterer – teils bestimmt auch noch unentdeckter - Einflussfaktoren auf die endotheliale Glykokalyx. So wurde zum Beispiel keine Aussage über bereits im Voraus bestehende, pathophysiologisch bedeutende Faktoren wie die Atherosklerose getroffen. Des Weiteren kann ein Einfluss der Narkoseform auf die Intaktheit der endothelialen Glykokalyx nicht ausgeschlossen werden. So gibt es bereits Daten, die auf einen protektiven Effekt von Sevofluran auf die Glykokalyx hinweisen (Chappell et al. 2011; Annecke et al. 2010). Da der Großteil der eingeschlossenen Patienten jedoch eine Narkose mit Propofol erhielt, darf der Einfluss der Narkose in diesem Fall nicht überbewertet werden. Ein weiterer nicht bewerteter Faktor kann in den individuellen Unterschieden zwischen den Operateuren gesehen werden. Diese haben sicherlich großen Einfluss auf die OP-Dauer und den damit einhergehenden Blutverlust und Volumenbedarf.

Um die anfangs gestellten Fragen abschließend beantworten zu können, wäre wohl eine größere Anzahl an untersuchten Patienten, eine maximale Standardisierung der Rahmenbedingungen und, falls möglich, die elektronenmikroskopische Untersuchung der endothelialen Glykokalyx anhand von Gewebeproben nötig. Eine Antwort auf die Frage nach der Sicherheit von HES und dessen Abschneiden im Vergleich zu Albumin, ist insbesondere angesichts der aktuellen Entwicklung von großem wirtschaftlichem, in erster Linie aber wohl medizinischem Interesse.

5. Zusammenfassung

Die endotheliale Glykokalyx ist eine bis zu 1 µm dicke Schicht aus Proteoglykanen, Glykosaminoglykanen und Glykoproteinen auf der lumenwärtigen Seite der Endothelzellen. Eine wichtige Rolle spielt sie unter anderem bei der Aufrechterhaltung der Gefäßbarriere und somit bei der Regulation der Permeabilität des Endothels für die verschiedenen Bestandteile des Blutes. Zu diesen Bestandteilen zählt beispielsweise das physiologische Kolloid Albumin, welches aufgrund seiner Ladungseigenschaften in besonderem Maße zur Interaktion mit der endothelialen Glykokalyx fähig ist und eine nachgewiesene Rolle bei der Aufrechterhaltung der Funktion derselben spielt. In bestimmten Situationen, wie zum Beispiel großen Operationen, kommen neben dem körpereigenen Kolloid Albumin aber auch synthetische Volumenersatzmittel, wie die künstlich hergestellte Hydroxyethylstärke (HES) zum Ausgleich von Volumenverlusten zum Einsatz. Die Verwendung dieser beiden Kolloide im perioperativen und intensivmedizinischen Umfeld ist derzeit Gegenstand zahlreicher Studien und Diskussionen. So kam es im Jahr 2013 aufgrund einer, in mehreren Studien belegten, Nierenschädigung und Verschlechterung des allgemeinen Outcomes zunächst zu einem vollständigen Verbot von HES durch die Europäische Arzneimittelagentur (EMA), im weiteren Verlauf dann zu einer Begrenzung dieses Verbots für den Gebrauch bei schwerkranken, intensivpflichtigen Patienten. Vor diesem aktuellen Hintergrund beschäftigt sich die vorliegende Arbeit als Teil einer größeren randomisierten Studie mit der Fragestellung, ob die Wahl des Kolloides einen Einfluss auf die Schädigung der endothelialen Glykokalyx und damit verbunden auf das Ausmaß der benötigten Flüssigkeitsmenge während und nach der Operation, sowie auf den Bedarf an Blutprodukten und Katecholaminen hat. In vitro und am Tiermodell gibt es bereits Studien, die einen protektiven Effekt von Albumin auf die endotheliale Glykokalyx im Vergleich zu HES nachweisen. Hier konnte durch die Zugabe von Albumin eine weniger starke Schädigung der endothelialen Glykokalyx und eine geringere Transsudatmenge im Vergleich zu HES oder Kristalloiden gezeigt werden. Ziel der vorliegenden Arbeit war es diesen Effekt von Albumin und HES auf die endotheliale Glykokalyx auch in vivo zu untersuchen. Hierfür wurden 47 Patienten, die sich einer Zystektomie unterzogen, in zwei Studiengruppen aufgeteilt, die entweder Albumin und Kristalloide oder HES und Kristalloide als Volumenersatzmittel erhielten. In diesen beiden Studiengruppen wurden die Glykokalyxbestandteile Hyaluronan und Syndecan-1 zu fünf verschiedenen Zeitpunkten intra- und postoperativ im Blut gemessen. Diese Bestandteile werden bei einer Schädigung der endothelialen Glykokalyx vermehrt ins zirkulierende Blut freigesetzt und können mittels ELISA

quantifiziert werden. Die Entnahmen der Blutproben erfolgten zu den Zeitpunkten *Vor Schnitt, OP Ende, 2-4 Stunden post OP, erster postoperativer Tag und dritter postoperativer Tag*.

Anhand der Rohdaten konnte zunächst kein Unterschied zwischen den beiden Studiengruppen hinsichtlich der Glykokalyxschädigung gefunden werden. Erst durch rechnerische Elimination der intraoperativen Verdünnung anhand eines Verdünnungsfaktors, konnte ein signifikanter Unterschied für Hyaluronan zum Zeitpunkt *OP Ende* gezeigt werden (MW Albumingruppe 201,14 ng/ml; MW HES-Gruppe 252,37 ng/ml; $p=0,01$). Bei der Betrachtung des Verlaufs der Absolutwerte für Hyaluronan waren bei den Patienten beider Studiengruppen signifikante Unterschiede zwischen den verschiedenen Messzeitpunkten erkennbar. Diese verhielten sich intraoperativ zunächst fallend und stiegen dann im postoperativen Verlauf auf Werte oberhalb des Ausgangsniveaus an (Mittelwerte für Hyaluronan in ng/ml: Albumingruppe: 226,02; 153,10; 204,56; 276,34; 301,50; HES-Gruppe: 198,81; 162,72; 190,32; 247,21; 279,14). Als Erklärung für den zunächst stattfindenden Abfall der Glykokalyxwerte kann die intraoperative Verdünnung gesehen werden. Im postoperativen Verlauf gleicht sich die Verdünnung aus und die ansteigenden Glykokalyxwerte bestätigen den stattgehabten Schaden der Glykokalyx. Für die Syndecan-1 Werte konnte kein solch eindeutiger Verlauf festgestellt werden. Hier konnten lediglich am dritten postoperativen Tag erhöhte Werte im Vergleich zum Ausgangswert gemessen werden. Zur genaueren Betrachtung des Verdünnungseffektes wurden, wie bereits oben erwähnt, Verdünnungsfaktoren für die beiden Gruppen berechnet. Durch die Multiplikation dieser Faktoren mit den zum Zeitpunkt *OP Ende* gemessenen Glykokalyxparametern, zeigte sich in der Albumingruppe lediglich ein signifikanter Anstieg der Syndecan-1-Werte im Vergleich zum Ausgangswert *Vor Schnitt* (MW Syndecan-1: 79,43 ng/ml \rightarrow 117,98 ng/ml; $p=0,01$), während sich in der HES-Gruppe sowohl Syndecan-1 (MW Syndecan-1: 70,44 ng/ml \rightarrow 117,06 ng/ml; $p=0,001$) als auch Hyaluronan (MW Hyaluronan: 198,41 ng/ml \rightarrow 252,37 ng/ml) signifikant veränderten. Somit bestätigte sich die Annahme der Verdünnung, welche den eigentlich vorhandenen Anstieg der Glykokalyxwerte kaschiert. Dass es intraoperativ zu einer vermehrten Freisetzung von Glykokalyxbestandteilen kommt, lässt sich am ehesten durch den bereits in mehreren Studien belegten, schädigenden Einfluss von Ischämie/Reperfusion sowie von Hypervolämie auf die Glykokalyx erklären. Insbesondere der Zusammenhang zwischen Glykokalyxschädigung und Hypervolämie konnte auch anhand der vorliegenden Daten teilweise bestätigt werden. Hier zeigten sich teils positive Korrelationskoeffizienten für die Gegenüberstellung der Glykokalyxparameter und der zugeführten Flüssigkeitsmenge.

Hinsichtlich der Gesamteinfuhr der infundierten Kristalloid- und Kolloidmenge fand sich kein Unterschied zwischen den beiden Gruppen (MW Albumingruppe: 4653 ml vs. MW HES-Gruppe:

4738 ml; $p=0,79$). In der HES-Gruppe wurde jedoch signifikant mehr Kolloid infundiert als in der Albumingruppe (MW HES-Gruppe: 2262 ml vs. MW Albumingruppe: 1683 ml; $p=0,005$). In letzterer wurde zwar mehr Kristalloid gegeben, setzt man aber für die Kolloide eine höhere Volumenwirksamkeit voraus, war der Volumenbedarf in der HES-Gruppe größer. Dieser erhöhte Bedarf lässt sich am wahrscheinlichsten durch einen stärkeren Übertritt des intravasalen Kolloids ins Interstitium erklären, da der Blutverlust in beiden Studiengruppen vergleichbar war (1302 ml in der Albumingruppe vs. 1179 ml in der HES-Gruppe). Dieses Ergebnis deckt sich mit den bereits geschilderten Erkenntnissen zur besseren Interaktion von Albumin mit der Glykokalyx im Vergleich zu anderen Kolloiden oder Kristalloiden. Hinsichtlich der Transfusionspflichtigkeit und des Katecholaminbedarfs fand sich kein Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Eine suffiziente Kreislaufsituation konnte also in beiden Gruppen erreicht werden, auch wenn in der HES-Gruppe hierfür etwas höhere Kolloidmengen benötigt wurden.

Insgesamt zeigte sich zumindest für bestimmte Werte eine stärkere Schädigung der endothelialen Glykokalyx durch die Volumentherapie mit HES. Unterschiede hinsichtlich des Volumenbedarfs fanden sich zwar nicht für die Gesamtmenge an infundiertem Kristalloid und Kolloid, konnten aber für die Kolloidmenge nachgewiesen werden. Hier waren die Infusionsraten in der HES-Gruppe höher. Um eine abschließende Bewertung der beiden Kolloide hinsichtlich ihres Einflusses auf die endotheliale Glykokalyx vorzunehmen, wäre eine zusätzliche elektronenmikroskopische Betrachtung derselben von Vorteil, da hierdurch eine genauere Aussage zur Interaktion mit den Kolloiden getroffen werden könnte. Außerdem muss darauf hingewiesen werden, dass die untersuchte Patientenzahl zu gering war, um definitive und allgemeingültige Aussagen ableiten zu können. Unter Umständen ist dies nach Abschluss der gesamten Studie, in deren Rahmen diese Arbeit erstellt wurde, besser möglich. Die angestrebte Gesamtpatientenzahl liegt bei 105. Ein weiterer optimierbarer Punkt ist in der Elimination von Störgrößen und Einflussfaktoren zu sehen. Hier könnte beispielsweise ein genaueres Screening auf glykokalyx-beeinflussende Faktoren wie Diabetes mellitus, Atherosklerose oder generalisierte Entzündungsreaktionen und Sepsis erfolgen. Insgesamt ist aber wohl nicht nur die Frage, welches Kolloid das sicherste ist, entscheidend, sondern angesichts der aktuellen Entwicklung auch die Frage, wie groß der Stellenwert der Kolloide gegenüber den Kristalloiden überhaupt noch ist.

6. Abkürzungsverzeichnis

Alb	-	Albumin
ANH	-	Akute Normovolämische Hämodilution
ANP	-	Artriales Natriuretisches Peptid
ASA	-	American Society of Anesthesiologists
AWMF	-	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BGA	-	Blutgasanalyse
CI	-	Cardiac Index
CO	-	Cardiac Output
CRF	-	Case Report Form
CS	-	Chondroitinsulfat
DS	-	Dermatansulfat
EK	-	Erythrozytenkonzentrat
ELISA	-	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
EMA	-	Europäische Arzneimittelagentur
ESL	-	Endothelial Surface Layer
FFP	-	Fresh Frozen Plasma
Glu	-	Glukose
GP	-	Glykokprotein
HA	-	Hyaluronsäure
Hb	-	Hämoglobin
HES	-	Hydroxyethylstärke
HMW	-	High Molecular Weight
HS	-	Heparansulfat
HZV	-	Herzzeitvolumen
ICAM	-	Intercellular Adhesion Molecule
KS	-	Keratansulfat
LDL	-	Low Density Lipoprotein
LMW	-	Low Molecular Weight
MAD	-	Mittlerer Arterieller Druck
MMW	-	Medium Molecular Weight
MS	-	Molare Substitution
MW	-	Mittelwert
p _a CO ₂	-	arterieller CO ₂ -Partialdruck
PECAM	-	Platelet Endothelial Adhesion Molecule
p _a O ₂	-	arterieller O ₂ -Partialdruck

ScvO ₂	-	Zentralvenöse Sauerstoffsättigung
SD	-	Standardabweichung
SgvO ₂	-	Gemischtvenöse Sauerstoffsättigung
SIRS	-	Systemic Inflammatory Response Syndrome
SVV	-	Schlagvolumenvarianz
TNF α	-	Tumornekrosefaktor Alpha
VCAM	-	Vascular Adhesion Molecule
VF	-	Verdünnungsfaktor
ZVD	-	Zentraler Venendruck
ZVK	-	Zentraler Venenkatheter

7. Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Abbildungen:

ABBILDUNG 1: GLYKOKALYX	1
ABBILDUNG 2: BOXPLOTS ZUR VERTEILUNG DER SYNDECAN-1-WERTE; ALBUMINGRUPPE	28
ABBILDUNG 3: BOXPLOTS ZUR VERTEILUNG DER HYALURONANWERTE, ALBUMINGRUPPE.....	30
ABBILDUNG 4: VERLAUF DER HYALURONANWERTE, ALBUMINGRUPPE	32
ABBILDUNG 5: BOXPLOTS ZUR VERTEILUNG DER SYNDECAN-1-WERTE; HES-GRUPPE	34
ABBILDUNG 6: BOXPLOTS ZUR VERTEILUNG DER HYALURONANWERTE; HES-GRUPPE.....	36
ABBILDUNG 7: VERLAUF DER HYALURONANWERTE; HES-GRUPPE	38
ABBILDUNG 8: VERGLEICH DER SYNDECAN-1 ABSOLUTWERTE.....	39
ABBILDUNG 9: VERGLEICH DER HYALURONAN ABSOLUTWERTE	39
ABBILDUNG 10: VERGLEICH DER DELTA-SYNDACAN-1-WERTE	45
ABBILDUNG 11: VERGLEICH DER DELTA-HYALURONAN-WERTE.....	45
ABBILDUNG 12: PUNKTDIAGRAMME: GEGENÜBERSTELLUNG VON SYNDECAN-1 UND HYALURONAN MIT DER ALBUMINMENGE .	51
ABBILDUNG 13: PUNKTDIAGRAMME: GEGENÜBERSTELLUNG VON HYALURONAN MIT HES-MENGE	52
ABBILDUNG 14: PUNKTDIAGRAMM: GEGENÜBERSTELLUNG VON HYALURONAN VOR SCHNITT UND EK/FFP MENGE	56
ABBILDUNG 15: VERGLEICH DER KRISTALLOIDMENGE IN DER ALBUMIN- UND HES-GRUPPE.....	61
ABBILDUNG 16: VERGLEICH DER KOLLOIDMENGE IN DER ALBUMIN- UND HES-GRUPPE	61
ABBILDUNG 17: VERLAUFSKURVEN DER MITTELWERTE FÜR HYALURONAN	67
ABBILDUNG 18: VERLAUFSKURVEN DER MITTELWERTE FÜR SYNDECAN-1	68
ABBILDUNG 19: SCHEMATISCHER AUFBAU DER GLYKOKALYX	68
ABBILDUNG 20: VERGLEICH DER SYNDECAN-1 ABSOLUTWERTE.....	72
ABBILDUNG 21: VERGLEICH DER DELTA-SYDECAN-1-WERTE	73
ABBILDUNG 22: VERGLEICH DER HYALURONAN-ABSOLUTWERTE.....	74
ABBILDUNG 23: VERGLEICH DER DELTA-HYALURONANWERTE.....	74
ABBILDUNG 24: VERDÜNNUNGSANALYSE - SYNDECAN-1 VOR SCHNITT VS. OP ENDE.....	75

ABBILDUNG 25: VERDÜNNUNGSANALYSE - HYALURONAN VOR SCHNITT VS. OP ENDE	76
ABBILDUNG 26: ALTES UND NEUES STARLINGPRINZIP	81
ABBILDUNG 27: SCREENING-NR.1 - VERLAUF DER GLYKOKALYXPARAMETER.....	85
ABBILDUNG 28: SCREENING-NR.1 - VOLUMENZUFUHR/-VERLUST	86
ABBILDUNG 29: SCREENING-NR. 4 – VERLAUF DER GLYKOKALYXPARAMETER	87
ABBILDUNG 30: SCREENING-NR. 4 - VOLUMENZUFUHR/ -VERLUST.....	87
ABBILDUNG 31: SCREENING-NR. 20 - VERLAUF DER GLYKOKALYXPARAMETER	88
ABBILDUNG 32: SCREENING-NR. 20 - VOLUMENZUFUHR/-VERLUST	89

Tabellen:

TABELLE 1: EMPFEHLUNGEN FÜR DIE TRANSFUSION VON ERYTHROZYTEN	15
TABELLE 2: ABLAUFPLAN DER PROBENENTNAHME UND DATENERHEBUNG.....	16
TABELLE 3: DEMOGRAPHISCHE DATEN, ALBUMIN-GRUPPE	20
TABELLE 4: DEMOGRAPHISCHE DATEN, HES-GRUPPE	21
TABELLE 5: EINFUHR, ALBUMIN-GRUPPE	22
TABELLE 6: EINFUHR, HES-GRUPPE.....	23
TABELLE 7: PROZENTUALER ANTEIL DER EK/FFP-GABE IN ALBUMIN- UND HES-GRUPPE.....	24
TABELLE 8: KRISTALLOID- UND KOLLOIDZUFUHR VOR SCHNITT	25
TABELLE 9: SYNDECAN-1 ABSOLUTWERTE, ALBUMIN-GRUPPE.....	27
TABELLE 10: HYALURONAN ABSOLUTWERTE, ALBUMIN-GRUPPE.....	29
TABELLE 11: SIGNIFIKANZNIVEAUS FÜR DEN VERGLEICH DER SYNDECAN-1-WERTE UND HYALURONANWERTE MIT DEM AUSGANGSWERT, ALBUMIN-GRUPPE	31
TABELLE 12: SYNDECAN-1, HES-GRUPPE.....	33
TABELLE 13: HYALURONAN; HES-GRUPPE.....	35
TABELLE 14: SIGNIFIKANZNIVEAUS FÜR DEN VERGLEICH DER SYNDECAN-1-WERTE UND HYALURONANWERTE MIT DEM AUSGANGSWERT; HES-GRUPPE	37
TABELLE 15: DELTA-SYNDECAN-1; ALBUMINGRUPPE;.....	41
TABELLE 16: DELTA-SYNDECAN-1; HES-GRUPPE;.....	42
TABELLE 17: DELTA-HYALURONAN; ALBUMINGRUPPE;.....	43
TABELLE 18: DELTA-HYALURONAN; HES-GRUPPE;.....	44
TABELLE 19: VERDÜNNUNGSFAKTOREN	47
TABELLE 20: VERDÜNNUNGSANALYSE - VERDÜNNUNGSFAKTOR (VF) x SYNDECAN-1 BZW. HYALURONAN AM OP ENDE	48
TABELLE 21: P-WERTE FÜR VERDÜNNUNGSFAKTOR-KORRIGIERTE WERTE	49
TABELLE 22: KORRELATIONSKOEFFIZIENTEN KOLLOIDMENGE UND GLYKOKALYXPARAMETER.....	49
TABELLE 23: KORRELATIONSKOEFFIZIENTEN KOLLOIDMENGE UND DELTA-WERTE GLYKOKALYXPARAMETER	53
TABELLE 24: KORRELATIONSKOEFFIZIENTEN GESAMTEINFUHR UND GLYKOKALYXPARAMETER	53
TABELLE 25: KATECHOLAMINBEDARF UND BLUTVERLUST WÄHREND DER OP	54

TABELLE 26: ALBUMIN UND GLUKOSESPIEGEL.....	57
TABELLE 27: SCREENING-NR.1 - GLYKOKALYXPARAMETER	85
TABELLE 28: SCREENING-NR. 4 - GLYKOKALYXPARAMETER	86
TABELLE 29: SCREENING-NR. 20 - GLYKOKALYXPARAMETER	88

8. Literaturverzeichnis

- Adams, Hans-Anton (2001): Volumenersatztherapie. 57 Tabellen. 1. Aufl. Hg. v. Joachim Boldt. Stuttgart,, New York: Thieme.
- Adamson, R. H. (1990): Permeability of frog mesenteric capillaries after partial pronase digestion of the endothelial glycocalyx. In: *J. Physiol. (Lond.)* 428, S. 1–13.
- Adamson, R. H.; Lenz, J. F.; Zhang, X.; Adamson, G. N.; Weinbaum, S.; Curry, F. E. (2004): Oncotic pressures opposing filtration across non-fenestrated rat microvessels. In: *J. Physiol. (Lond.)* 557 (Pt 3), S. 889–907.
- Annecke, T.; Chappell, D.; Chen, C.; Jacob, M.; Welsch, U.; Sommerhoff, C. P. et al. (2010): Sevoflurane preserves the endothelial glycocalyx against ischaemia-reperfusion injury. In: *Br J Anaesth* 104 (4), S. 414–421.
- Annecke, T.; Fischer, J.; Hartmann, H.; Tschoep, J.; Rehm, M.; Conzen, P. et al. (2011): Shedding of the coronary endothelial glycocalyx: effects of hypoxia/reoxygenation vs ischaemia/reperfusion. In: *Br J Anaesth* 107 (5), S. 679–686.
- Becker, Bernhard F.; Chappell, Daniel; Jacob, Matthias (2010): Endothelial glycocalyx and coronary vascular permeability: the fringe benefit. In: *Basis Res Cardiol* (105), S. 687–701.
- Benedict, C. R.; Pakala, R.; Willerson, J. T. (1994): Endothelial-dependent procoagulant and anticoagulant mechanisms. Recent advances in understanding. In: *Tex Heart Inst J* 21 (1), S. 86–90.
- Berg, Bernhard M. van den; Nieuwdorp, Max; Stroes, Erik S. G.; Vink, Hans (2006): Glycocalyx and endothelial (dys) function: from mice to men. In: *Pharmacological Reports* (58), S. 75–80.
- Bernardi, Mauro; Caraceni, Paolo; Navickis, Roberta J.; Wilkes, Mahlon M. (2012): Albumin infusion in patients undergoing large-volume paracentesis: a meta-analysis of randomized trials. In: *Hepatology* 55 (4), S. 1172–1181.
- Bruegger, Dirk; Jacob, Matthias; Rehm, Markus; Loetsch, Michael; Welsch, Ulrich; Conzen, Peter; Becker, Bernhard Friedrich (2005): Atrial natriuretic peptide induces shedding of endothelial glycocalyx in coronary vascular bed of guinea pig hearts. In: *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 289 (5), S. H1993-9.
- Bruegger, Dirk; Rehm, Markus; Abicht, Jan; Paul, Joern Oliver; Stoeckelhuber, Mechthild; Pfirrmann, Markus et al. (2009): Shedding of the endothelial glycocalyx during cardiac surgery: on-pump versus off-pump coronary artery bypass graft surgery. In: *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 138 (6), S. 1445–1447.
- Brunkhorst, Frank M.; Engel, Christoph; Bloos, Frank; Meier-Hellmann, Andreas; Ragaller, Max; Weiler, Norbert et al. (2008): Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. In: *N. Engl. J. Med.* 358 (2), S. 125–139.
- Bunn, Frances; Trivedi, Daksha; Ashraf, Syed (2011): Colloid solutions for fluid resuscitation. In: *Cochrane Database Syst Rev* (3), S. CD001319.
- Carey, D. J. (1997): Syndecans: multifunctional cell-surface co-receptors. In: *Biochem. J.* 327 (Pt 1), S. 1–16.
- Chappell, Daniel; Brettner, Florian; Doerfler, Nina; Jacob, Matthias; Rehm, Markus; Bruegger, Dirk et al. (2014): Protection of glycocalyx decreases platelet adhesion after ischaemia/reperfusion: an animal study. In: *European journal of anaesthesiology* 31 (9), S. 474–481.
- Chappell, Daniel; Bruegger, Dirk; Potzel, Julia; Jacob, Matthias; Brettner, Florian; Vogeser, Michael et al. (2014): Hypervolemia increases release of atrial natriuretic peptide and shedding of the endothelial glycocalyx. In: *Critical care (London, England)* 18 (5), S. 538.
- Chappell, Daniel; Dörfler, Nina; Jacob, Matthias; Rehm, Markus; Welsch, Ulrich; Conzen, Peter; Becker, Bernhard F. (2010): Glycocalyx protection reduces leukocyte adhesion after ischemia/reperfusion. In: *Shock* (34), S. 133–139.

- Chappell, Daniel; Heindl, Bernhard; Jacob, Matthias; Annecke, Thorsten; Chen, Congcong; Rehm, Markus et al. (2011): Sevoflurane reduces leukocyte and platelet adhesion after ischemia-reperfusion by protecting the endothelial glycocalyx. In: *Anesthesiology* 115 (3), S. 483–491.
- Chappell, Daniel; Hofmann-Kiefer, Klaus; Jacob, Matthias; Rehm, Markus; Briegel, Josef; Welsch, Ulrich et al. (2009): TNF-alpha induced shedding of the endothelial glycocalyx is prevented by hydrocortisone and antithrombin. In: *Basic Res. Cardiol.* 104 (1), S. 78–89.
- Chappell, Daniel; Jacob, Matthias; Hofmann-Kiefer, Klaus; Bruegger, Dirk; Rehm, Markus; Conzen, Peter et al. (2007): Hydrocortisone Preserves the Vascular Barrier by Protecting the Endothelial Glycocalyx. In: *Anesthesiology* (107), S. 776–784.
- Chappell, Daniel; Jacob, Matthias; Hofmann-Kiefer, Klaus; Rehm, Markus; Welsch, Ulrich; Conzen, Peter; Becker, Bernhard F. (2009): Antithrombin reduces shedding of the endothelial glycocalyx following ischaemia/reperfusion. In: *Cardiovascular Research* (83), S. 388–396.
- Chappell, Daniel; Jacob, Matthias; Paul, Oliver; Rehm, Markus; Welsch, Ulrich; Stoeckelhuber, Mechthild et al. (2009): The Glycocalyx of the Human Umbilical Vein Endothelial Cell. An Impressive Structure Ex Vivo but Not in Culture. In: *Circ Res* (104), S. 1313–1317.
- Chappell, Daniel; Westphal, Martin; Jacob, Matthias (2009): The impact of the glycocalyx on microcirculatory oxygen distribution in critical illness. In: *Curr Opin Anaesthesiol* 22 (2), S. 155–162.
- Cochrane Injuries Group Albumin Reviewers (1998): Human albumin administration in critically ill patients: systematic review of randomised controlled trials. In: *BMJ* 317 (7153), S. 235–240.
- COHN, E. J.; STRONG, L. E. (1946): Preparation and properties of serum and plasma proteins; a system for the separation into fractions of the protein and lipoprotein components of biological tissues and fluids. In: *J. Am. Chem. Soc.* 68, S. 459–475.
- Constantinescu, A.; Spaan, J. A. E.; Arkenbout, E. K.; Vink, H.; Vanteeffelen, J. W. G. E. (2011): Degradation of the endothelial glycocalyx is associated with chylomicron leakage in mouse cremaster muscle microcirculation. In: *Thromb. Haemost.* 105 (5), S. 790–801.
- Constantinescu, Alina A.; Vink, Hans; Spaan, Jos A. E. (2001): Elevated capillary tube hematocrit reflects degradation of endothelial cell glycocalyx by oxidized LDL. In: *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* (280), S. 1051–1057.
- Constantinescu, Alina A.; Vink, Hans; Spaan, Jos A. E. (2003): Endothelial cell glycocalyx modulates immobilization of leukocytes at the endothelial surface. In: *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 23 (9), S. 1541–1547.
- Cruz-Chu, Eduardo R.; Malafeev, Alexander; Pajarskas, Tautrimas; Pivkin, Igor V.; Koumoutsakos, Petros (2014): Structure and response to flow of the glycocalyx layer. In: *Biophysical journal* 106 (1), S. 232–243.
- Curry, F.E.; Michel, C.C. (1980). A Fiber Matrix Model of Capillary Permeability. In: *Microvascular Research* (20), S. 96–99.
- Desjardins, Claude; Duling, Brian R. (1990): Heparinase treatment suggests a role for the endothelial cell glycocalyx in regulation of capillary hematocrit. In: *Am J Physiol/Heart Circ Physiol* (258), S. 647–654.
- Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin e.V. (DGAI): Intravasale Volumentherapie beim Erwachsenen. Online verfügbar unter <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/001-020.html>, zuletzt geprüft am 13.01.2015.
- Devaraj, Sridevi; Yun, Jung-Mi; Adamson, Grete; Galvez, Jose; Jialal, Ishwarlal (2009): C-reactive protein impairs the endothelial glycocalyx resulting in endothelial dysfunction. In: *Cardiovasc. Res.* 84 (3), S. 479–484.
- Dickenmann, Michael; Oettl, Tobias; Mihatsch, Michael J. (2008): Osmotic nephrosis: acute kidney injury with accumulation of proximal tubular lysosomes due to administration of exogenous solutes. In: *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 51 (3), S. 491–503.

- Dubniks, Maris; Persson, Johan; Grände, Per-Olof (2009): Comparison of the plasma volume-expanding effects of 6% dextran 70, 5% albumin, and 6% HES 130/0.4 after hemorrhage in the guinea pig. In: *J Trauma* 67 (6), S. 1200–1204.
- EMA-European Medicines Agency (2013): PRAC confirms that hydroxyethyl-starch solutions (HES) should no longer be used in patients with sepsis or burn injuries or in critically ill patients. Online verfügbar unter http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2013/10/news_detail_001917.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1, zuletzt geprüft am 25.02.2014.
- Erickson, Michael; Stern, Robert (2012): Chain gangs: new aspects of hyaluronan metabolism. In: *Biochem Res Int* 2012, S. 89394.
- Ertmer, Christian; Rehberg, Sebastian; van Aken, Hugo; Westphal, Martin (2009): Relevance of non-albumin colloids in intensive care medicine. In: *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 23 (2), S. 193–212.
- European Medicines Agency (2013): PRAC confirms that hydroxyethyl-starch solutions (HES) should no longer be used in patients with sepsis or burn injuries or in critically ill patients. Online verfügbar unter http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2013/10/WC500151964.pdf, zuletzt aktualisiert am 11.10.2013, zuletzt geprüft am 08.01.2015.
- Fahraeus, Robin; Lindqvist, Torsten (1931): The viscosity of the blood in narrow capillary tubes. In: *Am J Physiol/Heart Circ Physiol* (96), S. 562–568.
- Fahrmeir, Ludwig; Küstler, Rita; Pigeot, Iris; Tutz, Gerhard (2007): Statistik. Der Weg zur Datenanalyse. Berlin/Heidelberg: Springer.
- Finfer, Simon; Bellomo, Rinaldo; Boyce, Neil; French, Julie; Myburgh, John; Norton, Robyn (2004): A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. In: *N. Engl. J. Med.* 350 (22), S. 2247–2256.
- Florian, Jeffrey A.; Kosky, Jason R.; Ainslie, Kristy; Pang, Zhengyu; Dull, Randal O.; Tarbell, John M. (2003): Heparan Sulfate Proteoglycan Is a Mechanosensor on Endothelial Cells. In: *Circ Res* (93), S. 136–142.
- Gao, Lujia; Lipowsky, Herbert H. (2010): Composition of the Endothelial Glycocalyx and its Relation to its Thickness and Diffusion of Small Solutes. In: *Microvascular Research* (80), S. 394–401.
- Gouverneur, Mirella; Spaan, Jos A. E.; Pannekoek, Hans; Fontijn, Ruud D.; Vink, Hans (2006): Fluid shear stress stimulates incorporation of hyaluronan into endothelial cell glycocalyx. In: *Am J Physiol/Heart Circ Physiol* (290), S. 458–462.
- Hartog, Christiane S.; Kohl, Matthias; Reinhart, Konrad (2011): A systematic review of third-generation hydroxyethyl starch (HES 130/0.4) in resuscitation: safety not adequately addressed. In: *Anesth. Analg.* 112 (3), S. 635–645.
- Hecker, M.; Mülsch, A.; Bassenge, E.; Busse, R. (1993): Vasoconstriction and increased flow: two principal mechanisms of shear stress-dependent endothelial autacoid release. In: *Am. J. Physiol.* 265 (3 Pt 2), S. H828–33.
- Henry, Charmaine B. S.; Duling, Brian R. (1999): Permeation of the luminal capillary glycocalyx is determined by hyaluronan. In: *Am J Physiol* (277), S. 508–514.
- Henry, Charmaine B. S.; Duling, Brian R. (2000): TNF-alpha increases entry of macromolecules into luminal endothelial cell glycocalyx. In: *Am J Physiol/Heart Circ Physiol* (279), S. 2815–2823.
- Hofmann-Kiefer, Klaus F.; Knabl, J.; Martinoff, N.; Schiessl, B.; Conzen, P.; Rehm, M. et al. (2013): Increased serum concentrations of circulating glycocalyx components in HELLP syndrome compared to healthy pregnancy: an observational study. In: *Reprod Sci* 20 (3), S. 318–325.
- Hoppe, J.-D; Scriba, P.C; Klüter, H.: Querschnitts-Leitlinien (BÄK) zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten.
- Hüter, Lars; Simon, Tim-Philipp; Weinmann, Lenard; Schuerholz, Tobias; Reinhart, Konrad; Wolf, Gunter et al. (2009): Hydroxyethylstarch impairs renal function and induces interstitial proliferation, macrophage infiltration and tubular damage in an isolated renal perfusion model. In: *Crit Care* 13 (1), S. R23.

- Huxley, V. H.; Williams, D. A. (2000): Role of a glycocalyx on coronary arteriole permeability to proteins: evidence from enzyme treatments. In: *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 278 (4), S. H1177-85.
- Jacob, Matthias; Bruegger, Dirk; Rehm, Markus; Stoeckelhuber, Mechthild; Welsch, Ulrich; Conzen, Peter; Becker, Bernhard F. (2007): The endothelial glycocalyx affords compatibility of Starling's principle and high cardiac interstitial albumin levels. In: *Cardiovasc. Res.* 73 (3), S. 575–586.
- Jacob, Matthias; Bruegger, Dirk; Rehm, Markus; Welsch, Ulrich; Conzen, Peter; Becker, Bernhard F. (2006): Contrasting effects of colloid and crystalloid resuscitation fluids on cardiac vascular permeability. In: *Anesthesiology* 104 (6), S. 1223–1231.
- Jacob, Matthias; Chappell, Daniel; Hofmann-Kiefer, Klaus; Helfen, Tobias; Schuelke, Anna; Jacob, Barbara et al. (2012): The intravascular volume effect of Ringer's lactate is below 20%: a prospective study in humans. In: *Crit Care* 16 (3), S. R86.
- Jacob, Matthias; Nohé, Boris (Hg.) (2012): Rationale Flüssigkeits- und Volumentherapie in Anästhesie und Intensivmedizin. Köln: Deutscher Ärzte-Verlag.
- Jacob, Matthias; Paul, Oliver; Mehringer, Laurenz; Chappell, Daniel; Rehm, Markus; Welsch, Ulrich et al. (2009): Albumin Augmentation Improves Condition of Guinea Pig Hearts After 4 hr of Cold Ischemia. In: *Transplantation* 87 (7), S. 956–965.
- Jiang, Libing; Jiang, Shouyin; Zhang, Mao; Zheng, Zhongjun; Ma, Yuefeng (2014): Albumin versus Other Fluids for Fluid Resuscitation in Patients with Sepsis: A Meta-Analysis. In: *PloS one* 9 (12), S. e114666.
- Johansson, Pär I.; Bergström, Anita; Aachmann-Andersen, Niels J.; Meyer, Martin A S; Ostrowski, Sisse R.; Nordborg, Nikolai B.; Olsen, Niels V. (2014): Effect of acute hypobaric hypoxia on the endothelial glycocalyx and digital reactive hyperemia in humans. In: *Frontiers in physiology* 5, S. 459.
- Jonge, E. de; Levi, M. (2001): Effects of different plasma substitutes on blood coagulation: a comparative review. In: *Crit. Care Med.* 29 (6), S. 1261–1267.
- Klinke, Rainer; Silbernagl, Stefan (2010): Physiologie. 6. Aufl. Stuttgart: G. Thieme.
- Kozar, Rosemary A.; Peng, Zhanglong; Zhang, Rongzhen; Holcomb, John B.; Pati, Shibani; Park, Pyong et al. (2011): Plasma restoration of endothelial glycocalyx in a rodent model of hemorrhagic shock. In: *Anesth. Analg.* 112 (6), S. 1289–1295.
- Kozek-Langenecker, Sibylle (2009, c 2009): Kolloidale Volumentherapie. 1. Aufl. Bremen, London, Boston, Mass: UNI-MED-Verl.
- Kozek-Langenecker, Sibylle A. (2005): Effects of hydroxyethyl starch solutions on hemostasis. In: *Anesthesiology* 103 (3), S. 654–660.
- Kretz, Franz-Josef; Schäffer, Jürgen (2008): Anästhesie, Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie. 5. Aufl. Berlin: Springer.
- Kuchan, Matthew J.; Jo, Hanjoong; Frangos, John A. (1994): Role of G proteins in shear stress-mediated nitric oxide production by endothelial cells. In: *Am J Physiol* (267), S. 753–758.
- Kumagai, Robert; Lu, Xiao; Kassab, Ghassan S. (2009): Role of glycocalyx in flow-induced production of nitric oxide and reactive oxygen species. In: *Free Radical Biology & Medicine* (47), S. 600–607.
- Lennon, Frances E.; Singleton, Patrick A. (2011): Hyaluronan regulation of vascular integrity. In: *Am J Cardiovasc Dis* (1), S. 200–213.
- Levick, J. Rodney; Michel, C. Charles (2010): Microvascular fluid exchange and the revised Starling principle. In: *Cardiovasc. Res.* 87 (2), S. 198–210.
- Lüllmann-Rauch, Renate (2006): Taschenlehrbuch Histologie. 10 Tabellen. 2. Aufl. Stuttgart [u.a.]: Thieme.
- Maxwell, Mhairi J.; Westein, Erik; Nesbitt, Warwick S.; Giuliano, Simon; Dopheide, Sacha M.; Jackson, Shaun P. (2007): Identification of a 2-stage platelet aggregation process mediating shear-dependent thrombus formation. In: *Blood* 109 (2), S. 566–576.
- Michel, C. C.; Curry, F. E. (1999): Microvascular permeability. In: *Physiol. Rev.* 79 (3), S. 703–761.

- Mochizuki, Seiichi; Vink, Hans; Hiramatsu, Osamu; Kajita, Tatsuya; Fumiyuki, Shigeto; Spaan, Jos A. E.; Kajiya, Fumihiko (2003): Role of hyaluronic acid glycosaminoglycans in shear-induced endothelium-derived nitric oxide release. In: *Am J Physiol/Heart Circ Physiol* (285), S. 722–726.
- Müller, R. B.; Haase, N.; Lange, T.; Wetterslev, J.; Perner, A. (2014): Acute kidney injury with hydroxyethyl starch 130/0.42 in severe sepsis. In: *Acta anaesthesiologica Scandinavica*.
- Multivor, A. W.; Lipowsky, H. H. (2002): Role of glycocalyx in leukocyte-endothelial cell adhesion. In: *Am J Physiol/Heart Circ Physiol* (283), S. 1282–1291.
- Nagy, Nadine; Freudenberger, Till; Melchior-Becker, Ariane; Röck, Katharina; Ter Braak, Michael; Jastrow, Holger et al. (2010): Inhibition of hyaluronan synthesis accelerates murine atherosclerosis: novel insights into the role of hyaluronan synthesis. In: *Circulation* 122 (22), S. 2313–2322.
- Navickis, Roberta J.; Haynes, Gary R.; Wilkes, Mahlon M. (2012): Effect of hydroxyethyl starch on bleeding after cardiopulmonary bypass: a meta-analysis of randomized trials. In: *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 144 (1), S. 223–230.
- Nelson, Axel; Berkestedt, Ingrid; Schmidtchen, Artur; Ljunggren, Lennart; Bodelsson, Mikael (2008): Increased levels of glycosaminoglycans during septic shock: relation to mortality and the antibacterial actions of plasma. In: *Shock* 30 (6), S. 623–627.
- Nieuwdorp, M.; Meuwese, M. C.; Mooij, H. L.; van Lieshout, M. H. P.; Hayden, A.; Levi, M. et al. (2009): Tumor necrosis factor-alpha inhibition protects against endotoxin-induced endothelial glycocalyx perturbation. In: *Atherosclerosis* 202 (1), S. 296–303.
- Nieuwdorp, Max; Meuwese, Marijn C.; Vink, Hans; Hoekstra, Joost B. L.; Kastelein, John J. P.; Stroes, Erik S. G. (2005): The endothelial glycocalyx: a potential barrier between health and vascular disease. In: *Curr. Opin. Lipidol.* 16 (5), S. 507–511.
- Nieuwdorp, Max; van Haften, Timon W.; Gouverneur, Mirella C. L. G.; Mooij, Hans L.; van Lieshout, Miriam H. P.; Levi, Marcel et al. (2006): Loss of endothelial glycocalyx during acute hyperglycemia coincides with endothelial dysfunction and coagulation activation in vivo. In: *Diabetes* 55 (2), S. 480–486.
- Osterloh, Kurt; Ewert, Uwe; Pries, Axel R. (2002): Interaction of albumin with the endothelial cell surface. In: *Am J Physiol/Heart Circ Physiol* (283), S. 398–405.
- Pahakis, Manolis Y.; Kosky, Jason R.; Dull, Randal O.; Tarbell, John M. (2007): The role of endothelial glycocalyx components in mechanotransduction of fluid shear stress. In: *Biochemical and Biophysical Research Communications* (355), S. 228–233.
- Perner, Anders; Haase, Nicolai; Guttormsen, Anne B.; Tenhunen, Jyrki; Klemenzson, Gudmundur; Åneman, Anders et al. (2012): Hydroxyethyl starch 130/0.42 versus Ringer's acetate in severe sepsis. In: *N. Engl. J. Med.* 367 (2), S. 124–134.
- Platts, Steven H.; Linden, Joel; Duling, Brian R. (2003): Rapid modification of the glycocalyx caused by ischemia-reperfusion is inhibited by adenosine A2A receptor activation. In: *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 284 (6), S. H2360-7.
- Potter, Daniel R.; Jiang, John; Damiano, Edward R. (2009): The recovery time course of the endothelial cell glycocalyx in vivo and its implications in vitro. In: *Circ. Res.* 104 (11), S. 1318–1325.
- Prehm, Peter (1984): Hyaluronate is synthesized at plasma membranes. In: *Biochem J* (220), S. 597–600.
- Pries, A. R.; Secomb, T. W.; Gaethgens, P. (2000): The endothelial surface layer. In: *Pflügers Arch - Eur J Physiol* (440), S. 653–666.
- Rassow, Joachim (2008): Biochemie. 50 Tabellen. 2. Aufl. Stuttgart: Thieme.
- Rehm, M.; Haller, M.; Brechtelsbauer, H.; Akbulut, C.; Finsterer, U. (1998): Extra protein loss not caused by surgical bleeding in patients with ovarian cancer. In: *Acta Anaesthesiol Scand* 42 (1), S. 39–46.
- Rehm, M.; Haller, M.; Orth, V.; Kreimeier, U.; Jacob, M.; Dressel, H. et al. (2001): Changes in blood volume and hematocrit during acute preoperative volume loading with 5% albumin or 6% hetastarch solutions in patients before radical hysterectomy. In: *Anesthesiology* 95 (4), S. 849–856.

- Rehm, M.; Orth, V. H.; Kreimeier, U.; Thiel, M.; Mayer, S.; Brechtelsbauer, H.; Finsterer, U. (2001): Veränderungen des Blutvolumens während akuter normovolämer Hämodilution mit 5% Albumin oder 6% Hydroxyäthylstärke und intraoperativer Retransfusion. In: *Anaesthestist* 50 (8), S. 569–579.
- Rehm, Markus; Bruegger, Dirk; Christ, Frank; Conzen, Peter; Thiel, Manfred; Jacob, Matthias et al. (2007): Shedding of the endothelial glycocalyx in patients undergoing major vascular surgery with global and regional ischemia. In: *Circulation* 116 (17), S. 1896–1906.
- Rehm, Markus; Zahler, Stefan; Lötsch, Michael; Welsch, Ulrich; Conzen, Peter; Jacob, Matthias; Becker, Bernhard Friedrich (2004): Endothelial glycocalyx as an additional barrier determining extravasation of 6% hydroxyethyl starch or 5% albumin solutions in the coronary vascular bed. In: *Anesthesiology* 100 (5), S. 1211–1223.
- Rehm et al. in: Rossaint, Rolf (Hg.) (2011): Die Anästhesiologie. Allgemeine und spezielle Anästhesiologie, Schmerztherapie und Intensivmedizin. 3. Aufl. Berlin: Springer.
- Reitsma, S.; Oude Egbrink, M. G. A.; Heijnen, V. V. T.; Megens, R. T. A.; Engels, W.; Vink, H. et al. (2011): Endothelial glycocalyx thickness and platelet-vessel wall interactions during atherogenesis. In: *Thromb. Haemost.* 106 (5), S. 939–946.
- Reitsma, Sietze; Slaaf, Dick W.; Vink, Hans; Zandvoort, Marc A. M. J. van; Egbrink, Mirjam G. A. oude (2007): The endothelial glycocalyx: composition, functions, and visualization. In: *Pflugers Arch - Eur J Physiol* (454), S. 345–359.
- Rosenberg, Robert D.; Shworak, Nicholas W.; Liu, Jian; Schwartz, John J.; Zhang, Lijuan (1997): Heparan Sulfate Proteoglycans of the Cardiovascular System. Specific Structures Emerge But How Is Synthesis Regulated? In: *J Clin Invest* (9), S. 2062–2070.
- Rote Liste 2012. Arzneimittelverzeichnis für Deutschland (einschliesslich EU-Zulassungen und bestimmter Medizinprodukte) (2012). 52. Aufl. Frankfurt/Main: Rote Liste Service.
- Rubio-Gayosso, Ivan; Platts, Steven H.; Duling, Brian R. (2006): Reactive oxygen species mediate modification of glycocalyx during ischemia-reperfusion injury. In: *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 290 (6), S. H2247-56.
- Sabri, S.; Soler, M.; Foa, C.; Pierres, A.; Benoliel, A.; Bongrand, P. (2000): Glycocalyx modulation is a physiological means of regulating cell adhesion. In: *J. Cell. Sci.* 113 (Pt 9), S. 1589–1600.
- Schmidt, Robert F.; Thews, Gerhard; Lang, Florian (2000): Physiologie des Menschen. Mit 96 Tabellen. 28. Aufl. Berlin [u.a.]: Springer.
- Silvestro, L.; Ruikun, C.; Sommer, F.; Duc, T. M.; Biancone, L.; Montrucchio, G.; Camussi, G. (1994): Platelet-activating factor-induced endothelial cell expression of adhesion molecules and modulation of surface glycocalyx, evaluated by electron spectroscopy chemical analysis. In: *Semin. Thromb. Hemost.* 20 (2), S. 214–222.
- Singh, A.; Fridén, V.; Dasgupta, I.; Foster, R. R.; Welsh, G. I.; Tooke, J. E. et al. (2011): High glucose causes dysfunction of the human glomerular endothelial glycocalyx. In: *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 300 (1), S. F40-8.
- Solomonson, Larry P.; Flam, Brenda R.; Pendleton, Laura C.; Goodwin, Bonnie L.; Eichler, Duane C. (2003): The caveolar nitric oxide synthase/arginine regeneration system for NO production in endothelial cells. In: *J. Exp. Biol.* 206 (Pt 12), S. 2083–2087.
- Starling, E. H. (1896): On the Absorption of Fluids from the Connective Tissue Spaces. In: *J. Physiol. (Lond.)* 19 (4), S. 312–326.
- Steppan, Jochen; Hofer, Stefan; Funke, Benjamin; Brenner, Thorsten; Henrich, Michael; Martin, Eike et al. (2011): Sepsis and major abdominal surgery lead to flaking of the endothelial glycocalyx. In: *J. Surg. Res.* 165 (1), S. 136–141.
- Strunden, Mike S.; Heckel, Kai; Goetz, Alwin E.; Reuter, Daniel A. (2011): Perioperative fluid and volume management: physiological basis, tools and strategies. In: *Ann Intensive Care* 1 (1), S. 2.

- Tarbell, J. M.; Pahakis, M. Y. (2006): Mechanotransduction and the glycocalyx. In: *Journal of Internal Medicine* (259), S. 339–350.
- Tkachenko, Eugene; Rhodes, John M.; Simons, Michael (2005): Syndecans: New Kids on the Signaling Block. In: *Circulation Research* (96), S. 488–500.
- Torvard, Laurent C.; Fraser, Robert E. (1992): Hyaluronan. In: *FASEB J* (6), S. 2397–2404.
- Turnbull, J.; Powell, A.; Guimond, S. (2001): Heparan sulfate: decoding a dynamic multifunctional cell regulator. In: *Trends Cell Biol.* 11 (2), S. 75–82.
- van den Berg, Bernard M.; Spaan, Jos A. E.; Rolf, Titia M.; Vink, Hans (2006): Atherogenic region and diet diminish glycocalyx dimension and increase intima-to-media ratios at murine carotid artery bifurcation. In: *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 290 (2), S. H915-20.
- Vincent, Jean-Louis (2009): Relevance of albumin in modern critical care medicine. In: *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 23 (2), S. 183–191.
- Vincent, J-L; Wilkes, M. M.; Navickis, R. J. (2003): Safety of human albumin--serious adverse events reported worldwide in 1998-2000. In: *Br J Anaesth* 91 (5), S. 625–630.
- Vink, Hans; Constantinescu, Alina A.; Spaan, Jos A. E. (2000): Oxidized Lipoproteins Degrade the Endothelial Surface Layer: Implications for Platelet-Endothelial Cell Adhesion. In: *Circulation Research* (101), S. 1500–1502.
- Vink, Hans; Duling, Brian D. (2000): Capillary endothelial surface layer selectively reduces plasma solute distribution volume. In: *Am J Physiol/Heart Circ Physiol* (278), S. 285–289.
- Vink, Hans; Duling, Brian R. (1996): Identification of Distinct Luminal Domains for Macromolecules, Erythrocytes, and Leukocytes Within Mammalian Capillaries. In: *Circ Res* (79), S. 581–589.
- Weinbaum, Sheldon; Tarbell, John M.; Damiano, Edward R. (2007): The Structure and Function of the Endothelial Glycocalyx Layer. In: *Annu Rev Biomed Eng* (9), S. 121–167.
- Weinbaum, Sheldon; Zhang, Xiaobing; Han, Yuefeng; Vink, Hans; Cowin, Stephen C. (2003): Mechanotransduction and flow across the endothelial glycocalyx. In: *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 100 (13), S. 7988–7995.
- Westphal, Martin; James, Michael F. M.; Kozek-Langenecker, Sibylle; Stocker, Reto; Guidet, Bertrand; van Aken, Hugo (2009): Hydroxyethyl starches: different products--different effects. In: *Anesthesiology* 111 (1), S. 187–202.
- Wilkes, M. M.; Navickis, R. J. (2001): Patient survival after human albumin administration. A meta-analysis of randomized, controlled trials. In: *Ann. Intern. Med.* 135 (3), S. 149–164.
- Xu, Jing-Yuan; Chen, Qi-Hong; Xie, Jian-Feng; Pan, Chun; Liu, Song-Qiao; Huang, Li-Wei et al. (2014): Comparison of the effects of albumin and crystalloid on mortality in adult patients with severe sepsis and septic shock: a meta-analysis of randomized clinical trials. In: *Critical care (London, England)* 18 (6), S. 702.
- Zhang, Yinghui; McKown, Robert L.; Raab, Ronald W.; Rapraeger, Alan C.; Laurie, Gordon W. (2011): Focus on molecules: syndecan-1. In: *Exp. Eye Res.* 93 (4), S. 329–330.
- Zuurbier, Coert J.; Demirci, Cihan; Koeman, Anneke; Vink, Hans; Ince, Can (2005): Short-term hyperglycemia increases endothelial glycocalyx permeability and acutely decreases lineal density of capillaries with flowing red blood cells. In: *J. Appl. Physiol.* 99 (4), S. 1471–1476.

9. Danksagung

An erster Stelle gilt mein Dank Herrn Prof. Dr. Markus Rehm für die ausgezeichnete Zusammenarbeit sowie geduldige und zuverlässige Betreuung während des gesamten Studienzeitraums.

Ebenso möchte ich allen beteiligten Mitarbeitern der Klinik für Anästhesiologie am Klinikum Großhadern für ihre Unterstützung danken. Allen voran den Prüfarzten Dr. Sebastian Hilferink, Dr. Tobias Kammerer und Dr. Florian Klug sowie den Mitarbeitern des Forschungslabors Gabriele Gröger und Marion Hörl, die immer ein offenes Ohr für alle Probleme hatten.

Mein ganz besonderer Dank gilt meinen Eltern, ohne deren großzügige Unterstützung während meines gesamten Studiums die Erstellung dieser Arbeit und der Studienabschluss nur schwer möglich gewesen wären.

Eidesstattliche Versicherung

Coßmann, Johanna

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt,

dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

Volumentherapie mit Hydroxyethylstärke oder Humanalbumin bei Patienten mit radikaler Zystektomie - Einfluss auf die endotheliale Glykokalyx

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Augsburg, 14.3.2015

Ort, Datum

Unterschrift Doktorandin/Doktorand