

## Perioperative Organdysfunktionen und Outcome – das Endothel im Fokus

### Zusammenfassung

Trotz moderner Narkoseverfahren und minimalinvasiver Operationstechniken kommt es im Rahmen elektiver Eingriffe zu Organdysfunktionen, welche mit erhöhter Sterblichkeit einhergehen. Postoperativ zeigt eine inakzeptabel hohe Zahl von Patienten kognitive Dysfunktionen, myokardiale Schäden, pulmonale Funktionsstörungen oder eine akute Nierenschädigung. Mutmaßliche Beteiligung an postoperativen Organdysfunktionen hat das Endothel. Dieser einschichtige Zellverbund kleidet alle Blutgefäße von innen aus und übernimmt diverse Funktionen. Einer endothelialen Dysfunktion wird ein Stellenwert als unabhängiger Prädiktor adversen Outcomes nach chirurgischen Eingriffen zugesprochen. So führen perioperative Noxen zur Aktivierung des Endothels. Dies geht mit reduzierter Vasomotorik, gestörter Barrierefunktion und Dysregulation der Gerinnung einher und kann durch Einschränkung der Organdurchblutung zur Entstehung von cerebralen, kardialen, pulmonalen und renalen Komplikationen beitragen. Durch präoperative Diagnostik können Patienten identifiziert werden, die von Maßnahmen zur Verbesserung der Endothelfunktion profitieren könnten. Hierzu gehören präoperatives aerobes körperliches Training, Nikotinkarenz, Kalorienrestriktion und ideale Einstellung eines Diabetes mellitus. Auch einzelne orale Antihypertensiva können zum perioperativen Erhalt der Endothelfunktion beitragen.

## Perioperative organ dysfunctions and outcome – the endothelium in focus

S. Kintrup<sup>1</sup> · K.E.M. Hellenthal<sup>1</sup> · N.-M. Wagner<sup>1</sup>

► **Zitierweise:** Kintrup S, Hellenthal KEM, Wagner N-M: Perioperative Organdysfunktionen und Outcome – das Endothel im Fokus. *Anästh Intensivmed* 2022;63:454–463. DOI: 10.19224/ai2022.454

### Summary

Despite modern anaesthesia and minimal invasive surgical techniques, elective surgery is associated with organ dysfunctions and increased mortality. Postoperatively, an unacceptably high number of patients exhibit cognitive or pulmonary dysfunction, myocardial or acute kidney injury. Possibly, the endothelium is responsible for postoperative organ dysfunctions. This single-cell layer makes up the inner lining of all blood vessels and has various functional properties. Endothelial dysfunction has implications as an independent predictor of adverse postoperative outcome. Perioperative noxious stimuli trigger endothelial activation. This is associated with reduced vasoreactivity, disrupted barrier function and dysregulated coagulation and can lead to reduced organ perfusion that crucially contributes to postoperative cerebral, pulmonary, myocardial and renal complications. Preoperative assessment can identify patients who may benefit from strategies to improve endothelial function. These include preoperative aerobic physical training, nicotine abstinence, caloric restriction and ideal management of diabetes mellitus. Single oral antihypertensive agents may also contribute to perioperative preservation of endothelial function.

### Einleitung

Wie prospektive Untersuchungen von knapp 45.000 erwachsenen, elektiv ope-

### Zertifizierte Fortbildung

### CME online

BDA- und DGAI-Mitglieder müssen sich mit ihren Zugangsdaten aus dem geschlossenen Bereich der BDA- und DGAI-Webseite unter der Domain [www.cme-anesthesiologie.de](http://www.cme-anesthesiologie.de) anmelden, um auf das Kursangebot zugreifen zu können.

1 Klinik für Anästhesiologie, operative Intensivmedizin und Schmerztherapie Universitätsklinikum Münster (Direktor: Prof. Dr. A. Zarbock)

### Interessenkonflikt

Die Autoren geben an, dass keine Interessenkonflikte bestehen.

### Schlüsselwörter

Endothel – Delir – Myokardschaden – Lungenschädigung – Akute Nierenschädigung

### Keywords

Endothelium – Delirium – Myocardial Injury – Pulmonary Dysfunction – Acute Kidney Injury

rierten Patienten aus 27 Nationen mit unterschiedlichem Entwicklungsstand zeigen, erleiden 16,8 % aller Patienten Komplikationen nach chirurgischen Eingriffen. In ca. 3 % der Fälle ziehen diese Komplikationen innerhalb der ersten Wochen nach einer Operation den Tod des Patienten nach sich [1]. Bei deutschlandweit knapp 16 Millionen Operationen vollstationärer Patienten im Jahr 2020 [2] entspricht dies einer Zahl von knapp 81.000 Fällen.

Zunächst scheinen **steigendes Lebensalter** und **vermehrte Komorbiditäten** Erklärungen für die erhöhte Sterblichkeit nach Operationen zu sein, denn von den 2020 operierten Patienten waren 43 % >65 Jahre alt. Jedoch treten auch bei Patienten ohne Risikofaktoren postoperative Organdysfunktionen auf. Insgesamt zeigen im postoperativen Verlauf 30–40 % aller Patienten neu aufgetretene **kognitive Dysfunktionen**, 8 % zeigen Hinweise für **Myokardschäden**, 21–37 % **pulmonale Funktionseinschränkungen** und 12 % entwickeln eine **akute Nierenschädigung**. Diese Komplikationen sind auf eine perioperative Störung der Homöostase durch exo- und endogene Noxen zurückzuführen [3].

In dieser Übersichtsarbeit soll untersucht werden, inwiefern das **vaskuläre Endothel** einen maßgeblichen Effektor perioperativer Noxen und Vermittler postoperativer Organdysfunktionen darstellt. Ziel ist, aus dem perioperativen Erhalt der Endothelfunktionen neue Strategien zur Organprotektion und Verbesserung des Outcomes nach chirurgischen Eingriffen abzuleiten.

## Methodik

Es wurde eine selektive Literaturrecherche (Medline, PubMed, Cochrane Library) mithilfe folgender Stichworte durchgeführt: „endothelial dysfunction“, „postoperative cognitive disorders“, „myocardial injury“, „pulmonary dysfunction“, „acute kidney injury“, „perioperative“ und „diagnostic“. Die Suchbegriffe wurden unter Nutzung der Verknüpfung „OR“ verwendet. Aus der

Recherche, die mehrere tausend Treffer ergab, wurden diejenigen Arbeiten zitiert, die aus Sicht der Autoren den größten klinischen Bezug und die wissenschaftlich validesten Untersuchungen aufwiesen.

## Die Bedeutung des Endothels für die Organintegrität

Das Endothel gilt mit einer 4.000–7.000 m<sup>2</sup> großen Oberfläche als das **größte Organ** des menschlichen Körpers [4]. Es erfüllt lebenswichtige physiologische Prozesse, die kritisch am Erhalt der Organintegrität beteiligt sind. Hierzu gehören

- die Regulation des Gefäßtonus,
- die Aufrechterhaltung der vaskulären Barriere,
- die Leukozytendiapedese in entzündetes Nachbargewebe sowie
- die Inhibition oder Initiation von Gerinnungsprozessen.

Im Einzelnen werden die genannten Prozesse wie folgt vermittelt:

Über **Mechanorezeptoren** nehmen Endothelzellen erhöhte **intravasale Schubspannungen** wahr, was häufig mit einem erhöhten Durchblutungsbedarf nachgeschalteter Gewebe assoziiert ist. Es kommt zur Öffnung mechanosensitiver Calciumkanäle an der Endothelzelloberfläche und zur Veränderung der intrazellulären Ionenzusammensetzung durch Calciumeinstrom. Resultat ist eine Aktivierung der **endothelialen NO-Synthase (eNOS)** mit konsekutiver Produktion von **Stickstoffmonoxid (NO)**. Das flüchtige Gas diffundiert von der innersten Schicht des Gefäßes hin zu den weiter außen liegenden glatten Muskelzellen und setzt so eine weitere Signalkaskade in Gang, an deren Ende die Abspaltung eines Phosphatrestes vom Muskelprotein Myosin steht. Dies führt zur **Relaxation der glatten Muskelzellen** und somit zu einer **Vasodilatation** und Perfusionsverbesserung nachgeschalteter Gewebe.

Endothelzellen bilden außerdem einen für Flüssigkeit und Moleküle dichten Verbund und übernehmen damit eine wichtige **Barrierefunktion des Gefäß-**

**systems**. Auf molekularer Ebene sorgen Zell-Zell-Kontaktproteine, die sogenannten Adherens- und Tight-Junctions, dafür, dass Endothelzellen fest miteinander verankert sind. **Adherens-Junctions** regulieren den Übertritt von Molekülen mit höherem Molekulargewicht, **Tight-Junctions** den von Molekülen mit niedrigerem Molekulargewicht [5]. Intakte Zell-Zell-Kontakte sowie die **endotheliale Glykokalyx**, eine nach luminal gerichtete 50–100 nm breite Schicht aus Proteoglykanen und Glykoproteinen, verhindern zudem die Bindung und Diapedese von Leukozyten.

Darüber hinaus vermittelt das Endothel **Antiaggregation** über eine Produktion von Prostacyclin, Thrombomodulin sowie die Ausbildung spezifischer Kohlenhydratstrukturen innerhalb der Glykokalyx. Auch Protein C, ein Enzym mit antikoagulatorischer, antiinflammatorischer und antiapoptotischer Wirkung, wird durch Endothelzellen aktiviert und kann so seine positiven Wirkungen entfalten [6].

Diese fein adjustierten Funktionen kommen durch **perioperative Noxen** schnell aus dem Gleichgewicht.

---

**Chirurgisches Gewebetrauma, Hypothermie- und Hypotoniephasen, Blutzuckerentgleisungen, kristalloides Volumen sowie der Kontakt von Blut zu Fremdoberflächen triggern die Freisetzung entzündlicher Mediatoren, die starke Aktivierungsreize für das Endothel darstellen.**

---

Hierdurch kehren sich physiologische Eigenschaften um. Es kommt zu **inadäquater Perfusionsregulation** durch einerseits mangelnde NO-Erzeugung und andererseits endotheliale Synthese vasokonstriktorer Stoffe wie Endothelin-1 und Thromboxan. Zell-Zell-Kontakte lockern sich, wodurch es zu einer **Extravasation von Flüssigkeit** kommt. Endothelzellen bilden an ihrer Oberfläche Adhäsionsmoleküle wie P-Selektin, VCAM-1 und ICAM-1 aus, welche in den Blutstrom hineinragen, vorbeiziehende **Leukozyten** an sich binden, aktivieren und schließlich eine

Auswanderung in umliegende Kompartimente initiieren. Nicht zuletzt kommt es auch zu vermehrter **Prokoagulation** durch Freisetzung von Von-Willebrand-Faktor aus Weibel-Palade-Körperchen und einer Abnahme der Protein C-Aktivierung (Abb. 1) [7]. Bei Patienten mit bereits vorbestehender endothelialer Dysfunktion fallen diese Effekte umso stärker ins Gewicht: Postoperativ lassen sich bei dieser Patientengruppe vermehrt **kardiovaskuläre Komplikationen** sowie weitere Organdysfunktionen nachweisen [8,9].

## Perioperative Organdysfunktionen

### Postoperative kognitive Funktionsstörungen

**Nach chirurgischen Eingriffen und Allgemeinanästhesie leidet eine Vielzahl von Patienten unter kognitiven Funktionsstörungen.**

Zwischen 2–3 % entwickeln ein **postoperatives Delir**, welches zur signifikanten Verlängerung des Krankenhausaufenthalts sowie zur Steigerung der 1-Jahres-Letalität um bis zu 50 % führt [10]. Darüber hinaus berichten bis zu 40 % der über 60-jährigen Patienten im mittelfristigen Verlauf nach einer Operation auch über

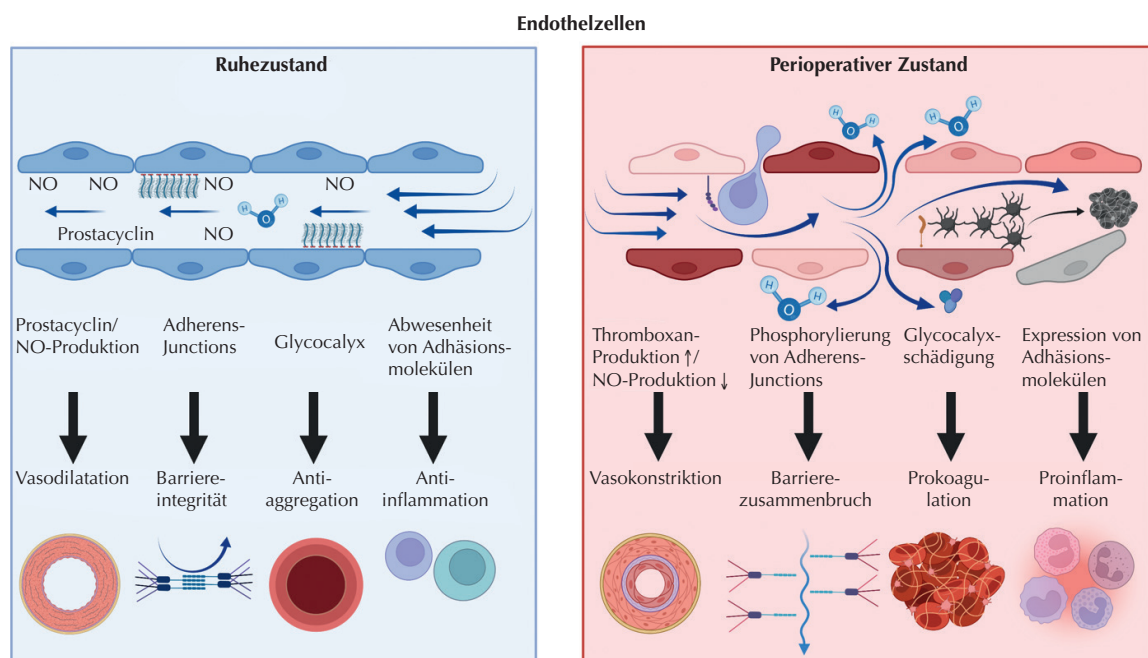
- eine schleichende Reduktion der geistigen Leistung,
- transiente Gedächtnisstörungen und
- Schwierigkeiten bei der Bewältigung intellektueller Aufgaben [11].

Solche **postoperativen kognitiven Dysfunktionen (POCD)** können den Wortschatz, die Sprachgewandtheit, die geistige Flexibilität und letztlich die Lebensqualität relevant vermindern. Zur Prävention beider Krankheitsbilder existieren kaum kausale Ansätze.

Innerhalb der letzten Jahre sind Endothelzell-Dysfunktionen als mögliche Auslöser von postoperativen kognitiven Funktionsstörungen vermehrt in den Fokus des Interesses gerückt. So lässt sich bei Patienten mit postoperativem Delir ein

reduzierter cerebraler Blutfluss des frontalen, temporalen und okzipitalen Cortex nachweisen [12]. Verantwortlich ist eine **fehlerhafte cerebrale Autoregulation**. Durch perioperative Ausschüttung proinflammatorischer Zytokine und Sympathikusaktivierung mit einhergehenden Hyperglykämiephasen werden cerebrale Endothelzellen aktiviert. Dies sind Faktoren, die mit einer Reduktion der endothelialen NO-Produktion einhergehen und direkt mit dem Ausmaß der späteren kognitiven Beeinträchtigung korrelieren [13,14]. Da NO ein wichtiger Kofaktor der CO<sub>2</sub>-abhängigen Chemoregulation cerebraler Gefäßweite ist, kann dysfunktionales Endothel **Perfusionsdefizite** begünstigen [15]. Die aus Perfusionsdefiziten resultierenden Hypoxien lösen zudem eine Phosphorylierung von Tight-Junctions aus, die einen essenziellen Bestandteil der **Blut-Hirn-Schranke** darstellen. Die normalerweise dichten Zell-Zell-Kontakte werden destabilisiert und es entsteht eine **parazelluläre Flüssigkeits- und Protein-Leckage** durch die Bluthirnschranke hindurch [16]. Dieser

Abbildung 1



Die Funktionen des Endothels im Ruhezustand (links) und die möglichen Veränderungen durch perioperative Noxen (rechts). Die Grafik wurde erstellt mit BioRender.com.

Umstand tritt bei herzchirurgischen Patienten in über 50 % der Fälle innerhalb der ersten fünf postoperativen Tage auf und ist durch MRT-Aufnahmen nachweisbar (Abb. 2) [17]. Zytokinbedingt exprimieren cerebrale Endothelzellen zudem Adhäsionsmoleküle an ihrer Oberfläche. Dies ermöglicht zusätzlich zum schon beschriebenen Flüssigkeitsübertritt auch eine **Leukozyten-Invasion** ins umliegende Hirngewebe, was in **Neuroinflammation** resultiert. Mikrogliazellen und Astrozyten nehmen das cerebrale Entzündungsgeschehen wahr und beginnen ihrerseits mit der Produktion weiterer Inflammationsmarker, was die kognitive Beeinträchtigung weiter potenziert [18].

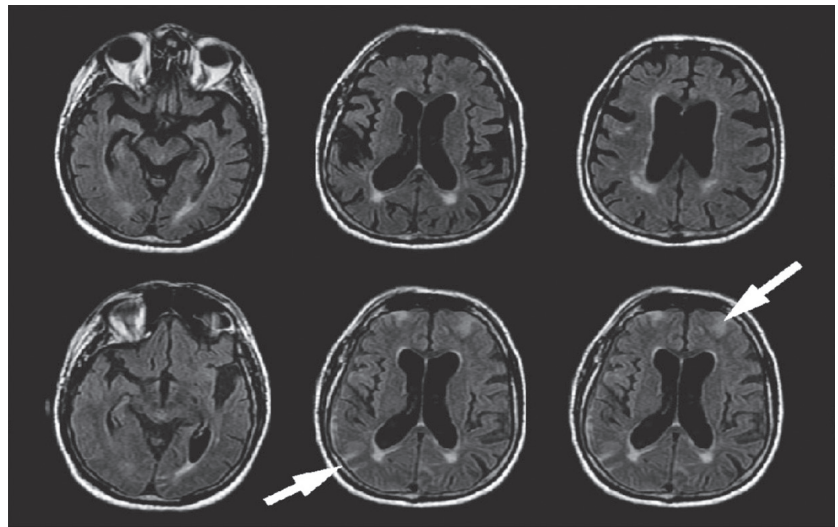
**Eine eingeschränkte Autoregulation cerebraler Gefäße, eine gestörte Bluthirnschranken-Integrität sowie die Expression von Adhäsionsmolekülen könnten somit relevante Auslöser postoperativer kognitiver Funktionsstörungen darstellen.**

## Myokardiale Schäden

**Systematische Untersuchungen zu postoperativen Troponinspiegeln zeigen, dass es bei 8 % aller Patienten nach nicht-herzchirurgischen Operationen zu Myokardschäden kommt.**

Hierbei korrelieren **intraoperative hämodynamische Veränderungen**, wie Hypotension und Tachykardie, nachweislich mit dem Auftreten eines Myokardschadens. Allgemein ist für die Definition eines Myokardschadens eine **Troponinerhöhung** über die 99. Perzentile innerhalb der ersten 30 postoperativen Tage maßgebend. In Abgrenzung zum klassischen Myokardinfarkt können hierbei klinische Symptome sowie EKG-Veränderungen wie auch der Nachweis eines angiographischen Korrelates gänzlich fehlen [19]. Der Myokardschaden steht im Verdacht, innerhalb der ersten 30 postoperativen Tage nach nicht-herzchirurgischen Eingriffen bis zu 34 %

Abbildung 2



Prä- (obere Reihe) und postoperative (untere Reihe) MRT-FLAIR-Aufnahmen des Gehirns eines 86-jährigen herzchirurgischen Patienten. 23 Stunden postoperativ wurde Gadolinium verabreicht, 27 Stunden postoperativ fand die Aufnahme mittels 1,5 T statt. Im rechtsfrontalen und linksparietalen subarachnoidalen Raum ist ein Enhancement zu erkennen, was eine Blut-Hirn-Schrankenstörung anzeigt: Kontrastmittel tritt durch die Blut-Hirn-Schranke extravasal aus (modifiziert nach [17]).

Sterblichkeit nach sich zu ziehen [20]. Je höher der Troponinspitzenpiegel liegt, umso höher ist auch die Letalität. Dabei prädisponiert eine vorbestehende endotheliale Dysfunktion für spätere kardiovaskuläre Ereignisse [8].

Das Auftreten eines Myokardschadens korreliert mit einer reduzierten Kapazität des Endothels, NO als vasodilatierende Substanz herzustellen [21]. Erneut ist dies auf perioperative, inflammatorische Noxen und resultierende Endothelzellaktivierung zurückzuführen. In der Pathogenese des Myokardschadens steht ein **Missverhältnis zwischen myokardialem Sauerstoffbedarf und -angebot** im Vordergrund: Steigt der intraoperative myokardiale Sauerstoffbedarf, etwa durch Tachykardien, Hypertonien oder Medikamenten-Applikationen an, können die Koronararterien den Bedarf nicht durch eine reflektorische Vasodilatation decken. Die reduzierte NO-Bioverfügbarkeit macht daher eine adäquate Reaktion der Koronargefäße auf hämodynamische und homöostatische Veränderungen unmöglich. Gleichzeitige Anämiephasen durch Blutverluste sowie

Hypoxie durch pulmonale Funktionsstörungen aggravieren die myokardiale Ischämie.

Perioperativ dysregulierte Endothelzellen produzieren zudem **prokoagulatorische Substanzen** wie Tissue-Faktor und Plasminogen-Aktivator-Inhibitor und veranlassen Thrombozyten durch Bindung an Von-Willebrand-Faktor dazu, sich der koronaren Gefäßwand anzulagern [22]. Solche Prozesse verkleinern das koronare Gefäßlumen, das bereits von keiner **Koronarreserve** mehr profitieren kann, weiter. Ein maladaptiver Endothelzellphänotyp prädisponiert somit für weitere kardiale Ereignisse und steigert die kardiale Sterblichkeit nach operativen Eingriffen.

## Postoperative Funktionsstörungen der Lunge

**21–37 % aller nicht-herzchirurgisch operierten Patienten zeigen noch bis zu 48 Stunden nach einer Operation einen gestörten Gasaustausch in Form von Hypoxien und Hyperkapnien [23].**

Auslösend ist neben dem Vorhandensein postoperativer Atelektasen, Restrelaxierung oder Opioid-bedingter Atemdepression in 4–15 % eine **akute Lungenschädigung (ALI)**, die sich über

- einen erniedrigten Horowitz-Index,
- das Vorhandensein von Infiltraten in der thorakalen Projektionsradiographie sowie
- einen akuten Beginn innerhalb einer Woche definiert [24].

Durch pulmonale Funktionsstörungen wie die ALI kann sich die Hospitalisierungszeit um 13–17 Tage verlängern. Wird bei respiratorischer Insuffizienz gar eine ungeplante Reintubation nötig, so ist eine 18-fache Steigerung des Letalitätsrisikos bei allgemeinchirurgischen sowie gefäßchirurgischen Patienten zu verzeichnen [25].

Dass Lungenschädigungen sowie ihre Maximalform, das **Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS)**, zu großen Teilen „**Endothelerkrankungen**“ darstellen, wurde zuletzt eindrücklich am Beispiel von COVID-19 deutlich [26]. Auch von perioperativen Noxen ist das pulmonale Endothel bedingt durch seine große Organoberfläche sowie die Besonderheiten der alveolo-kapillären Einheit betroffen. An der nur 0,2–0,6 µm breiten Blut-Luft-Schranke liegen die Alveolen „Rücken an Rücken“ mit den pulmonalen Endothelzellen. Insbesondere an dieser

für den Gasaustausch essenziellen Stelle ist **Gefäßintegrität** wichtig. Im Rahmen des ALI aktivieren proinflammatorische Zytokine das kapilläre Endothel und das alveoläre Epithel, was mit Phosphorylierung des zu Adherens-Junctions zugehörigen VE-Cadherins einhergeht (Abb. 3). Zudem wird ein Muskelenzym, die Myosin-Leichtketten-Kinase, überaktiviert [27]. Hierdurch kommt es innerhalb der Endothelzellen zu vermehrten Aktin-Myosin-Interaktionen, weshalb sich die Zellen „zusammenstauchen“. Die mechanische Zugwirkung auf die zwischen zwei Endothelzellen befindlichen Zell-Zell-Kontakte führt zum Aufbruch der Verbindung. Beide Mechanismen führen zur **Lückenbildung im Endothel mit Permeabilitätssteigerung der Blut-Luft-Schranke** [28]. Das entstehende **interstitielle Ödem** bedingt eine Verlängerung der Diffusionsstrecke für Sauerstoff und Kohlenstoffdioxid. Gleichzeitig bringt die Aktivierung des Endothels erneut eine vermehrte Expression von Adhäsionsmolekülen mit sich, wodurch auch Leukozyten in die alveolo-kapilläre Einheit eindringen. Dort sezernieren sie ihrerseits proinflammatorische Zytokine und verursachen eine **Alveolitis**, die den Gasaustausch weiter einschränkt. Angestoßen werden kann dieser Prozess durch eine **zu liberale, intraoperative Gabe kristalloiden Volumens**: Mechanosensitive Rezeptoren auf Vorhofebene

registrieren das gesteigerte Blutvolumen und induzieren eine Ausschüttung von atrialem natriuretischen Peptid (ANP). Dieses ist in der Lage, einen Glykokalyx-Abbau herbeizuführen, wodurch eine Anlagerung von Leukozyten an Adhäsionsmoleküle erleichtert wird [29].

**Aufgrund besonderer anatomischer Gegebenheiten zeigt sich das pulmonale Endothel besonders vulnerabel für perioperative Noxen.**

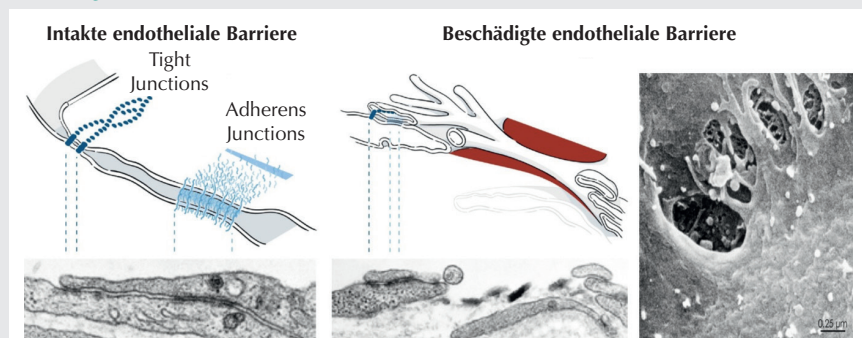
### Akute Nierenschädigung

Die akute Nierenschädigung (AKI) stellt eine der häufigsten perioperativen Organfunktionsstörungen dar.

**Nach großen chirurgischen Eingriffen erleiden 12 % aller Patienten eine AKI, im intensivmedizinischen Bereich ist jeder Zweite betroffen [30].**

Der Schweregrad reicht von einer **transienten Erhöhung harnpflichtiger Substanzen** im Blut bis hin zum **manifesten renalen Parenchymschaden** mit Dialysepflichtigkeit. Prädestinierend sind Hypotonien sowie perioperative Blutverluste mit konsekutiver Hämodilution und Transfusionspflichtigkeit [31]. Vergleichbar zum Gehirn verfügt das renale Parenchym über eine **Autoregulationsfähigkeit** seiner Durchblutung. **NO-Ausschüttung** durch vaskuläre renale Endothelzellen stellt einen wichtigen Gegenmechanismus zur myogenen Kontraktion glatter Muskelzellen in Hypertoniephasen dar [32]. Ist eine endotheliale Dysfunktion vorbestehend, ist die NO-Synthese bereits reduziert. Zuführende renale Gefäße wie das Vas afferens verhalten sich dann überwiegend konstriktiv. Durch perioperative Noxen aktivierte Endothelzellen produzieren **Endothelin-1**, einen der stärksten bekannten Vasokonstriktoren, der das Wechselspiel zwischen Gefäßeng- und -weitstellung weiter ins Ungleichgewicht bringt – es entwickelt sich eine renale Hypoxie und die glomeruläre

Abbildung 3



Darstellung der intrazellulären Tight- und Adherens-Junctions, welche im Rahmen intakter endothelialer Barrierefunktionen die Gewebe gegen das Eindringen von Flüssigkeit und Entzündungszellen abdichten (links). Im Rahmen von Schrankenstörungen kommt es zum Verlust der Kontaktpunkte mit erhöhter Permeabilität der endothelialen Barriere (rechts). In der Rasterelektronenmikroskopie ist zu erkennen, wie lediglich Plasmaausstülpungen das vollständige Zerreißen des endothelialen Kontakts verhindern (modifiziert nach [28]).

Filtrationsrate (GFR) wird reduziert. Durch die entstehende Gewebischämie und Endothelin-1 können sich renale Endothelzellen teilweise oder vollständig zu Mesenchymzellen umwandeln und zahlreiche ihrer Charakteristika verlieren, was zur **Rarefizierung von Gefäßen** und vermehrter **Fibrosebildung** führt. Die Entstehung akuter und chronischer Nierenschädigungen wird durch diese Prozesse begünstigt [33].

Neben den vaskulären Endothelzellen existiert in den glomerulären Kapillaren, aus denen der Primärharn abgepresst wird, eine spezialisierte Endothelzellart. An diesen **glomerulären Endothelzellen** ist bemerkenswert, dass sie, im Gegensatz zu Endothelzellen des Gehirns, des Herzens oder der Lunge, **Fenestrations** besitzen, die ausdrücklich einen Stoffaustausch nach extravasal ermöglichen sollen. Benachbarte Tubulusepithelzellen beginnen jedoch Ischämie-getriggert mit der Ausschüttung proinflammatorischer Zytokine. Diese veranlassen glomeruläre Endothelzellen, ihre Fenestrations und somit das physiologische Kapillarleck zu verschließen, was eine weitere GFR-Reduktion bedingt [34]. In vaskulären Endothelzellen hingegen, die auch in der Niere **Barriereintegrität** vermitteln sollen, kommt es durch die Zytokine zur VE-Cadherin-Phosphorylierung und zum konsekutiven Aufbruch von Adherens-Junctions. Ein unerwünschter **Flüssigkeitsaustritt ins Interstitium** ist die Konsequenz. Die resultierende Volumenzunahme der Niere führt innerhalb der derben Nierenkapsel zu Stauung, Quetschung und weiterer Ischämie, was auch als **renales Kompartmentsyndrom** bezeichnet wird. Glomeruläre Endothelzellen exprimieren zudem Adhäsionsmoleküle und lösen eine **Leukozytendiapedese** in die glomeruläre Filtrationsbarriere aus [35]. Die sezernierten renalen Zytokine verursachen zudem mittels Distanzeffekten Permeabilitätssteigerungen auch in cerebralem und pulmonalem Endothel, erhöhen myokardiale Apoptoseraten und beeinflussen Zelldifferenzierungen im Knochenmark negativ [36].

**Der Erhalt der reno-vaskulären Homöostase verspricht somit neben einer Protektion der Niere selbst weitergehende vorteilhafte Effekte im gesamten Körper.**

### Diagnostik der Endothelfunktion

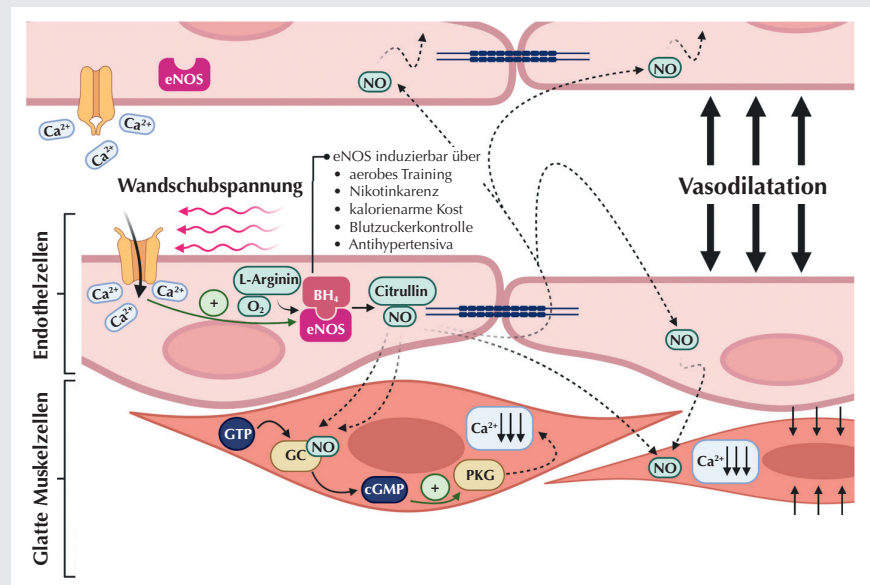
Aus einer endothelialen Dysfunktion als Prädiktor postoperativer Komplikationen ergibt sich, dass deren Diagnostik und eine folgende Optimierung der Endothelfunktion zur Senkung perioperativer Letalität beitragen könnten.

Die Endothelfunktion kann neben invasiven Methoden mittels **Flow-Mediated Dilatation (FMD)** bestimmt werden. Hierbei wird sonographisch die Fähigkeit der Brachialarterie gemessen, mit NO-Ausschüttung auf eine durch eine Blutdruckmanschette ausgelöste reaktive Hyperämie zu reagieren (Abb. 4). Dabei ist die **Zunahme des Arterienradius** nach Manschettenöffnung ein Korrelat für vaskuläre Gesundheit und lässt auf die **koronare Endothelfunktion**

schließen. FMD vermag unabhängig von traditionellen Scores kardiovaskuläre Events mit hoher Sensitivität vorherzusagen [37]. Allerdings fehlen bis heute vollständig standardisierte FMD-Protokolle. Für vergleichbare Untersuchungen sind zudem zahlreiche Kriterien wie Nüchternheit, zwölfstündiger Sportverzicht sowie gleiche Untersuchungszeit zu erfüllen, weshalb die Spezifität von FMD eher gering ist (Tab. 1). Diese Tatsachen sind dafür verantwortlich, dass es bislang keine flächendeckende klinische Einführung des Verfahrens gab.

Ein weiteres, methodisch unkomplizierteres Verfahren ist die **periphere arterielle Tonometrie (PAT)**. Auch dieses Verfahren nutzt **Hyperämie-Induktion** mittels okkludierender Blutdruckmanschette als Stimulus für NO-Ausschüttung. Nach Ablassen des Drucks wird mithilfe über die Finger gezogener Membranen die **mittlere Pulsdruckamplitude** bestimmt. Aus dieser und der mittleren Pulsdruckamplitude unter Ruhebedingungen wird der sogenannte **EndoScore** gebildet, der über eine Ver-

Abbildung 4



Erhöhte Wandschubspannung löst einen Calcium-Einstrom in vaskuläre Endothelzellen aus. Dies aktiviert die endotheliale NO-Synthase (eNOS), der Tetrahydrobiopterin (BH<sub>4</sub>) als Cofaktor dient. Sie erzeugt aus L-Arginin und Sauerstoff Citrullin und NO. NO diffundiert in glatte Muskelzellen und aktiviert die Guanylatcyclase (GC), die über eine cGMP-Erzeugung die Proteinkinase G (PKG) aktiviert. Hierdurch wird ein Absinken des Calciumspiegels und eine Vasodilatation erreicht (erstellt mit Bio-Render.com).

**Tabelle 1**

Technische Anforderungen für FMD-Messungen.

<b>Patientenbezogene Faktoren</b>	≥ 6 h Nüchternheit ≥ 6 h Nikotinverzicht ≥ 12 h Alkoholverzicht sowie Verzicht auf Polyphenol-haltige Getränke (z. B. Kakao, Tee, Fruchtsäfte) ≥ 72 h Vitaminverzicht ≥ 12 h Sportverzicht keine Einnahme vasoaktiver Medikamente am Morgen Messung in ruhigem, temperatur-kontrolliertem Raum 10-minütige Ruhe vor Test Rückenlage Darstellung der A. brachialis auf Herzhöhe Testdurchführungen zu gleichen Tageszeiten
<b>Manschettenposition und Okklusionszeit</b>	Platzierung 1–2 cm distal der Ellenbeuge am Unterarm 5-minütige Okklusionszeit Okklusionsdruck mind. 50 mmHg höher als Systole
<b>Messort</b>	A. brachialis, >2 mm Durchmesser obligatorisch bei mehreren Messungen Verwendung von Landmarken
<b>Bildgenerierung</b>	Einspannung des Ultraschallkopfes in eine Halterung longitudinale, sonographische Darstellung der A. brachialis Durchmesser-Bestimmungen enddiastolisch, daher idealerweise EKG-Triggerung Aufnahme des Baseline-Durchmessers für mind. 1 min
<b>Messungen</b>	automatisierte, Software-gestützte Messung empfohlen Bestimmung der maximalen, prozentualen Veränderung des Arterien-durchmessers zusätzlich auch Bestimmung der absoluten Veränderungen Objektivierung des Hyperämie-Stimulus über das Velocity Time Integral (VTI)

minderung ebenfalls eine koronare endotheliale Dysfunktion anzeigt und prädiktiven Wert hinsichtlich zukünftiger kardiovaskulärer Events in Risikopopulationen besitzt. PAT ist im Gegensatz zur FMD Untersucher-unabhängiger und es existiert ein höherer Standardisierungs- und Automatisierungsgrad. Die Tageszeit-abhängige Variabilität der Messungen ist allerdings größer als beim FMD-Verfahren und die eintretende Vasodilatation hängt verglichen zur FMD auch von NO-unabhängigen und somit Endothel-unabhängigen Faktoren ab. Für den EndoScore konnte – im Gegensatz zur FMD – zudem bislang keine Reversibilität durch Lebensstil- oder Medikamenten-Interventionen (siehe unten) nachgewiesen werden.

Es lässt sich weiterhin feststellen, dass FMD und PAT durch kardiovaskuläre Risikofaktoren differenziell beeinflusst werden. So sind **reduzierte FMD-Werte** mit

- höherem Lebensalter,
  - arterieller Hypertonie und
  - Adipositas assoziiert,
- wohingegen **herabgesetzte EndoScores** mit
- Hyperlipidämie,
  - Diabetes mellitus und
  - Nikotinkonsum
- einhergehen [38]. Trotz dieser Unterschiede und hoher Investitionskosten könnten beide Verfahren zukünftig nach Herstellung eines höheren Standardisierungsgrads zur frühzeitigen und genaueren Identifikation von Risikopatienten beitragen. Ein besonders zu bedenkender Aspekt ist, dass FMD auch zur Identifikation von **Non-Respondern auf therapeutische Interventionen** verwendet werden kann [37].

Letzlich sind auch im Serum messbare **endotheliale Proteine** wie freie Adhäsionsmoleküle oder Bestandteile von Adherens-Junctions Korrelat für das

Ausmaß endothelialer Aktivierung und Apoptosen. Ihnen wird bereits heute ein prädiktiver Wert zur Vorhersage von Myokardinfarkten bei Diabetikern zugeschrieben. Allerdings sind für ihre Bestimmung die Bereitstellung besonderer laborchemischer Verfahren notwendig. In Zukunft könnte ihre Bestimmung präoperative endotheliale Funktionsdiagnostik ergänzen [39].

### Strategien zur Organprotektion

**Es besteht gute Evidenz, dass die Endothelfunktion durch verschiedene präoperative Maßnahmen günstig beeinflusst werden kann und sich diese Effekte mittels diagnostischer Methoden sichtbar machen lassen.**

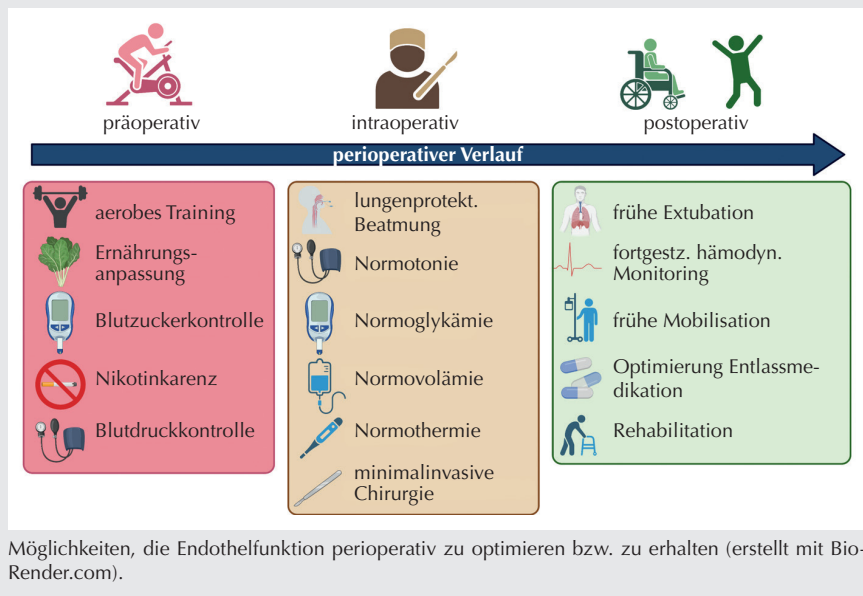
Die **Ausgangsvoraussetzungen für geplante Operationen** könnten somit optimiert werden (Abb. 5).

Etwa durch **aerobes körperliches Training** lässt sich die Verfügbarkeit von NO in Blutgefäßen durch gesteigerte Genexpression der eNOS sowie durch parallele Reduktion NO-inaktivierender Superoxide erhöhen. Zudem reduziert leichtes bis moderates Training an drei oder mehr Tagen pro Woche endotheliale Inflammation, was protektiv auf die **endotheliale Barrierefunktion** wirkt und die Einwanderung von Leukozyten in extravaskuläre Kompartimente vermindert. Aerobes körperliches Training entfaltet auch **antikoagulatorische Wirkungen**, da ein trainingsbedingt erhöhter intrazellulärer Calciumspiegel in Endothelzellen die Freisetzung des anti-thrombogenen Enzyms Tissue-Plasminogenaktivator steigert, das atheromatösen Plaques entgegenwirkt.

**Präoperatives aerobes Training wirkt sich nachweislich günstig auf postoperatives Outcome aus [40,41].**

Die Endothelfunktion lässt sich ebenso durch einen **Verzicht auf Zigarettenkonsum** verbessern.

Abbildung 5



### Bereits eine achtwöchige Nikotinkarenz kann die endothelabhängige Vasodilatation durch Wiederherstellung der endothelialen NO-Bioverfügbarkeit signifikant verbessern.

Die myokardiale Durchblutung von „gesunden jungen Rauchern“ unter Belastung erreicht bereits nach 4 Wochen Abstinenz das Niveau von Nichtrauchern [42]. Nikotinkarenz führt neben einer **verbesserten Vasoreaktivität** auch zu herabgesetzter Expression endothelialer Adhäsionsmoleküle und reduzierter Freisetzung pro-thrombogener Substanzen aus dem Endothel und reduziert nachweislich postoperative Komplikationen [43].

Präoperativ zeigt außerdem eine **Kalorienrestriktion** positive Auswirkungen auf das Endothel. Durch kalorienarme Kost können antioxidative und antiinflammatorische Signalwege hochreguliert und die Gefäßreaktivität verbessert werden [44]. Durch eine **Gewichtsreduktion** lassen sich ebenso binnen weniger Wochen messbare Effekte auf die Glukosetoleranz und Insulinsensitivität bei diabetischen Patienten erreichen. Patienten mit bekannter **Glukosetoleranzstörung** oder **manifestem Diabetes**

**mellitus**, aber auch eine Vielzahl von Patienten mit undiagnostiziertem Diabetes stellen sich mit nur unzureichend kontrollierten Blutzuckerspiegeln für elektive Operationen vor. Ein schlecht kontrollierter Blutzuckerwert ist jedoch einer der stärksten Prädiktoren für postoperative Morbidität [45]. Bereits kurze Hyperglykämiephasen reduzieren die endotheliale Vasorelaxation für mehrere Stunden [13]. Normoglykämie und die Vermeidung starker Blutzuckerschwankungen hingegen steigern nachweislich die NO-Bioverfügbarkeit, verhindern die Expression des pro-apoptischen Proteins p53 in Endothelzellen und senken die Entstehung reaktiver Sauerstoffradikale, wodurch bei Patienten mit Diabetes mellitus die endotheliale Inflammation reduziert und die endotheliale Barriereintegrität geschützt werden kann.

### Insgesamt führt eine suffiziente Blutzuckerkontrolle zu reduzierter Inzidenz postoperativer Komplikationen [46].

Des Weiteren leiden Patienten mit dysfunktionalem Endothel häufig an **arterieller Hypertonie**, die durch die reduzierte endotheliale Vasomotorik mitbedingt ist. Obwohl arterielle Hypertonie in erster

Linie durch die einhergehenden Endorganschäden zum perioperativen Risiko beiträgt, kann sie auch mit teilweise schwer beherrschbaren postoperativen Hypertonien assoziiert sein, welche wiederum kardiovaskuläre und cerebrale Ereignisse sowie Blutungen begünstigen.

### Eine suffiziente Blutdruckeinstellung wird auch aufgrund der günstigen, vaskuloprotektiven Effekte diverser Antihypertonika dringend empfohlen.

So können **Calciumantagonisten** und einige **ACE-Hemmer** die endothelabhängige Vasodilatation in unterschiedlichen Gefäßbetten steigern. Der AT-II-Rezeptorantagonist **Candesartan** erhöht die NO-Produktion und reduziert die Reaktion von Endothelzellen auf Endothelin-1. Je nach Medikamentengruppe stellen sich die Effekte binnen weniger Wochen bis Monate ein. Für den  $\beta$ -Blocker **Nebivolol** ist eine sofort messbare endotheliale NO-Freisetzung beschrieben. **Carvedilol** hingegen zeigt antioxidative Eigenschaften und scheint vor allem bei Diabetikern die Endothelfunktion zu optimieren [47]. Neben Antihypertensiva werden auch **Statine** pleiotrope Effekte in der Vaskulatur zugeschrieben, welche das kardiovaskuläre Risikoprofil vor elektiven Eingriffen günstig beeinflussen können.

Obwohl eine Verbesserung kardiovaskulärer Risiken einfach erscheint, ist es in den letzten 20 Jahren kaum gelungen, Blutdruck- oder Blutzuckereinstellungen zu optimieren – noch immer weisen 50 % aller Diabetiker Hyperglykämien, 50 % aller Hypertoniker schlecht eingestellten Blutdruck und mehr als 50 % aller Patienten Dyslipidämien auf [48]. Hier werden neue therapeutische Ansätze dringend benötigt. Präklinisch ist es beispielsweise schon gelungen, eine Hyperglykämie-induzierte Endotheldysfunktion durch pharmakologische Unterbrechung zugrundeliegender Mechanismen so zu modulieren, dass trotz weiter vorherrschender hoher Blutzuckerspiegel die endothelabhängige Vasorelaxation verbessert werden konnte [49].



Ebenfalls konnte im präklinischen Modell trotz ausgeprägter systemischer Inflammation, etwa Rahmen einer Sepsis, die endotheliale Barriereintegrität erhalten werden [50].

### Schlussfolgerung

Obwohl das chirurgische Vorgehen schonender und teils minimal-invasiv und das anästhesiologische Management sicherer geworden ist, sind zahlreiche chirurgische Eingriffe mit einer inakzeptabel hohen Letalität verbunden. Die vielfältigen Funktionen des Endothels unterstreichen einerseits seine Relevanz für **Organintegrität und -homöostase**, identifizieren es jedoch gleichzeitig auch als **fragiles, durch perioperative Noxen leicht zu störendes Organ**. Daher kommt dem einschichtigen Zellverband potenziell große Bedeutung zur weiteren Reduktion postoperativer Komplikationen und Sterblichkeit zu.

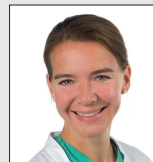
Durch randomisierte Studien gilt es zukünftig nachzuweisen, ob präoperative, der endothelialen Funktionsverbesserung dienende konservative und pharmakologische Maßnahmen tatsächlich die Inzidenz postoperativer Organdysfunktionen senken können. Gleichzeitig müssen vielversprechende molekulare Ansätze, die das Endothel vor unvermeidbaren intraoperativen Noxen schützen könnten, vom Tiermodell in den Menschen übertragen werden. Schlussendlich muss festgehalten werden, dass wohlmöglich am meisten der Patient selbst durch eine **gesunde Lebensweise** zu einem komplikationsarmen perioperativen Verlauf beitragen kann.

### Literatur

1. The International Surgery Outcomes Study Group: Global patient outcomes after elective surgery: prospective cohort study in 27 low-, middle- and high-income countries. *Br J Anaesth* 2016;117:601–609
2. Statistisches Bundesamt: Fallpauschalenbezogene Krankenhausstatistik (DRG-Statistik). Operationen und Prozeduren der vollstationären Patientinnen und Patienten in Krankenhäusern 2021
3. Margraf A, Ludwig N, Zarbock A, Rossaint J: Systemic Inflammatory Response Syndrome After Surgery: Mechanisms and Protection. *Anesth Analg* 2020; 131:1693–1707
4. Sender R, Fuchs S, Milo R: Revised Estimates for the Number of Human and Bacteria Cells in the Body. *PLOS Biol* 2016;14:e1002533
5. Duong CN, Vestweber D: Mechanisms Ensuring Endothelial Junction Integrity Beyond VE-Cadherin. *Front Physiol* 2020;11:519
6. van Hinsbergh VWM: Endothelium—role in regulation of coagulation and inflammation. *Semin Immunopathol* 2012;34:93–106
7. Cahill PA, Redmond EM: Vascular endothelium – Gatekeeper of vessel health. *Atherosclerosis* 2016;248:97–109
8. Gokce N, Jr JFK, Hunter LM, Watkins MT, Menzoian JO, Vita JA: Risk Stratification for Postoperative Cardiovascular Events via Noninvasive Assessment of Endothelial Function. *Circulation* 2002;105:1567–1572
9. Abrard S, Fouquet O, Riou J, Rineau E, Abraham P, Sargentini C, et al: Preoperative endothelial dysfunction in cutaneous microcirculation is associated with postoperative organ injury after cardiac surgery using extracorporeal circulation: a prospective cohort study. *Ann Intensive Care* 2021;11:4
10. Pisani MA, Kong SYJ, Kasl SV, Murphy TE, Araujo KLB, Ness PHV: Days of Delirium Are Associated with 1-Year Mortality in an Older Intensive Care Unit Population. *Am J Resp Crit Care* 2009;180:1092–1097
11. Rundshagen I: Postoperative Cognitive Dysfunction. *Deutsches Ärzteblatt Online* 2014;111:119–125
12. Yokota H, Ogawa S, Kurokawa A, Yamamoto Y: Regional cerebral blood flow in delirium patients. *Psychiat Clin Neuros* 2003;57:337–339
13. Kawano H, Motoyama T, Hirashima O, Hiray N, Miyao Y, Sakamoto T, et al: Hyperglycemia rapidly suppresses flow-mediated endothelium-dependent vasodilation of brachial artery. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:146–154
14. Kline R, Wong E, Haile M, Didehvar S, Farber S, Sacks A, et al: Peri-Operative Inflammatory Cytokines in Plasma of the Elderly Correlate in Prospective Study with Postoperative Changes in Cognitive Test Scores. *Int J Anesthesiol Res* 2016;4:313–321
15. Lavi S, Egbarya R, Lavi R, Jacob G: Role of Nitric Oxide in the Regulation of Cerebral Blood Flow in Humans. *Circulation* 2003;107:1901–1905
16. Fleegal MA, Hom S, Borg LK, Davis TP: Activation of PKC modulates blood-brain barrier endothelial cell permeability changes induced by hypoxia and posthypoxic reoxygenation. *Am J Physiol* 2005;289:H2012–2019
17. Merino JG, Latour LL, Tso A, Lee KY, Kang DW, Davis LA, et al: Blood-Brain Barrier Disruption after Cardiac Surgery. *Am J Neuroradiol* 2013;34:518–523
18. Green CM, Schaffer SD: Postoperative cognitive dysfunction in noncardiac surgery: A review. *Trends Anaesth Critical Care* 2019;24:40–48
19. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, et al: Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction. *Circulation* 2018;138:e618–e651
20. Botto F, Alonso-Coello P, Chan MTV, Villar JC, Xavier D, Srinathan S, et al: Myocardial injury after noncardiac surgery: a large, international, prospective cohort study establishing diagnostic criteria, characteristics, predictors, and 30-day outcomes. *Anesthesiology* 2014;120:564–578
21. Ekeloef S, Oreskov JO, Falkenberg A, Burcharth J, Schou-Pedersen AM, et al: Endothelial dysfunction and myocardial injury after major emergency abdominal surgery: a prospective cohort study. *BMC Anesthesiol* 2020;20:67
22. Petäjä J: Inflammation and coagulation. An overview. *Thromb Res* 2011;127:S34S37
23. Sun Z, Sessler DI, Dalton JE, Devereaux PJ, Shahinyan A, Naylor AJ, et al: Postoperative Hypoxemia Is Common and Persistent. *Anesthesia Analgesia* 2015;121:709–715
24. Brettner F, Dossow V von, Chappell D: The endothelial glycocalyx and perioperative lung injury. *Curr Opin Anaesthesiol* 2017;30:36–41
25. Miskovic A, Lumb AB: Postoperative pulmonary complications. *Br J Anaesth* 2017;118:317–334
26. Libby P, Lüscher T: COVID-19 is, in the end, an endothelial disease. *Eur Heart J* 2020;41:30383044
27. Maniatis NA, Orfanos SE: The endothelium in acute lung injury/acute respiratory distress syndrome. *Curr Opin Crit Care* 2008;14:22–30
28. Claesson-Welsh L, Dejana E, McDonald DM: Permeability of the Endothelial Barrier: Identifying and Reconciling Controversies. *Trends Mol Med* 2020;27:314–331
29. Chappell D, Bruegger D, Potzel J, Jacob M, Brettner F, Vogeser M, et al: Hypervolemia increases release of atrial natriuretic peptide and shedding of the endothelial glycocalyx. *Crit Care* 2014;18:538

30. Grams ME, Sang Y, Coresh J, Ballew S, Matsushita K, Molnar MZ, et al: Acute Kidney Injury After Major Surgery: A Retrospective Analysis of Veterans Health Administration Data. *Am J Kidney Dis* 2016;67:872–880
31. Borthwick E, Ferguson A: Perioperative acute kidney injury: risk factors, recognition, management, and outcomes. *BMJ* 2010;341:c3365
32. Burke M, Pabbidi MR, Farley J, Roman RJ: Molecular Mechanisms of Renal Blood Flow Autoregulation. *Curr Vasc Pharmacol* 2014;12:845–858
33. Dejana E, Hirschi KK, Simons M: The molecular basis of endothelial cell plasticity. *Nat Commun* 2017;8:14361
34. Xu C, Chang A, Hack BK, Eadon MT, Alper SL, Cunningham PN: TNF-mediated damage to glomerular endothelium is an important determinant of acute kidney injury in sepsis. *Kidney Int* 2014;85:72–81
35. Jourde-Chiche N, Fakhouri F, Dou L, Bellien J, Burtey S, Frimat M, et al: Endothelium structure and function in kidney health and disease. *Nat Rev Nephrol* 2019;15:87–108
36. Grams ME, Rabb H: The distant organ effects of acute kidney injury. *Kidney Int* 2012;81:942–948
37. Flammer AJ, Anderson T, Celermajer DS, Creager MA, Deanfield J, Ganz P, et al: The Assessment of Endothelial Function. *Circulation* 2012;126:753–767
38. Bruno RM, Gori T, Ghiadoni L: Endothelial function testing and cardiovascular disease: focus on peripheral arterial tonometry. *Vasc Heal Risk Management* 2014;10:577–584
39. Lekakis J, Abraham P, Balbarini A, Blann A, Boulanger CM, Cockcroft J, et al: Methods for evaluating endothelial function. *Eur J Cardiovasc Prev* 2011;18:775–789
40. Francescomarino SD, Sciartilli A, Valerio VD, Baldassarre AD, Gallina S: The Effect of Physical Exercise on Endothelial Function. *Sports Med* 2009;39:797–812
41. Ismail H, Cormie P, Burbury K, Waterland J, Denehy L, Riedel B: Prehabilitation Prior to Major Cancer Surgery: Training for Surgery to Optimize Physiologic Reserve to Reduce Postoperative Complications. *Curr Anesthesiol Reports* 2018;8:375–385
42. Morita K, Tsukamoto T, Naya M, Noriyasu K, Inubushi M, Shiga T, et al: Smoking cessation normalizes coronary endothelial vasomotor response assessed with 15O-water and PET in healthy young smokers. *J Nucl Medicine Official Publ Soc Nucl Medicine* 2006;47:1914–1920
43. Mills E, Eyawo O, Lockhart I, Kelly S, Wu P, Ebbert JO: Smoking Cessation Reduces Postoperative Complications: A Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Medicine* 2011;124:144–154
44. Daniele ND, Marrone G, Di Lauro MD, Di Daniele F, Palazzetti D, Guerriero C, et al: Effects of Caloric Restriction Diet on Arterial Hypertension and Endothelial Dysfunction. *Nutrients* 2021;13:274
45. Long CA, Fang ZB, Hu FY, Ayra S, Brewster LP, Duggan E, et al: Poor glycemic control is a strong predictor of postoperative morbidity and mortality in patients undergoing vascular surgery. *J Vasc Surg* 2019;69:1219–1226
46. Adams JA, Uryash A, Lopez JR, Sackner MA: The Endothelium as a Therapeutic Target in Diabetes: A Narrative Review and Perspective. *Front Physiol* 2021;12:638491
47. Viridis A, Ghiadoni L, Taddei S: Effects of Antihypertensive Treatment on Endothelial Function. *Curr Hypertens Rep* 2011;13:276–281
48. Fang M, Wang D, Coresh J, Selvin E: Trends in Diabetes Treatment and Control in U.S. Adults, 1999–2018. *New Engl J Med* 2021;384:2219–2228
49. Otto M, Bucher C, Liu W, Müller M, Schmidt T, Kardell M, et al: 12(S)-HETE mediates diabetes induced endothelial dysfunction by activating intracellular endothelial cell TRPV1. *J Clin Invest* 2020;130:4999–5010
50. Brabenec L, Müller M, Hellenthal K, Kartsen OS, Pryvalov H, Otto M, et al: Targeting procalcitonin protects vascular barrier integrity. *Am J Resp Crit Care* 2022;206:488–500.

### Korrespondenz- adresse



**Prof. Dr. med.  
Nana-Maria Wagner,  
MHBA**

Klinik für Anästhesiologie, operative  
Intensivmedizin und Schmerztherapie  
Universitätsklinikum Münster  
Albert-Schweitzer-Campus 1  
48149 Münster, Deutschland

Tel.: 0251 83-44017

E-Mail: nmwagner@uni-muenster.de

ORCID-ID: 0000-0002-4610-6666