

## Abstracts der 36. Wissenschaftlichen Arbeitstage der DGAI

11.03.2022, Würzburg

### Inhalt

<b>Calcineurin reguliert durch Capsaicin-Depolarisation induzierte Signalweiterleitung in Nozizeptoren</b>	
A. Hohnen · J. Isensee · T. Hucho	274
<b>Potenzierung von Opioidrezeptorresponsivität in primär sensorischen Neuronen</b>	
A.K. Jakob · J. Isensee · T. Hucho	275
<b>Eine maschinelle Beatmung mit niedrigem positiven end-expiratorischen Druck erhöht die mechanische Beatmungsleistung sowie die pulmonale neutrophilische Inflammation in einem experimentellen Modell des moderaten bis schweren akuten Lungenversagens</b>	
M. Scharffenberg · R. Huhle · J. Wittenstein · X. Ran · Y. Zhang · A. Braune · R. Theilen · T. Koch · M. Gama de Abreu	276
<b>Einfluss von positivem endexpiratorischem Druck auf die regionale Verteilung von pulmonaler Perfusion und Belüftung, Lungenfunktion und respiratorische Mechanik während Einlungenbeatmung am Schwein</b>	
J. Wittenstein · M. Scharffenberg · J. Fröhlich · T. Koch · R. Huhle · M. Gama de Abreu	277
<b>Systematische Evaluierung von populationspharmakokinetischen Modellen für Meropenem zur klinischen Anwendung bei IntensivpatientInnen – eine multizentrische Analyse</b>	
U. Liebchen · C. Dorn · A. Brinkmann · A. Roehr · O. Frey · C. Scharf · M. Zoller · S.G. Wicha · I. Minichmayr	278
<b>Einsatz von intravenösen IgM-angereicherten Immunglobulinen in der Behandlung von schwerem COVID-19 – eine multizentrische retrospektive Kohortenstudie</b>	
F. Zimmer · H. Haberl · U. Achtzehn · T. Koch · D. Kindgen-Milles · A. Nierhaus · M. Dietrich · K. Zacharowski · P. Rosenberger · P. Meybohm · R. Ullrich · N. Timmesfeld · M. Adamzik · T. Rahmel	280
<b>Gasanalytik des Headspace von Blutkulturen ermöglicht frühzeitige Erkennung einer Escherichia coli-Bakteriämie im Tiermodell</b>	
M. Euler · T. Perl · I. Eickel · A. Dudakova · C. Drees · W. Vautz · K. Meissner · N. Kunze-Szikszay	281
<b>Der CMV-Serostatus beeinflusst die Immunreaktion in der Sepsis und nimmt Einfluss auf die Letalität</b>	
M. Unterberg · S.F. Ehrentraut · D. Ziehe · H. Nowak · D. Kleefisch · K. Rump · A. von Busch · T. Bracht · A. Zarbock · B. Ellger · B. Sitek · K. Marcus · E. Steinmann · D. Henzler · C. Putensen · U.H. Frey · N. Babel · M. Eisenacher · M. Adamzik · T. Rahmel · B. Koos	282
<b>Die Rolle von heteromeren Chemokinkomplexen bei Immunregulation und Thrombusbildung</b>	
A. Hoffmann · M. Brandhofer · X. Blanchet · K. Rohlfing · O. El Bounkari · C. Kontos · L. Maegdefessel · M. Gawaz · A. Kapurniotu · P. Scheiermann · P. von Hundelshausen · J. Bernhagen	283
<b>Regionale rechtsventrikuläre Funktionsanalyse und Kurzzeit-Outcome bei herzchirurgischen Eingriffen</b>	
M. Keller · M.-M. Dürr · T. Heller · P. Rosenberger · H. Magunia	284
<b>Ketonkörper stellen die T-Zell-Funktion im COVID-19-ARDS wieder her</b>	
K. Peukert · F. Karagiannis · L. Surace · S. David · T. Welte · P. Pickkers · M.M. Berger · T. Brenner · C. Putensen · M.G. Netea · K. Placek · C. Wilhelm · C. Bode	284
<b>Pilotstudie zur stimulierten Beatmung mittels extrathorakaler, ultraschallgesteuerter Elektroden-Platzierung am Nervus phrenicus im Schwein</b>	
M.M. Deininger · D. Ziles · T. Seemann · A. Lohse · C.-F. Benner · S. Leonhardt · M. Walter · T. Breuer	285
<b>Geschlechtsspezifische spiroergometrische Grenzwerte verbessern die Vorhersagekraft für postoperative Komplikationen bei Patientinnen und Patienten nach nicht-kardiologischen Eingriffen</b>	
J. Alftian · P. Zimmer · T. Kammerer · B.W. Böttiger · B. Riedel · R. Schier	286

Die Vorträge, deren Abstracts nachfolgend publiziert werden, wurden in einem verblindeten Verfahren von sieben Gutachtern ausgewählt und auf den Wissenschaftlichen Arbeitstagen der DGAI am 11.03.2022 online gehalten und diskutiert.

Die Ausschreibung für die Wissenschaftlichen Arbeitstage 2023 der Fresenius-Stiftung und das DGAI-Forschungsstipendium der Fresenius-Stiftung finden Sie auf der Seite 273.

### **Ausschreibung des DGAI-Forschungsstipendiums der Fresenius-Stiftung**

Die 37. Wissenschaftlichen Arbeitstage der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI) werden vom **17.–18.03.2023** in Würzburg, Residenzgaststätten B. Neumann, veranstaltet.

Nach Maßgabe der aktuell gültigen Statuten der Wissenschaftlichen Arbeitstage werden hiermit Interessenten, die Mitglieder der DGAI sind, eingeladen, ihre Teilnahme durch elektronische Einsendung eines Abstracts anzumelden.

Alle erforderlichen Informationen sowie die Abstracteinreichung sind auf u.g. Website zu finden.

2023 wird das DGAI-Forschungsstipendium der Fresenius-Stiftung für eine hervorragende Forschungsarbeit mit 15.000 € dotiert. Grundlagenforschung und klinische Forschung sollen gleichermaßen gefördert werden.

#### **Nähere Informationen:**

[www.wat-wuerzburg.de](http://www.wat-wuerzburg.de)

E-Mail: [wat\\_wuerzburg@ukw.de](mailto:wat_wuerzburg@ukw.de)

### Calcineurin reguliert durch Capsaicin-Depolarisation induzierte Signalweiterleitung in Nozizeptoren

A. Hohnen · J. Isensee · T. Hucho

Uniklinik Köln, Universität zu Köln

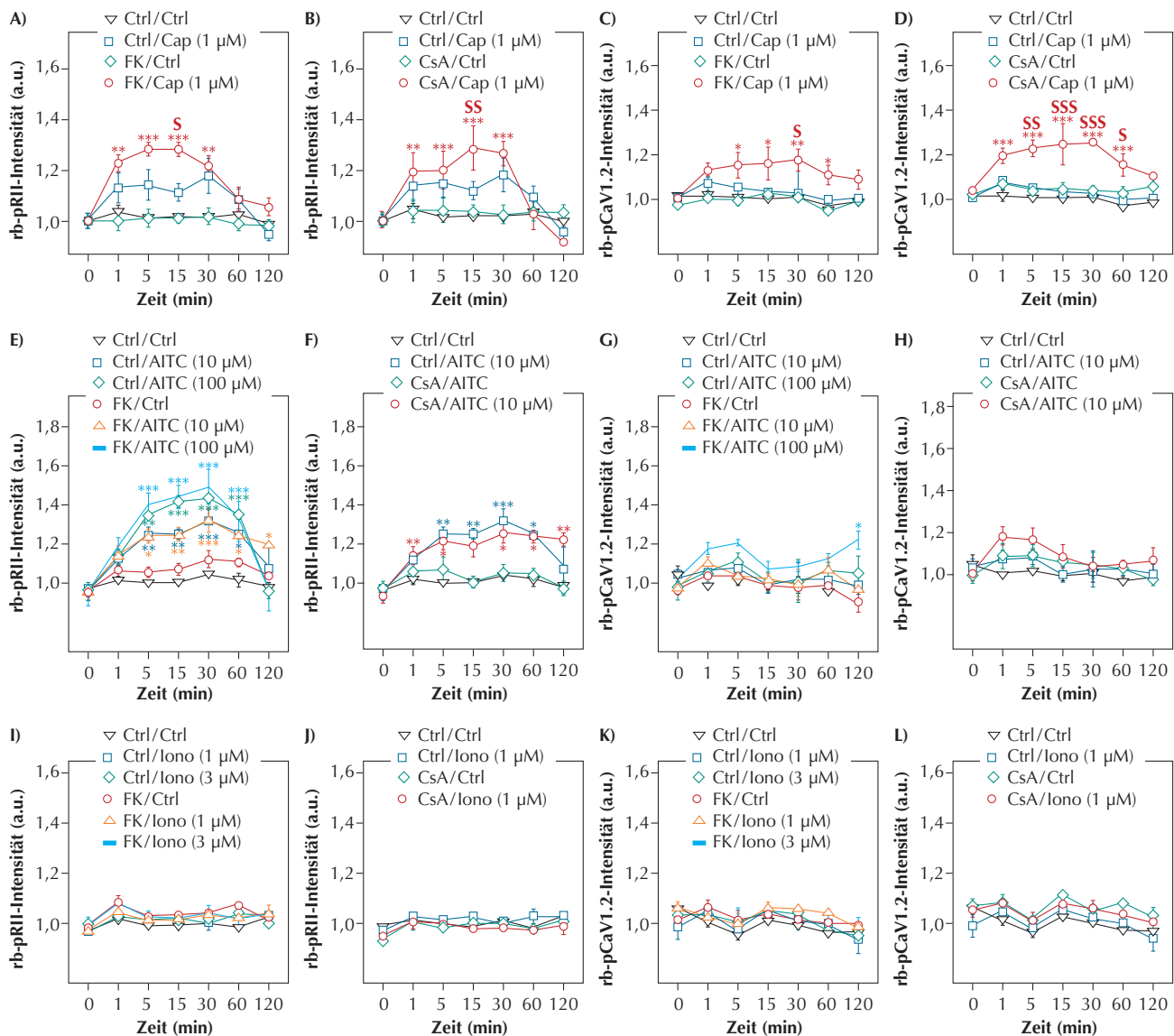
Korrespondenz: alexandra.hohnen@uk-koeln.de

### Fragestellung

Wir konnten zeigen, dass Depolarisation sensorischer Neurone vermittelt durch den spannungsabhängigen Calciumkanal CaV1.2 zu Aktivierung von PKA, zu PKA-abhängiger Sensitivierung von CaV1.2 und in vivo zu langanhaltender mechanischer Hyperalgesie führt [1]. Während dies für KCl- und Cal-

ciumkanal-Agonisten-induzierte Depolarisation zutrifft, führt Ionomycin-induzierte Depolarisation nicht zu PKA-Aktivierung. Ob auch Depolarisation durch TRP-Kanal-Agonisten wie Capsaicin (TRPV1) oder AITC (TRPA1) zu PKA-Aktivierung führt, ist unbekannt. In anderen Zellsystemen ist die Phosphatase Calcineurin als Gegenspieler

Abbildung 1



(A–B, E–F, I–J): Kinetik der pRII-Intensität nach Prästimulation mit Tacrolimus (FK) oder Cyclosporin A (jeweils 10 µM) und Stimulation mit Capsaicin (1 µM, >22.000 Neurone/Kondition, A–B), AITC (10 und 100 µM, >16.000 Neurone/Kondition, E–F) oder Ionomycin (1 und 3 µM, >18.000 Neurone/Kondition, I–J).

(C–D, G–H, K–L): Kinetik der pCaV1.2-Intensität nach Prästimulation mit Tacrolimus oder Cyclosporin A (jeweils 10 µM) und Stimulation mit Capsaicin (1 µM, >12.000 Neurone/Kondition, C–D), AITC (10 und 100 µM, >15.000 Neurone/Kondition, G–H) oder Ionomycin (1 und 3 µM, >18.000 Neurone/Kondition, K–L).

(A–L): Mittelwerte ± SEM, n = 4, zweifaktorielle ANOVA mit Bonferroni-Test.

von CaV1.2-PKA-Phosphorylierung bekannt. Transplantationsbegleitende Therapie mit Calcineurininhibitoren führt in bis zu 17 % der Patienten zum „Calcineurin-inhibitor Induced Pain Syndrome (CIPS)“ [2]. Ziel der Arbeit ist es daher zu untersuchen, ob die TRP-Agonisten Capsaicin und AITC zu Aktivierung von PKA führen, ob Inhibitoren von Calcineurin diese Antwort verstärken und ob Calcineurinnaktivität für das Fehlen von Ionomycin-depolarisationsinduzierte PKA-Aktivität verantwortlich ist.

### Methodik

Kulturen dissoziierter sensorischer Neurone der Ratte wurden mit Capsaicin (1 µM), AITC (10, 100 µM), Ionomycin (1, 3 µM) alleine oder in Kombination mit den Calcineurininhibitoren Tacrolimus (FK, 10 µM) oder Cyclosporin A (CsA, 10 µM) behandelt (Tierversuchsgenehmigungsnummer 84-02.05.20.13.045). Die fixierten Zellen wurden immunzytochemisch mit Antikörpern gegen die phosphorylierte regulatorische Untereinheit der PKA-II (pRII), phosphorylierte Extracellular-signal regulated kinases 1/2 (pERK1/2) und pCaV1.2 gefärbt. Die Kulturen wurden mittels High Content Screening (HCS)-Mikroskopie gescannt und analysiert.

### Ergebnisse

Im Gegensatz zu Ionomycin führt die Behandlung mit Agonisten von TRPV1 und TRPA1 zum Anstieg des Phosphorylierungsgrades von pRII sowie von CaV1.2-Serin 1928 (Abb. 1 A, E, I). Vorbehandlung mit dem Calcineurininhibitor Tacrolimus erhöhte die Signalstärke für Capsaicin- (Abb. 1 A–D), nicht aber für AITC- (Abb. 1 E–H) oder Ionomycin-behandelte Zellen (Abb. 1 I–L).

### Interpretation

Unsere Ergebnisse zeigen, dass auch Agonisten von TRPV1 und TRPA1 zu PKA-Aktivierung und CaV1.2 Phosphorylierung führen. Calcineurin erscheint als Gegenspieler von TRPV1-Agonisten-induzierter Phosphorylierung, nicht aber von depolarisationsinduzierten Ereignissen von AITC oder Ionomycin. Diese Daten weisen auf einen sehr spezifischen Mechanismus depolarisationsinduzierter Hyperalgesie hin und liefern erste zelluläre Daten, die Schmerz bei CIPS begründen könnte.

### Literatur

1. Isensee J, et al: Depolarization induces nociceptor sensitization by CaV1.2-mediated PKA-II activation. *J Cell Biol* 2021;220(10)
2. Prommer E: Calcineurin-inhibitor pain syndrome. *Clin J Pain* 2012;28(6):556–559.

### Potenzierung von Opioidrezeptor-responsivität in primär sensorischen Neuronen

A.K. Jakob · J. Isensee · T. Hucho

Translationale Schmerzforschung, Klinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin, Uniklinik Köln, Universität zu Köln

**Korrespondenz:** ann.jakob@uk-koeln.de

### Fragestellung

Opiode sind ein essenzieller Teil der Schmerztherapie [1]. Teils schwerwiegende Nebenwirkungen oder Toleranzentwicklung limitieren ihren Einsatz jedoch erheblich [2,3]. Gewebeverletzungen gehen einerseits mit veränderter Opioideffektivität, andererseits häufig mit Inflammation, veränderter Nozizeptoraktivität und veränderter Sauerstoffversorgung einher. Ob die Effektivität von Opioiden durch Prästimulation von nozizeptiven Neuronen mit Entzündungsmediatoren, mit aktivitätsregulierenden Substanzen oder durch Veränderung des Sauerstoffangebotes moduliert werden kann, ist nicht bekannt.

### Methodik

Primär sensorische Neuronen wurden aus Spinalganglien von männlichen und weiblichen adulten Wildtypmäusen isoliert, vereinzelt und in 96-Well-Platten kultiviert (Tierversuchsgenehmigungsnummer 84-02.05.20.13.045). Mit den zu untersuchenden Stimuli vorbehandelte Zellen wurden dann in Dosis-Antwort-Experimenten auf Reaktivität gegen die Opiode Fentanyl und Enkephalin getestet. Nach Fixierung wurden Veränderungen des Phosphorylierungsgrades der regulatorischen Untereinheit der Typ-II-Proteinkinase A (pRII) als zelluläres Aktivitätskorrelat immunzytochemisch mittels High Content Screening-Mikroskopie auf Einzelzellniveau quantifiziert.

### Ergebnisse

Fentanyl inhibierte die durch Forskolin induzierte PKA-II-Aktivität in primär sensorischen Neuronen (Abb. 1A) dosisabhängig (Abb. 1B). Nach 16-stündiger Prästimulation mit den Zytokinen TNF $\alpha$ , OSM oder NGF (jeweils 100 ng/ml) zeigte sich kein Einfluss auf die Fentanyl-induzierte Reduktion der PKA-II-Aktivität (Abb.1C). Eine 10-minütige Präinkubation mit dem L-Typ-Calciumkanal-Agonisten BayK8644 (0,5 und 5 µM) zur Steigerung der neuronalen Aktivität hatte ebenfalls keinen Einfluss auf die Wirkung von Fentanyl auf die PKA-II-Aktivität. Hingegen reduzierte eine Prästimulation mit dem L-Typ-Calciumkanal-Antagonisten Verapamil (20 und 200 µM) dosisabhängig die inhibitorische Wirkung

von Fentanyl und Leu-Enkephalin auf die PKA-II-Aktivität (Abb. 1D–E). Eine Prästimulation mit dem die mitochondriale Aktivität hemmenden CoCl<sub>2</sub> (300 µM) als zelluläres Modell für Hypoxie führte nach 72 Stunden zu einer Verschiebung der PKA-II-Grundaktivität und verstärkte die inhibitorische Wirkung von Fentanyl auf die PKA-II-Aktivität (Abb. 1F).

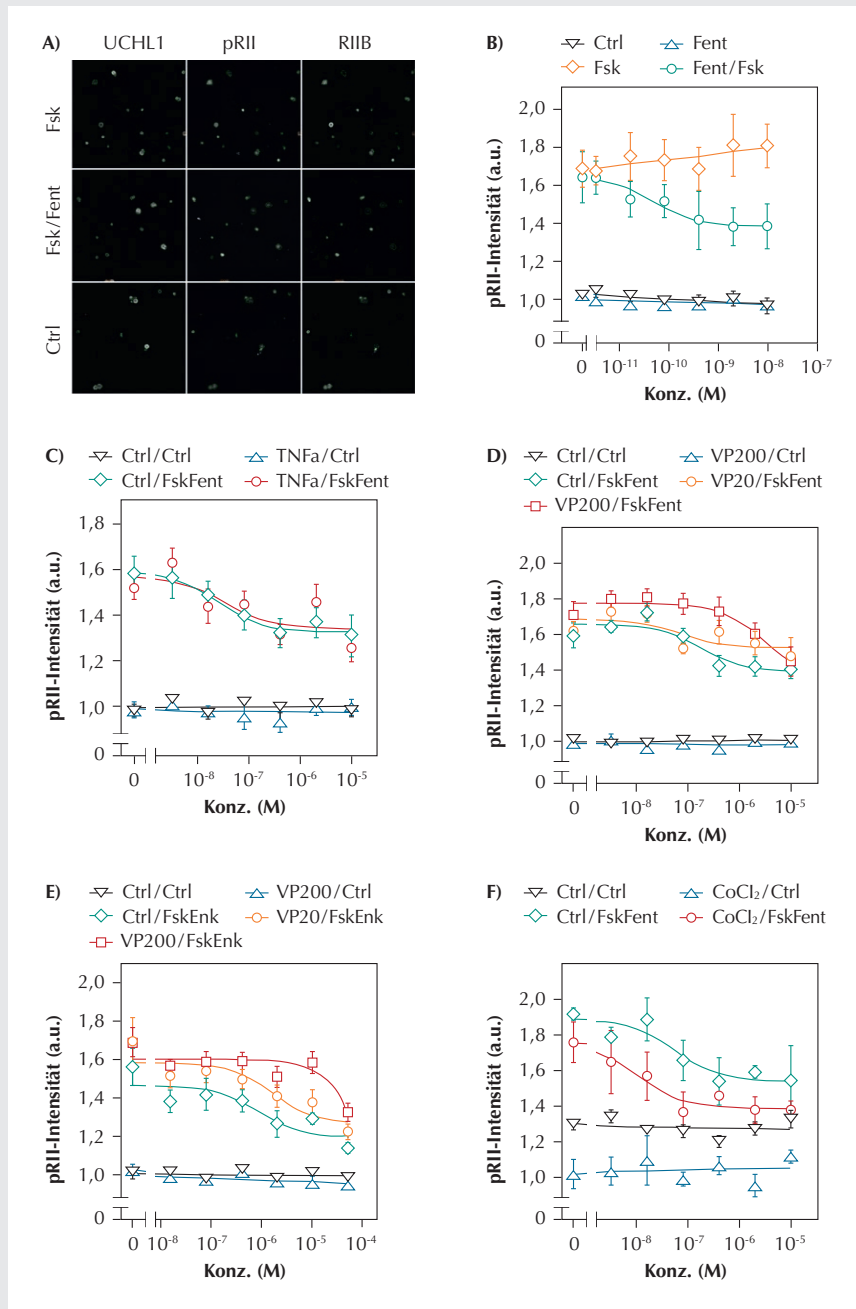
### Interpretation

Wir konnten zeigen, dass die Funktion von Opioidrezeptoren in primär sensorischen Neuronen auf zellulärer Ebene in unterschiedliche Richtungen modulierbar ist. Wir schließen daraus, dass die Wirkung der gewählten Entzündungsmediatoren auf die Opioidwirkung indirekt erfolgt, während Veränderungen der elektrischen Aktivität und der mitochondrialen Aktivität vermutlich durch direkte Aktivität auf das nozizeptive Neuron und seine opioidrezeptorvermittelten Prozesse wirkt. Nach der bereits erfolgten Optimierung von Opioidrezeptorliganden könnte die medikamentöse Potenzierung der Opioidrezeptorfunktion einen möglichen neuen therapeutischen Ansatzpunkt darstellen.

### Literatur

1. Nafziger AN, Barkin RL: Opioid Therapy in Acute and Chronic Pain. *J Clin Pharmacol* 2018;58:1111–1122
2. Boom M, Niesters M, Sarton E, Aarts L, Smith TW, Dahan A: Non-analgesic effects of opioids: opioid-induced respiratory depression. *Curr Pharm Des* 2012;18:5994–6004
3. Mercadante S, Arcuri E, Santoni A: Opioid-Induced Tolerance and Hyperalgesia. *CNS Drugs* 2019;33:943–955.

Abbildung 1



A) Repräsentative Bilder HCS-Analyse;

B) Fentanyl-Dosis-Wirkung (Mittelwerte  $\pm$  SEM,  $n = 3$ , > 17.000 Neurone pro Kondition);

C) Fentanyl-Dosis-Wirkung nach Prästimulation mit TNF $\alpha$  (100 ng/ml), (Mittelwerte  $\pm$  SEM,  $n = 7$ , > 22.000 Neurone pro Kondition);

D) Eine Prästimulation mit 200  $\mu$ M Verapamil führt zu einer signifikanten Verschiebung der Dosis-Wirkungs-Kurve von Fentanyl ( $p < 0.0001$ ,  $F_{3,106} = 9.570$ ) und des  $IC_{50}$  ( $p < 0,05$ ,  $F_{1,106} = 5,173$ ), (Mittelwerte  $\pm$  SEM,  $n = 8$ , > 29.000 Neurone pro Kondition);

E) Eine Prästimulation mit 20  $\mu$ M Verapamil führt zu einer signifikanten Verschiebung der Dosis-Wirkungs-Kurve von Leu-Enkephalin ( $p < 0,05$ ,  $F_{3,106} = 3,402$ ), (Mittelwerte  $\pm$  SEM,  $n = 8$ , > 24.000 Neurone pro Kondition);

F) Eine Prästimulation mit 300  $\mu$ M CoCl $_2$  führt nach 72 Std. zu einer signifikanten Verschiebung der PKA-II-Grundaktivität ( $p < 0,001$ , Zwei-Wege-ANOVA mit Šidák-Korrektur) und der Dosis-Wirkungs-Kurve von Fentanyl ( $p < 0,01$ ,  $F_{3,36} = 4,602$ ), (Mittelwerte  $\pm$  SEM,  $n = 3$ , > 8.000 Neurone pro Kondition).

## Eine maschinelle Beatmung mit niedrigem positiven end-expiratorischen Druck erhöht die mechanische Beatmungsleistung sowie die pulmonale neutrophilische Inflammation in einem experimentellen Modell des moderaten bis schweren akuten Lungenversagens

M. Scharffenberg<sup>1</sup> · R. Huhle<sup>1</sup> · J. Wittenstein<sup>1</sup> · X. Ran<sup>1</sup> · Y. Zhang<sup>1</sup> · A. Braune<sup>2</sup> · R. Theilen<sup>1</sup> · T. Koch<sup>1</sup> · M. Gama de Abreu<sup>1,3</sup>

- 1 Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus an der Technischen Universität Dresden
- 2 Klinik für Nuklearmedizin, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus an der Technischen Universität Dresden
- 3 Department of Intensive Care and Resuscitation, and Department of Outcomes Research, Anesthesiology Institute, Cleveland Clinic, Cleveland, Ohio, USA

Korrespondenz: martin.scharffenberg@ukdd.de

### Fragestellung

Maschinelle Beatmung (MB) kann zur beatmungsassoziierten Lungenschädigung (Ventilator-induced lung injury, VILI) führen. Während bereits VILI-Mechanismen identifiziert wurden, fokussierten sich Studien bisher hauptsächlich auf Effekte einzelner Beatmungsparameter wie Tidalvolumen (VT) oder Beatmungsdrücke. Die mechanische Beatmungsleistung (Mechanical power, MP) hingegen soll die Auswirkungen verschiedener Parameter in einer einzigen Variable zusammenfassen, indem sie die Energie pro Zeit, die auf das respiratorische System übertragen wird, beschreibt [1]. MP wurde bereits mit bestimmten VILI-Charakteristika in Zusammenhang gebracht, nicht aber mit der pulmonalen neutrophilischen Inflammation, einem wesentlichen Pathomechanismus des akuten Lungenversagens (Acute respiratory distress syndrome, ARDS) [2]. Das Ziel dieser Arbeit war daher, drei verschiedene Beatmungsstrategien hinsichtlich der MP und der mittels Positronenemissionstomographie (PET/CT) bestimmten neutrophilischen Inflammation zu untersuchen.

### Methodik

Nach Genehmigung (Landesdirektion Sachsen, 25-5131/474/31) wurden 24 weibliche Schweine anästhesiert, beatmet und instrumentiert. Auf die Induktion einer standardisierten Lungenschädigung mittels Surfactant-depletion folgte eine erste Ausgangs-PET/CT. Die Tiere wurden anschließend nach dem Open-Lung-Ansatz mit sechsständlichen Lungenrekrutierungsmanövern (OLA), nach der ARDSnet-Tabelle mit hohem positivem end-expiratorischem Druck (HighPEEP), oder



nach der ARDSnet-Tabelle mit niedrigem PEEP (LowPEEP), jeweils mit VT 6 ml/kg und nach Normokapnie titrierter Atemfrequenz (RR), beatmet (n = 8/Gruppe). In der Low- und HighPEEP-Gruppe wurden Beatmungseinstellungen stündlich angepasst. Physiologische Messungen erfolgten alle 6 h. Die PET/CT wurde 24 h nach initialer Bildgebung wiederholt. Als Surrogat der pulmonalen neutrophilen Inflammation diente die gewebespezifische Aufnahme von 2-Desoxy-2-[18F]flur-D-Glucose (KiS) [3], wobei deren Änderung ( $\Delta$ KiS) als Differenz von KiS zwischen beiden PET/CT berechnet wurde. MP wurde berechnet, indem die mechanische Energie pro Atemzug mittels numerischer Integration der aufgezeichneten Druck-Volumen-Kurven bestimmt und mit RR multipliziert wurde. Statistische Analysen erfolgten mittels parametrischer und nichtparametrischer Tests sowie allgemeinen linearen Modells ( $\alpha = 0,05$ , Levene-Test auf Varianzhomogenität, Shapiro-Wilk-Test auf Normalverteilung, Sidak-Adjustierung für Mehrfachvergleiche; Angaben als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung oder Median; Interquartilbereich (IQR)).

### Ergebnisse

Nach Etablieren der Lungenschädigung betrug der  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$   $113 \pm 33$  mmHg. Während der Interventionszeit war der mediane PEEP in der LowPEEP-Gruppe (5 cmH<sub>2</sub>O; IQR 0,1) signifikant niedriger als bei HighPEEP (12 cmH<sub>2</sub>O; IQR 0,2) und OLA (12 cmH<sub>2</sub>O; IQR 2,0) ( $p < 0,001$ ). RR ( $p = 0,007$ ) und  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  ( $p = 0,001$ ) waren in der LowPEEP-Gruppe signifikant niedriger als bei OLA, während Driving pressure ( $p < 0,001$ )

und Elastance des respiratorischen Systems ( $p = 0,001$ ) signifikant höher als in den anderen beiden Gruppen waren. In der LowPEEP-Gruppe war die MP (Abb. 1A), einschließlich ihrer elastischen und resistiven Komponenten, signifikant höher als bei HighPEEP und OLA ( $p = 0,002$ ).  $\Delta$ KiS war nach LowPEEP-Beatmung ( $0,0183 \pm 0,0109$  min<sup>-1</sup>) signifikant höher als nach OLA ( $0,0049 \pm 0,0088$  min<sup>-1</sup>;  $p = 0,024$ ), unterschied sich aber nicht von HighPEEP ( $0,0080 \pm 0,0073$  min<sup>-1</sup>;  $p = 0,104$ ) bzw. zwischen HighPEEP und OLA ( $p = 0,876$ ; Abb. 1B). Herzfrequenz und -zeitvolumen und mittlerer arterieller Druck unterschieden sich nicht zwischen den Gruppen. Die Noradrenalin-Gesamtdosis war bei OLA höher als bei LowPEEP ( $p = 0,033$ ), nicht aber als bei HighPEEP.

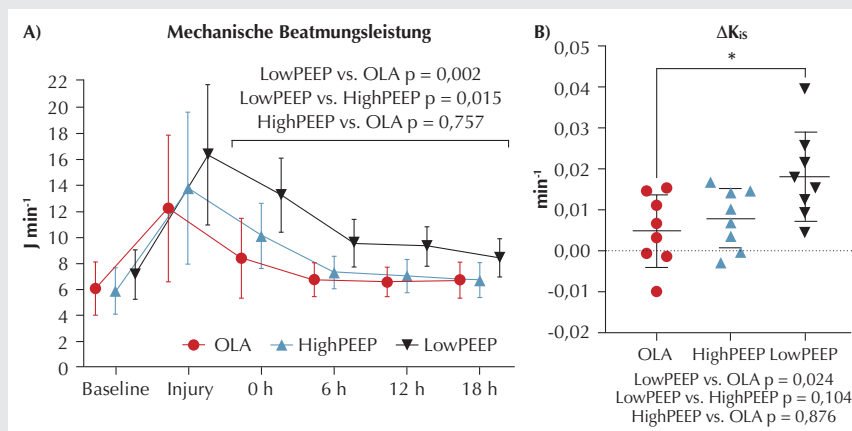
### Interpretation

In diesem experimentellen Modell des akuten Lungenversagens führte eine Beatmung mit niedrigem PEEP im Vergleich zu höherem PEEP zu einer Erhöhung der mechanischen Beatmungsleistung und der pulmonalen neutrophilen Entzündung.

### Literatur

1. Cressoni M, Gotti M, Chiurazzi C, Massari D, Algeri I, Amini M, et al: Mechanical Power and Development of Ventilator-induced Lung Injury. *Anesthesiology* 2016;124(5):1100–1118
2. Grommes J, Soehnlein O: Contribution of neutrophils to acute lung injury. *Mol Med* 2011;17(3–4):293–307
3. Wadsak W, Mitterhauser M: Basics and principles of radiopharmaceuticals for PET/CT. *Eur J Radiol* 2010;73(3):461–469.

Abbildung 1



**A)** Mechanische Beatmungsleistung, ermittelt aus den aufgezeichneten Druck-Volumen-Kurven zu den jeweiligen Zeitpunkten (Mittelwert und Standardabweichung; allgemeines lineares Modell mit Messwiederholung, Sidak-Adjustierung für Mehrfachvergleiche); **B)** Differenz der normierten <sup>18</sup>F-FDG-Aufnahmerate ( $\Delta$ KiS) zwischen beiden Positronenemissionstomographien, welche vor und am Ende der Interventionszeit durchgeführt wurden (Mittelwert und Standardabweichung; einfaktorielle Varianz-Analyse, Sidak-Adjustierung für Mehrfachvergleiche).

### Einfluss von positivem endexpiratorischem Druck auf die regionale Verteilung von pulmonaler Perfusion und Belüftung, Lungenfunktion und respiratorische Mechanik während Einlungenbeatmung am Schwein

J. Wittenstein<sup>1</sup> · M. Scharffenberg<sup>1</sup> · J. Fröhlich<sup>1</sup> · T. Koch<sup>1</sup> · R. Huhle<sup>1</sup> · M. Gama de Abreu<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Universitätsklinikum Carl Gustav Carus an der Technischen Universität Dresden

<sup>2</sup> Department of Intensive Care and Resuscitation, Anesthesiology Institute, Cleveland Clinic, Cleveland, Ohio, USA

Korrespondenz: jakob.wittenstein@ukdd.de

### Fragestellung

Die Einlungenbeatmung (OLV) geht mit ausgeprägten Veränderungen der Ventilation und pulmonalen Perfusion einher [1]. Ein positiver endexpiratorischer Druck (PEEP) kann die Funktion der beatmeten Lunge verbessern, indem er die Atelektasenbildung einschränkt [2]. Der PEEP kann jedoch auch zu einer Überdehnung bereits geöffneter Alveolen führen und dadurch den intrapulmonalen Shunt verstärken, indem Blut in die nicht belüftete Lunge verlagert wird. Welcher PEEP während OLV eingestellt werden sollte, ist jedoch nach wie vor umstritten [3]. Wir stellten die Hypothese auf, dass während OLV in Rückenlage die Verschiebung der Perfusion von der beatmeten zur nicht-beatmeten Lunge vom PEEP-Wert abhängt.

### Methodik

Nach behördlicher Genehmigung (DD25-5131/496/33) wurden neun anästhesierte weibliche, juvenile Schweine nach dem Zufallsprinzip einer von vier Sequenzen von OLV ( $V_T = 5$  ml/kg) mit PEEP 0 (OLV0), 5 (OLV5) sowie 15 cmH<sub>2</sub>O (OLV15) und einem PEEP nach der besten Compliance des respiratorischen Systems titriert (OLVbest; je 45 min) zugeteilt. Zwischen den Interventionen erfolgte eine Zweilungenbeatmung zur Schaffung gleicher Ausgangsbedingungen. Um einen thoraxchirurgischen Eingriff und die damit verbundene Entzündungsreaktion zu imitieren, wurde eine Thorakotomie des rechten Hemithorax durchgeführt und Lipopolysaccharid intravenös mit einer Rate von 0,5  $\mu$ g/kg/h verabreicht. Wir untersuchten die Verteilung der pulmonalen Perfusion mit fluoreszenzmarkierten Mikrosphären, die Belüftungsverteilung mittels endexpiratorischer und endinspiratorischer Computertomographie (CT), den Gasaustausch, die respiratorische Mechanik und die Hämodynamik während OLV0, OLV5, OLVbest und OLV15. Die statistische Auswertung erfolgte mittels SPSS (Version 27, IBM Corp., USA) mittels allgemeinen linearen Modells für wiederholte

Messungen (Innersubjektvariable: PEEP; Kontrast: polynomial); Zwischensubjektvariable: Randomisierungssequenz) ( $p < 0,05$ , Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung).

### Ergebnisse

Während OLV unterschiedlich die relative Perfusion der beatmeten und nicht-beatmeten Lunge nicht zwischen den verschiedenen PEEP-Stufen (Abb. 1). In der belüfteten linken Lunge wurde das Zentrum der relativen Perfusion mit zunehmendem PEEP entlang der normierten ventrodorsalen Achse (0 % = dorsal; 100 % = ventral) nach dorsal (OLV0 35,7  $\pm$  3,7 %, OLV5 32,0  $\pm$  3,2 %; OLVbest 28,8  $\pm$  5,1 %, OLV15 26,9  $\pm$  5,1 %;  $p \leq 0,001$ ) und entlang der normierten kaudokraniellen Achse (0 % kaudal, 100 % kranial) nach kaudal (OLV0 51,6  $\pm$  3,9 %, OLV5 50,4  $\pm$  3,2 %, OLVbest 45,4  $\pm$  2,9 %, OLV15 42,7  $\pm$  2,2 %;  $p \leq 0,001$ ) verschoben. Das Ventilationszentrum wurde mit zunehmendem PEEP nach dorsal ( $p \leq 0,001$ ) und kaudal ( $p \leq 0,001$ ) verschoben. Mit zunehmendem PEEP kam es zu einer Zunahme des endexpiratorischen normal- und über-belüfteten Kompartiments und einer Abnahme des nicht-belüfteten Kompartiments (Abb 1). Nur OLV15 führte zu einer Reduktion des endexpiratorischen minder-belüfteten Kompartiments. OLVbest und OLV15 reduzierte gegenüber den anderen PEEP-Stufen das tidale Recruitment-Derecruitment, während sich die tidale Über-

dehnung zwischen den PEEP-Stufen nicht unterschied ( $p = 0,05$ ) (Abb. 1). Das  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  war bei OLV15 (128  $\pm$  69 mmHg) und OLVbest (149,3  $\pm$  69,6 mmHg) signifikant höher als bei OLV0 (75  $\pm$  19 mmHg;  $p = 0,029$ ). Der Driving Pressure war bei OLV15 (22,3  $\pm$  3,5 cmH<sub>2</sub>O) signifikant höher als bei allen anderen PEEP-Werten ( $p < 0,001$ ). Das Herzzeitvolumen war bei OLV15 (5,5  $\pm$  1,5 L/min) signifikant niedriger als bei OLV0 (7,6  $\pm$  3 L/min) und OLV5 (7,4  $\pm$  2,9 L/min;  $p = 0,004$ ).

### Interpretation

In diesem OLV-Modell in Rückenlage am Schwein führte ein zunehmender PEEP zu keiner Verschiebung der Perfusion von der beatmeten zur nicht-beatmeten Lunge. In der belüfteten Lunge wurde die Perfusion und die Ventilation mit steigendem PEEP nach dorsal und kaudal verschoben. Ein PEEP von 15 cmH<sub>2</sub>O führte zu einer besseren Oxygenierung, jedoch auch zu einem erhöhten Driving Pressure und einer Reduktion des Herzzeitvolumens.

### Literatur

1. Wittenstein J, Scharffenberg M, Ran X, Zhang Y, Keller D, Tauer S, et al: Effects of Body Position and Hypovolemia on the Regional Distribution of Pulmonary Perfusion During One-Lung Ventilation in Endotoxemic Pigs. *Front Physiol* 2021;12:717269

2. Kiss T, Wittenstein J, Becker C, Birr K, Cinnella G, Cohen E, et al: Protective ventilation with high versus low positive end-expiratory pressure during one-lung ventilation for thoracic surgery (PROTHOR): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2019;20(1):213
3. Battaglini D, Ball L, Wittenstein J, Cohen E, Gama DE Abreu M, Pelosi P: PEEP in thoracic anesthesia: pros and cons. *Minerva Anesthesiol.* 2021;87(2):223–229. DOI: 10.23736/S0375-9393.20.14797–7. Epub 2020 Dec 10. PMID: 33300325.

### Systematische Evaluierung von populationspharmakokinetischen Modellen für Meropenem zur klinischen Anwendung bei IntensivpatientInnen – eine multizentrische Analyse

U. Liebchen<sup>1</sup> · C. Dorn<sup>2</sup> · A. Brinkmann<sup>3</sup> · A. Roehr<sup>3</sup> · O. Frey<sup>3</sup> · C. Scharf<sup>1</sup> · M. Zoller<sup>1</sup> · S.G. Wicha<sup>4</sup> · I. Minichmayr<sup>5</sup>

- 1 Klinik für Anaesthesiologie, Ludwig-Maximilians-Universität, München
- 2 Abteilung für klinische Pharmazie, Universität Regensburg
- 3 Klinik für Anesthesiologie, operative Intensivmedizin und spezielle Schmerztherapie, Klinikum Heidenheim
- 4 Abteilung für Klinische Pharmazie, Institut für Pharmazie, Universität Hamburg
- 5 Abteilung für Pharmazie, Uppsala Universität, Uppsala, Schweden

### Korrespondenz:

uwe.liebchen@med.uni-muenchen.de

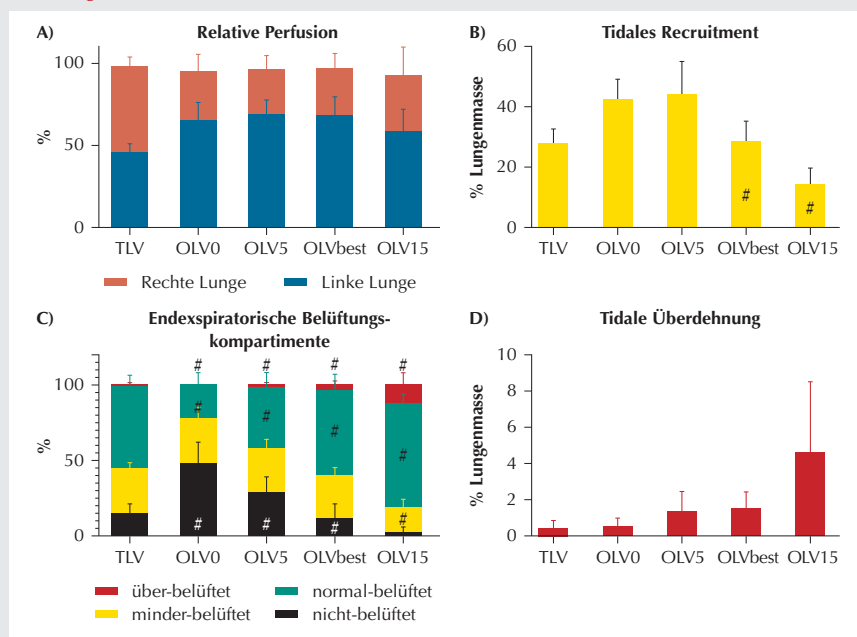
### Fragestellung

Meropenem stellt eine wichtige Option zur Therapie von schweren (nosokomialen) Infektionen dar. Für eine rationale Antibiotikatherapie bei IntensivpatientInnen ist die Berücksichtigung von pharmakokinetischen Einflussfaktoren erforderlich, da Standarddosierungen häufig zu Unter- bzw. Überdosierung führen. Die Antibiotikatherapie kann mittels populationspharmakokinetischer (popPK) Modelle individualisiert werden, und zwar je nach Verfügbarkeit von Therapeutischem Drug Monitoring (TDM) (i) a priori, d. h. ausschließlich basierend auf PatientInnencharakteristika ohne TDM, oder (ii) in Kombination mit Meropenem-Messungen im Plasma (= Bayes'sche Vorhersage). Die Verwendung eines geeigneten popPK-Modells für die Zielpopulation stellt dabei eine wichtige Voraussetzung dar. In der vorliegenden Arbeit wurden publizierte popPK-Modelle für Meropenem hinsichtlich Vorhersagegenauigkeit als Voraussetzung für deren klinische Anwendung evaluiert.

### Methodik

Wir führten eine systematische Literatursuche durch und identifizierten 22 parametrische

Abbildung 1



A–D) Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung; TLV: Zwei-Lungenbeatmung; OLV: Ein-Lungenbeatmung mit positivem endexpiratorischen Druck 0, 5, 15 cmH<sub>2</sub>O und titriert nach bester Compliance. #:  $p \leq 0,05$  vs. alle anderen PEEP-Stufen.

PopPK-Modelle für PatientInnen ohne Nierenersatzverfahren. Modellvorhersagen (NON-MEM 7.4) wurden für die zweite gemessene Meropenem-Konzentration (Talkonzentrationen bei intermittierender Gabe) jedes/r Patienten/in aus einem multizentrischen, nationalen Datensatz auf zwei Arten durchgeführt und verglichen: (i) a priori (s.o.) oder (ii) unter zusätzlicher Berücksichtigung der jeweils ersten gemessenen Meropenem-Konzentration. Die vorhergesagte zweite Konzentration wurde mit der zweiten gemessenen Konzentration mittels statistischer Gütekriterien für Richtigkeit und Präzision verglichen (rBias = relativer Bias; rRMSE = relative mittlere Wurzel der Fehlerquadratsumme; Bezugsgröße: gemessene Konzentrationen). Der Datensatz umfasste 4 Studien: Heidenheim (Referenznummer der lokalen Ethikkommission: 351/14, kontinuierliche Gabe, „Real-World-Datensatz“), München I (428-12, intermittierende Gabe, prospektive Studie), München II (18-578, intermittierende Gabe, „Real-World-Datensatz“), Regensburg (18-1020-101, kontinuierliche Gabe, prospektive Studie), ntotal = 394.

### Ergebnisse

Die untersuchten Modelle basierten auf heterogenen PatientInnengruppen sowie Dosierungsschemata und berücksichtigten unter-

schiedliche PatientInnenfaktoren. Die popPK-Modelle variierten infolgedessen hinsichtlich ihrer a priori-Vorhersage der klinischen Daten (rBias: -55,5–84,2 %, rRMSE: 79,4–304,1 %, adäquatestes Modell: Doh et al. 2010: rBias -4,2 %, rRMSE 95,4 %, niedrigster rRMSE: Ohata et al. 2011: rBias: -27,2 %, rRMSE: 79,4 % [1,2]). Die Vorhersagegüte verbesserte sich, wenn die zweite gemessene Meropenemkonzentration unter Berücksichtigung der ersten gemessenen Konzentration vorhergesagt wurde (rBias: -41,3–19,7 %, rRMSE: 70,9–153,6 %, adäquatestes Modell und niedrigster rRMSE: Zhou et al. 2011: rBias -0,7 %, rRMSE 71,5 % [3]). Vorhersagen von Daten basierend auf kontinuierlicher Infusion waren erheblich präziser im Vergleich zu intermittierender Infusion (kontinuierlich vs. intermittierend, jeweils Median der Ergebnisse aller Modelle: a priori: rRMSE 36,5 vs. 156,7 %, rBias -14,4 vs. 26,0 %; Bayes'sche Vorhersage: rRMSE 28,5 vs. 99,0 %, rBias -4,0 vs. 5,0 %).

### Interpretation

Die 22 untersuchten Meropenem-Modelle unterschieden sich deutlich hinsichtlich ihrer Vorhersagekraft für IntensivpatientInnen aus verschiedenen Zentren. Dies unterstreicht die Wichtigkeit von Modellevaluierungen vor dem klinischen Einsatz. Es zeigte sich, dass

bereits eine einzige Meropenem-Konzentrationsmessung im Rahmen von TDM insbesondere die Richtigkeit, aber auch die Präzision der Modellvorhersagen deutlich verbessert. Die vorliegende Arbeit legt einen wichtigen Grundstein für die praktische Einführung einer modellbasierten, individualisierten Antibiotikatherapie mit dem Ziel, Fehldosierungen, nachfolgendes Therapieversagen oder Toxizität zu vermeiden. Gleichzeitig wird ein ressourcenschonender Umgang mit TDM-Kapazitäten ermöglicht.

### Literatur

1. Doh K, Woo H, Hur J, Yim H, Kim J, Chae H, et al: Population pharmacokinetics of meropenem in burn patients. *J Antimicrob Chemother* 2010;65:2428–2435
2. Ohata Y, Tomita Y, Nakayama M, Tamura K, Tanigawara Y: Optimal treatment schedule of meropenem for adult patients with febrile neutropenia based on pharmacokinetic-pharmacodynamic analysis. *J Infect Chemother* 2011;17:831–841
3. Zhou Q, He B, Zhang C, Zhai S, Liu Z, Zhang J: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of meropenem in elderly chinese with lower respiratory tract infections: population pharmacokinetics analysis using nonlinear mixed-effects modelling and clinical pharmacodynamics study. *Drugs Aging* 2011;28:903–912.

Abbildung 1



Relativer Bias (rBias) und relativer Root Mean Squared Error (rRMSE: Wurzel der mittleren Fehlerquadratsumme) der vorhergesagten vs. gemessenen zweiten Meropenem-Konzentration von 394 IntensivpatientInnen. **PRIOR**: a priori Vorhersage; **BAYES**: Bayes'sche Vorhersage.



## Einsatz von intravenösen IgM-angereicherten Immunglobulinen in der Behandlung von schwerem COVID-19 – eine multizentrische retrospektive Kohortenstudie

F. Zimmer<sup>1</sup> · H. Haberl<sup>1</sup> · U. Achtzehn<sup>2</sup> · T. Koch<sup>3</sup> · D. Kindgen-Milles<sup>4</sup> · A. Nierhaus<sup>5</sup> · M. Dietrich<sup>6</sup> · K. Zacharowski<sup>7</sup> · P. Rosenberger<sup>8</sup> · P. Meybohm<sup>9</sup> · R. Ullrich<sup>10</sup> · N. Timmesfeld<sup>11</sup> · M. Adamzik<sup>1</sup> · T. Rahmel<sup>1</sup>

- 1 Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie, Universitätsklinikum Knappschaftskrankenhaus Bochum
- 2 Klinik für Innere Medizin IV-Pneumologie/ Intensivmedizin, Klinikum Chemnitz gGmbH
- 3 Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden an der Technischen Universität Dresden
- 4 Klinik für Anästhesiologie, Universitätsklinikum Düsseldorf
- 5 Klinik für Intensivmedizin, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
- 6 Klinik für Anästhesiologie, Universitätsklinikum Heidelberg
- 7 Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie, Universitätsklinikum Frankfurt
- 8 Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin, Universitätsklinikum Tübingen
- 9 Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin und Schmerztherapie, Universitätsklinikum Würzburg
- 10 Abteilung für Allgemeine Anästhesie und Intensivmedizin, Medizinische Universität Wien
- 11 Abteilung für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie, Ruhr-Universität Bochum

**Korrespondenz:** Tim.Rahmel@kk-bochum.de

### Hintergrund

Eine Fehlregulation des Immunsystems mit überwiegend inflammationsassoziierten Organschäden, insbesondere in der Lunge, wird als entscheidender Faktor für das schwere Verlaufsbild von COVID-19 angesehen und als Angriffspunkt für adjunktive Therapieansätze genutzt [1]. Aufgrund der immunmodulierenden Wirkung von intravenösen Immunglobulinen werden diese in der Behandlung von COVID-19 eingesetzt, ein eindeutiger Nutzen lässt sich aus der aktuellen Literatur jedoch nicht ableiten [2,3]. Dieses wird mit der großen Heterogenität in Bezug auf die Erkrankungsschwere und die Krankheitsstadien sowie dem Fehlen standardisierter Behandlungsschemata erklärt. Daher haben wir die Fragen untersucht, in welcher Patientensubgruppe die Gabe von intravenösen IgM-angereicherten Immunglobulinen (IGAM) 1. mit einem verbesserten 30-Tages-Überleben assoziiert ist und 2. eine schnellere Erholung von der Organunterstützung begünstigt.

### Methoden

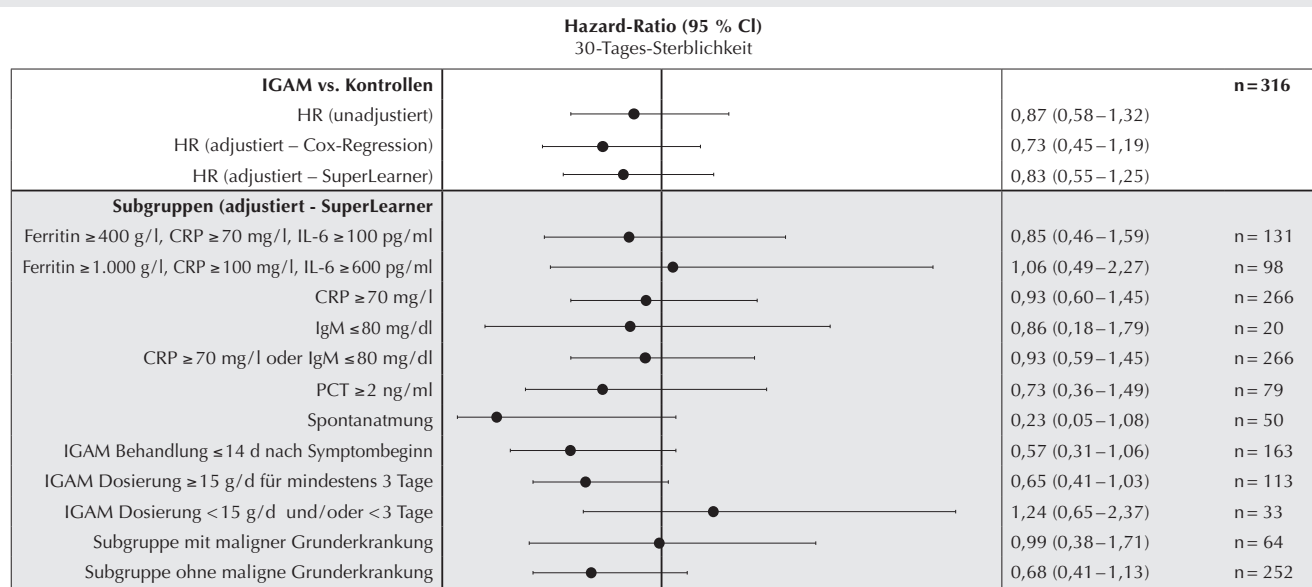
In einer retrospektiven, multizentrischen Kohortenstudie (DRKS00025794, Ethikvotum der Ruhr-Universität Bochum Nr. 21-7258-BR) wurden 316 Patienten eingeschlossen, die zwischen Mai 2020 und April 2021 wegen einer schweren COVID-19-Erkrankung auf 10 deutschen und österreichischen Intensivstationen behandelt worden waren. Als primärer Endpunkt wurde die 30-Tages-Sterb-

lichkeit definiert. Zudem wurden die Anzahl der Tage ohne organunterstützende Therapie (i. e. Beatmung, Dialyse und Vasopressoren), die Dauer des Intensivaufenthaltes und der klinische Verlauf sowie Dosierung, Zeitpunkt und Dauer der IGAM-Gabe ausgewertet. Eine Adjustierung der Verteilungsungleichheiten zwischen den Gruppen erfolgte mittels Propensity-Score-Gewichtung unter Verwendung eines auf maschinellem Lernen basierenden Super-Learner-Algorithmus.

### Ergebnisse

Von den 316 eingeschlossenen Patienten erhielten 146 eine Behandlung mit IGAM. 170 Patienten ohne IGAM-Therapie bildeten die Kontrollgruppe. Die Patienten in der IGAM-Gruppe waren mit  $59,4 \pm 12,7$  Jahren jünger als in der Kontrollgruppe mit  $62,5 \pm 11,6$  Jahren ( $p = 0,027$ ). Sie hatten häufiger eine maligne Grunderkrankung (23,3 % IGAM vs. 8,2 % Kontrollgruppe;  $p = <0,001$ ) sowie eine immunsupprimierende Dauermedikation (12,3 % IGAM vs. 4,1 % Kontrollgruppe;  $p = 0,013$ ) und waren klinisch schwerer erkrankt, ersichtlich an einem höheren SOFA-Score ( $10,4 \pm 3,8$  IGAM vs.  $9,5 \pm 3,9$  Kontrollgruppe;  $p = 0,035$ ). Nach Adjustierung waren die Gruppen vergleichbar gewichtet. In Bezug auf den primären Endpunkt war die 30-Tages-Sterblichkeit in der Gesamtkohorte durch die Behandlung mit IGAM nicht verbessert (HRadj: 0,83, 95 %-CI: 0,55–1,25) (Abb. 1). Ein positiver Einfluss auf das Überleben deutete sich ab einer täglichen Dosis von

Abbildung 1



**30-Tages-Sterblichkeit im Vergleich zwischen Behandlung mit IGAM und der Kontrollgruppe.** In den einzelnen Rubriken sind die Effekte für unterschiedliche Subgruppenanalysen und Adjustierungsmethoden aufgeführt. **IGAM:** intravenöse IgM-angereicherte Immunglobuline; **HR:** Hazard-Ratio; **CRP:** C-reaktives Protein; **IL-6:** Interleukin-6; **IgM:** Immunglobulin-M; **PCT:** Procalcitonin.

≥ 15 g bei einer Therapiedauer von ≥ 3 Tagen an (HRadj: 0,65, 95 %-CI: 0,41–1,03). Ein früher Therapiebeginn in den ersten 14 Tagen nach Symptombeginn (HRadj: 0,57, 95 %-CI: 0,31–1,06) sowie bei Patienten, die zu Beginn der IGAM-Therapie noch nicht kontrolliert beatmet wurden (HRadj: 0,23, 95 %-CI: 0,05–1,08), zeigte einen positiven Trend ohne statistische Signifikanz. Bei den organunterstützungsfreien Tagen zeigte sich kein relevanter Unterschied.

### Interpretation

Die Verabreichung von IGAM bei kritisch kranken, aber noch nicht kontrolliert beatmeten COVID-19-Patienten scheint bei einer ausreichenden Dosis (≥ 15 g/Tag) und Behandlungsdauer (≥ 3 Tage) zu einer Verbesserung des Überlebens zu führen. Unsere Ergebnisse bekräftigen zudem die Wichtigkeit eines frühzeitigen Therapiebeginns vor Erreichen der maximalen Erkrankungsschwere. Aufgrund des retrospektiven Studiendesigns und der breiten Konfidenzintervalle konnte keine statistische Signifikanz erreicht werden. Unsere Studie liefert somit wichtige Erkenntnisse für die Gestaltung zukünftiger randomisiert-kontrollierter Interventionsstudien sowie die individuelle klinische Behandlung kritisch kranker COVID-19-Patienten.

### Literatur

1. Gustine JN, Jones D: Immunopathology of Hyperinflammation in COVID-19. *Am J Pathol* 2021;191(1):4–17. DOI:10.1016/j.ajpath.2020.08.009
2. Danieli MG, Piga MA, Paladini A, Longhi E, Mezzanotte C, Moroncini G, Shoenfeld Y: Intravenous immunoglobulin as an important adjunct in the prevention and therapy of coronavirus 2019 disease. *Scand J Immunol* 2021;94(5):e13101. DOI: 10.1111/sji.13101
3. Mazeraud A, Jamme M, Mancusi RL, et al: Intravenous immunoglobulins in patients with COVID-19-associated moderate-to-severe acute respiratory distress syndrome (ICAR): multicentre, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial [published online ahead of print, 2021 Nov 11]. *Lancet Respir Med* 2021;S2213-2600(21)00440-9. DOI:10.1016/S2213-2600(21)00440-9.

### Gasanalytik des Headspace von Blutkulturen ermöglicht frühzeitige Erkennung einer Escherichia coli-Bakteriämie im Tiermodell

M. Euler<sup>1</sup> · T. Perl<sup>2</sup> · I. Eickel<sup>1,2</sup> · A. Dudakova<sup>3</sup> · C. Drees<sup>4</sup> · W. Vautz<sup>4</sup> · K. Meissner<sup>1</sup> · N. Kunze-Szikszay<sup>1</sup>

- 1 Klinik für Anästhesiologie, Universitätsmedizin Göttingen
- 2 Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Kinderchirurgie, Universitätsmedizin Göttingen
- 3 Institut für Medizinische Mikrobiologie und Virologie, Universitätsmedizin Göttingen
- 4 Leibniz-Institut für Analytische Wissenschaften – ISAS – e.V., Dortmund

#### Korrespondenz:

maximilian.euler@med.uni-goettingen.de

### Fragestellung

Blutkulturen bilden den diagnostischen Goldstandard der Blutstrominfektion, benötigen aber weiterhin Befundumlaufzeiten von 24 bis 48 Stunden. Die Detektion von volatilen organischen Komponenten mikrobiellen Ursprungs (mVOC) könnte eine betseitig anwendbare nichtinvasive Methode zur schnellen Erregeridentifizierung sein [1,2]. Dies würde einen Zeitvorteil hinsichtlich adäquater antimikrobieller Therapie bei der Sepsis darstellen. Wir untersuchten, ob die Analyse der Gasphase in Blutkulturflaschen (sog. Headspace) mittels Gaschromatographie-Ionenmobilitätsspektrometrie (GC IMS) mit automatisierter Probennahme eine Differenzierung infizierter und nichtinfizierter Tiere eines E.coli-Sepsismodells ermöglicht.

### Methodik

Nach Genehmigung (Nds. LAVES AZ 20/3431) wurde bei 6 Tieren der E. coli-Gruppe (weibl. New Zealand White Rabbit) eine Sepsis durch intravenöse Gabe von E. coli (DSM 25944) induziert (2,96 3,64 x 10<sup>9</sup> CFU). Die Kontrollgruppe mit 6 Tieren erhielt steriles LB-Medium intravenös. Nach 10 Stunden wurde ein Paar Blutkulturen (BacT/ALERT® FA/FN Plus, bioMérieux, Nürtingen) gewonnen und über 36 Stunden bei 37 °C inkubiert und agitiert. Mittels automatisierter Probennahme erfolgte alle 2 Stunden die Analyse des Headspace aus aerober und anaerober Blutkultur im GC-IMS (FlavourSpec®, G.A.S. mbH, Dortmund). Im Anschluss wurden Subkulturen auf Agarplatten angelegt und mittels MALDI-TOF untersucht.

### Ergebnisse

Es wurden Signalintensitäten von 113 mVOC-Peakregionen während 19 Untersuchungszeitpunkten registriert und statistisch analysiert. Mittels Hauptkomponentenanalyse (Principal Component Analysis) der 113 Peakregionen konnten 15 Regionen identifiziert werden,

deren SI-Trends sich im Verlauf der 36 Stunden zwischen den Gruppen unterschieden und als geeignet zur Differenzierung angesehen wurden. Die Hauptkomponentenanalyse der 15 selektierten Peakregionen ergab nach 6 Stunden eine Differenzierung von E. coli- und Kontrollgruppe, wobei 74,54 % der Datenvarianz durch die Hauptkomponenten 1 und 2 beschrieben wurden. Nach 8 Stunden wurden 84,68 % und nach 12 Stunden das Maximum von 89,98 % erreicht. Wurde die zeitliche Entwicklung der Signalintensitäten einzelner Peaks betrachtet, so zeigte beispielhaft die Peakregion P\_15 signifikante SI-Unterschiede nach 6 Stunden im anaeroben und nach 8 Stunden im aeroben Milieu. Die Signalintensitäten der anderen 14 Peakregionen wiesen eine ähnliche zeitliche Dynamik auf. Die mikrobiologische Referenzdiagnostik bestätigte das ausschließliche Wachstum von E. coli in den Blutkulturen der E. coli Gruppe und fehlendes Keimwachstum in den Blutkulturen der Kontrollgruppe.

### Schlussfolgerungen

Die vorliegende Studie wendete erstmals in vivo eine GC-IMS-basierte Headspace-Analytik zur schnellen Erregerdiagnostik in Blutkulturen an. Die Methode erlaubte bereits nach 6 Stunden die Identifikation E. coli-infizierter Blutkulturen im anaeroben Milieu anhand spezifischer Peaks. Im aeroben Milieu ist dies nach 8 Stunden möglich. Damit ist innerhalb weniger Stunden eine Differenzierung beider Gruppen möglich. Mit der in Aussicht gestellten kurzen Befundumlaufzeit sollte das hieraus ersichtliche Potenzial der Methode in weiterführenden Studien untersucht werden. Hierbei sollte ein erweitertes Erreger- und Indikationsspektrum hinzugezogen und hinsichtlich der Reproduzierbarkeit, der Identifizierung von mVOC-Substanzen sowie der Übertragbarkeit auf humane Proben bewertet werden. Die Arbeit konnte das Potenzial der Methode als betseitig anwendbares Verfahren zur schnellen Erregerdiagnostik in Blutkulturen aufzeigen.

### Literatur

1. Jünger M, Vautz W, Kuhns M, Hofmann L, Ulbricht S, Baumbach JI, Quintel M, Perl T: Ion mobility spectrometry for microbial volatile organic compounds: a new identification tool for human pathogenic bacteria. *Applied microbiology and biotechnology* 2012;93:2603–2614
2. Drees C, Vautz W, Liedtke S, Rosin C, Althoff K, Lippmann M, et al: GC IMS headspace analyses allow early recognition of bacterial growth and rapid pathogen differentiation in standard blood cultures. *Applied microbiology and biotechnology* 2019;103:9091–9101.

## Der CMV-Serostatus beeinflusst die Immunreaktion in der Sepsis und nimmt Einfluss auf die Letalität

M. Unterberg<sup>1</sup> · S.F. Ehrentraut<sup>5</sup> · D. Ziehe<sup>1</sup> · H. Nowak<sup>1</sup> · D. Kleefisch<sup>2</sup> · K. Rump<sup>1</sup> · A. von Busch<sup>1</sup> · T. Bracht<sup>2</sup> · A. Zarbock<sup>9</sup> · B. Ellger<sup>8</sup> · B. Sitek<sup>2</sup> · K. Marcus<sup>2</sup> · E. Steinmann<sup>6</sup> · D. Henzler<sup>7</sup> · C. Putensen<sup>5</sup> · U.H. Frey<sup>10</sup> · N. Babel<sup>3,4</sup> · M. Eisenacher<sup>2</sup> · M. Adamzik<sup>1</sup> · T. Rahmel<sup>1</sup> · B. Koos<sup>1</sup>

- Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie, Universitätsklinikum Knappschaftskrankenhaus Bochum
- Medizinisches Proteom Center der Ruhr-Universität Bochum
- Medizinische Fakultät, Universitätsklinikum Marienhospital Herne, Ruhr-Universität Bochum
- Institut für med. Immunologie, Berlin-Brandenburg Center für Regenerative Therapien, Charité Universitätsmedizin Berlin
- Abteilung für Anästhesiologie und Intensivmedizin, Universität Bonn
- Abteilung für molekulare und medizinische Virologie der Ruhr-Universität Bochum
- Universitätsklinik für Anästhesiologie, operative Intensivmedizin, Rettungsmedizin und Schmerztherapie der Ruhr-Universität Bochum, Campus OWL, Klinikum Herford AöR
- Klinik für Anästhesie, Intensivmedizin und Schmerztherapie, Knappschaft-Krankenhaus Klinikum Westfalen, Dortmund
- Klinik für Anästhesiologie, operative Intensivmedizin und Schmerztherapie, Universitätsklinikum Münster
- Klinik für Anästhesiologie, operative Intensivmedizin, Schmerz- und Palliativmedizin Marien Hospital Herne, Universitätsklinikum der Ruhr-Universität Bochum

### Korrespondenz:

matthias.unterberg@kk-bochum.de

### Fragestellung

Das humane Zytomegalievirus ist ein weltweit verbreitetes Virus aus der Familie der Herpesviren. Die Durchseuchung einer Gesellschaft ist abhängig von Alter und Lebensstandard mit 30 bis 90 % angegeben. Die Erstinfektion mit dem Zytomegalievirus verläuft bei gesunden, immunkompetenten Menschen in 75–99 % der Fälle ohne oder nur mit geringen Krankheitssymptomen. Nach der Erstinfektion verbleibt das Virus allerdings lebenslang in den Zellen verschiedenster Organe oder Immunzellen und beeinflusst kontinuierlich immunologische Reaktionen [1,2]. Unbekannt ist, ob diese Effekte in der Sepsis klinisch relevant werden. Deshalb haben wir die Hypothese getestet, ob CMV-IgG-seropositive Patienten im Vergleich zu seronegativen Patienten eine unterschiedliche Zytokinexpression in der Sepsis aufweisen und ob der CMV-Serostatus und die dadurch beeinflusste Immunreaktion mit einem Unterschied in der 30-Tage-Letalität assoziiert ist.

### Methodik

208 Sepsispatienten wurden prospektiv, multizentrisch eingeschlossenen (Sepsis-III; März

2018 bis Oktober 2019; Ethikvotum RUB: 18-6606 – BR; SepsisDataNet.NRW), und mittels Serion Elisa classic CMV IgG Kit (Vi-rion/Serion, Würzburg, Deutschland) der CMV-Serostatus am Tag 1 nach Sepsisdiagnose analysiert. Des Weiteren wurde mit dem LegendPlex Human Inflammation Panel 1 (Biolegend, San Diego, SA, USA) die Konzentration von 13 Zytokinen im Serum quantifiziert. Der Zytokin-Schwellenwert für Interleukin 6 (IL6) für die beste Diskriminierung des 30-Tage-Überleben wurde aus der Verteilungskurve abgeleitet. Das 30-Tage-Überleben in Abhängigkeit vom CMV-Serostatus sowie von den getesteten Zytokinen wurde univariat mittels Kaplan-Meier-Analyse und Log-Rank-Test sowie multivariat durch eine Cox-Regression getestet (SPSS v28; IBM).

### Ergebnisse

208 Patienten (127 männlich/81 weiblich, medianes Alter 64 Jahre (IQR: 54–74 Jahre)) wurden in die Analyse eingeschlossen. Der mediane SOFA-Score bei Einschluss war 8 (IQR: 5–11). 60 % der Patienten zeigten am Tag 1 einen positiven Serostatus für das Zytomegalievirus. Dieser CMV-Serostatus an Tag 1 war signifikant mit der 30-Tage-Letalität assoziiert. CMV-seropositive Patienten zeigten eine ca. 20 % höhere 30-Tage-Letalität (HR: 2,877  $p = 0,003$ , Abb. 1A). Dabei waren die Zytokin-Konzentrationen der meisten Zytokine zwischen den beiden Gruppen nicht unterschiedlich (z. B. IL-6 median seronegativ: 154 pg/mL (IQA: 348) vs. seropositiv: 263 pg/

mL (IQA: 867),  $p = 0,173$ ). Erwartungsgemäß zeigte auch die IL6-Konzentration an Tag 1 eine signifikante Assoziation zum 30-Tage-Überleben. (Abb. 1B).

Auch wenn sich die IL6-Konzentration nach CMV-Serostatus nicht unterschied, zeigte sich nur bei CMV-seropositiven Patienten bei einer IL6-Konzentration größer 380 pg/ml eine fast 2,5-fach erhöhte 30-Tage-Letalität (23 % vs. 57 %, HR: 3,276,  $p = 0,001$ ). Diese Assoziation von IL6 zur 30-Tage-Letalität konnte bei CMV-seronegativen Patienten nicht gezeigt werden ( $p = 0,598$ ).

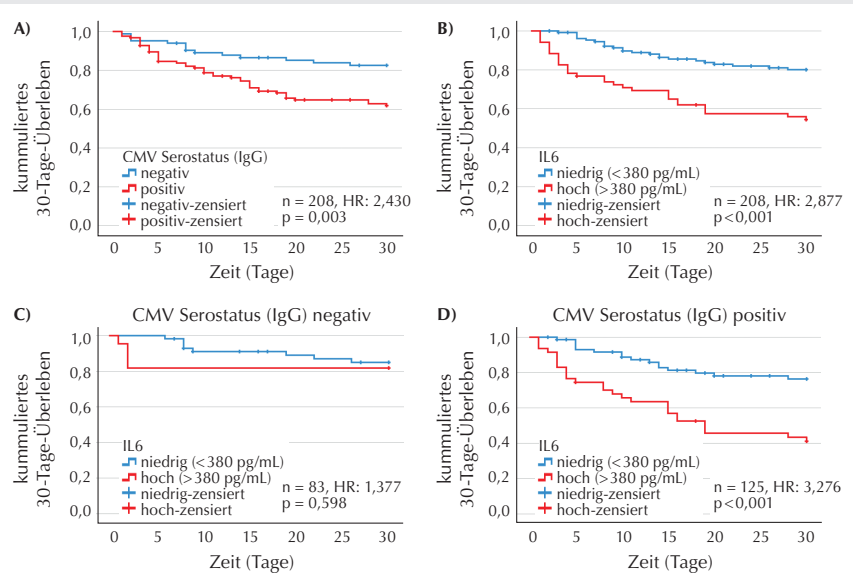
### Interpretation

Auch wenn sich die Zytokin-Konzentrationen zwischen CMV-seropositiven und -negativen Patienten nicht unterschieden, so waren interessanterweise nur die CMV-IgG-seropositiven Patienten in der Inflammation mit einer erhöhten Sterblichkeit assoziiert. Die zugrundeliegende Wirkung der Zytomegalieinfektion am Immunsystem bleibt hier ungeklärt und weitere Arbeiten sind erforderlich. Ungeachtet dessen beschreiben unsere Daten einen Risikophänotyp in der Sepsis. Personalisierte Therapieansätze und die stratifizierte Bewertung von Biomarkern sind perspektivisch zu evaluieren.

### Literatur

- Goodwin CM, Ciesla JH, Munger J: Who's Driving? Human Cytomegalovirus, Interferon, and NFkappaB Signaling. *Viruses* 2018;10(9)

Abbildung 1



Kaplan-Meier-Analysen von Sepsispatienten. **A)** Einfluss des CMV-Serostatus auf das 30-Tage-Überleben. **B)** Einfluss eines IL-6-Grenzwertes von 380 pg/mL auf das 30-Tage-Überleben der gesamten Kohorte. **C)** Einfluss des IL-6-Grenzwertes auf das 30-Tage-Überleben in der CMV-seronegativen Subgruppe. **D)** Einfluss des IL-6-Grenzwertes auf das 30-Tage-Überleben in der CMV-seropositiven Subgruppe ( $p$ -Werte aus log-rank-test).



2. Simanek AM, Dowd JB, Pawelec G, Melzer D, Dutta A, Aiello AE: Seropositivity to cytomegalovirus, inflammation, all-cause and cardiovascular disease-related mortality in the United States. *PLoS One* 2011;6(2):e16103.

### Die Rolle von heteromeren Chemokinkomplexen bei Immunregulation und Thrombusbildung

A. Hoffmann<sup>1,2</sup> · M. Brandhofer<sup>2</sup> · X. Blanchet<sup>3</sup> · K. Rohlfing<sup>6</sup> · O. El Bounkari<sup>2</sup> · C. Kontos<sup>4</sup> · L. Maegdefessel<sup>5</sup> · M. Gawaz<sup>6</sup> · A. Kapurniotu<sup>4</sup> · P. Scheiermann<sup>1</sup> · P. von Hundelshausen<sup>3</sup> · J. Bernhagen<sup>2</sup>

- 1 Klinik für Anaesthesiologie, Klinikum der Universität München
- 2 Lehrstuhl für Vaskuläre Biologie, Institut für Schlaganfall- und Demenzforschung, Klinikum der Universität München
- 3 Institut für Prophylaxe und Epidemiologie der Kreislaufkrankheiten, Klinikum der Universität München
- 4 Division für Peptidbiochemie, TUM School of Life Sciences, Technische Universität München (TUM)
- 5 Klinik für Vaskuläre und Endovaskuläre Chirurgie, Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München (TUM)
- 6 Medizinische Klinik Innere Medizin III/ Kardiologie, Universitätsklinikum Tübingen

#### Korrespondenz:

Adrian.Hoffmann@med.uni-muenchen.de

#### Zielsetzung

Im Entzündungsprozess kommt es zur Ausschüttung multipler inflammatorischer Zytokine und Chemokine, deren konkretes Zusammenspiel im lokalen Entzündungsmilieu nur unvollständig verstanden ist. Neben klassischen Ligand/Rezeptor-Wechselwirkungen rücken bei den Chemokinen zunehmend auch sogenannte heteromere Chemokinkomplexe in das Interesse der Forschung. Im Fokus unserer Arbeit steht der Entzündungsmediator macrophage migration inhibitory factor (MIF), ein pleiotropes atypisches Chemokin (ACK) mit alarminartigen und proinflammatorischen Eigenschaften, das bei chronischen und akuten Entzündungszuständen wie Atherosklerose, Sepsis und Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) eine zentrale Rolle spielt. In Vorpublikationen konnte MIF – neben dem klassischen Thrombozyten-Chemokin CXCL4 – in Thrombozyten nachgewiesen werden. Nach Thrombozyten-Aktivierung wird MIF ausgeschüttet und vermittelt die Rekrutierung von Monozyten. Aktivierte Thrombozyten könnten demnach zu hohen lokalen Konzentrationen von MIF und den klassischen

Thrombozyten-Chemokinen CXCL4 und CXCL4L1 führen und eine Komplexbildung ermöglichen. Ob eine solche Heteromerbildung stattfindet und welche molekularen Mechanismen zugrunde liegen, war Ausgangspunkt dieser Arbeit.

#### Methodik

Mittels MIF-Chemokin-Blot, Koimmunpräzipitation in einer humanen Monozyten-Zelllinie, Microscale Thermophoresis (MST) und Surface Plasmon Resonance Spectroscopy (SPR) wurde eine Komplexbildung von MIF mit CXCL4 und CXCL4L1 geprüft. MST ermöglicht die Quantifizierung biomolekularer Interaktionen basierend auf den temperaturabhängigen Diffusionseigenschaften von fluoreszenzmarkiertem MIF nach Inkubation mit CXCL4/CXCL4L1. Für den SPR wurde MIF auf einem Chip immobilisiert und die dynamischen Schichtdickeveränderungen der Chipoberfläche nach Inkubation mit gelösten Chemokinen detektiert. Die funktionellen Auswirkungen einer Komplexbildung wurden mittels Immunzell-Migrations- und Thrombusaktivierungs-Assays untersucht. Zur Identifikation der involvierten Chemokin-Rezeptorachse wurden Änderungen des Bindungsverhaltens von MIF an ein lösliches CXCR4-Surrogat sowie die dynamischen Massenverteilungen (dynamic mass redistribution, DMR) in HEK293-CXCR4-transfizierten Zellen nach Koinkubation mit CXCL4L1 geprüft. In humanen Thrombozyten und humanen Thrombusschnitten wurde die Expression von MIF und CXCL4L1 immun-histochemisch dargestellt und eine Kolo-kalisation mittels Multiphoton-FLIM/FRET und Proximity Ligation Assay (PLA), zwei hochsensitiven Assays für den Nachweis von Protein-Protein-Interaktionen im Zell- und Gewebeverband, untersucht.

#### Ergebnisse

Protein-Bindungs-Assays zeigen eine selektive affine ( $KD \approx 100-150$  nM,  $n = 3$ , gemessen über MST und SPR) Komplexbildung von MIF und CXCL4L1, nicht aber CXCL4.

CXCL4L1 blockiert die Bindung von MIF an CXCR4, ausgelesen über das CXCR4-Surrogat und die dynamische Massenverteilung in HEK293-CXCR4-Zellen. Funktionell inhibiert CXCL4L1 MIF-induzierte promigratorische Effekte in primären humanen T-Zellen in einem live cell-imaging 3D-Matrix-basierten Assay und von Maus Egrf<sup>+</sup>-Mikrogliazellen in primären kortikalen Zellkulturen. CXCL4L1 inhibiert die MIF-stimulierte Thrombusbildung unter Fluss und beeinflusst die Thrombozytenmorphologie adhärenter Plättchen. In humanen Thrombozyten befinden sich MIF und CXCL4L1 in unterschiedlichen intrazellulären Kompartimenten. Multiphotonen-Mikroskopie, FLIM-FRET und PLA weisen MIF/CXCL4L1-Heterokomplexe in Thrombozytenaggregaten und humanen Thrombusschnitten nach.

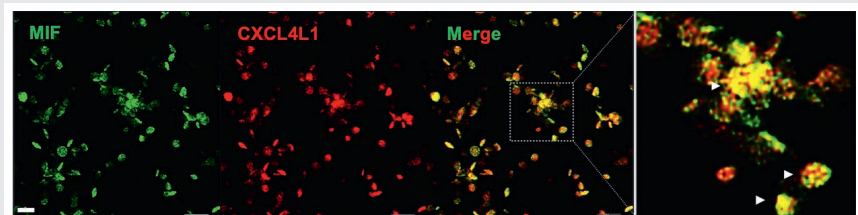
#### Schlussfolgerung

Unsere Befunde identifizieren eine Komplexbildung des ACK MIF mit dem klassischen Thrombozyten-Chemokin CXCL4L1 und deuten darauf hin, dass ein MIF/CXCL4L1-Heteromer MIF-induzierte Funktionen moduliert, die im Rahmen von Thrombozyten-Aktivierung bzw. -Aggregation auftreten. Unsere Befunde sind ein wichtiger Ausgangspunkt zur Charakterisierung des komplexen molekularen Netzwerks im Entzündungsmilieu und Thrombose.

#### Literatur

1. Von Hundelshausen P, Agten SM, Eckardt V, Blanchet X, Schmitt MM, Ippel H, et al: Chemokine interactome mapping enables tailored intervention in acute and chronic inflammation. *Sci Transl Med* 2017;9(384): eaah6650
2. Kapurniotu A, Gokce O, Bernhagen J: The Multitasking Potential of Alarmins and Atypical Chemokines. *Front Med (Lausanne)* 2019;6:3
3. Strussmann T, Tillmann S, Wirtz T, Bucala R, von Hundelshausen P, Bernhagen J: Platelets are a previously unrecognized source of MIF. *Thromb Haemost* 2013;110,1004-1013.

Abbildung 1



Co-Lokalisation von MIF und CXCL4L1 bei der Thrombozyten-Aggregation *in vitro*. Weiße Pfeile zeigen Interaktionsbereiche. Skala entspricht 5  $\mu$ m. Aufgenommen mittels Leica Multiphotonen-Mikroskop.



### Regionale rechtsventrikuläre Funktionsanalyse und Kurzzeit-Outcome bei herzchirurgischen Eingriffen

M. Keller · M.-M. Dürr · T. Heller · P. Rosenberger · H. Magunia

Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin, Universitätsklinikum Tübingen

**Korrespondenz:** marius.keller@uni-tuebingen.de

#### Fragestellung

Die rechtsventrikuläre (RV) Funktion ist mit dem postoperativen Outcome nach herzchirurgischen Eingriffen assoziiert [1,2]. Derzeit eingesetzte echokardiographische Parameter bilden primär die globale RV-Funktion ab, wohingegen regionale RV-Funktionsanalysen in diesem Setting bisher nicht untersucht wurden. Die vorgelegte Studie untersucht daher die präoperative regionale RV-Funktion anhand von Mesh-Modellen aus transösophagealen 3D-Echokardiogrammen (3D-TEE) und deren Assoziation mit dem Kurzzeit-Outcome.

#### Methodik

Retrospektiv wurden aus der klinikeigenen Datenbank Patienten identifiziert, die sich zwischen 2013 und 2018 einem elektiven herzchirurgischen Eingriff unterzogen hatten und bei denen eine intraoperative 3D-TEE des RV vor Thorakotomie durchgeführt wurde. Die Mesh-Modelle wurden offline 3D-Speckle-Tracking-gestützt erstellt (4D RV Function 2.0, TomTec, Unterschleißheim). Eine eigens entwickelte Software quantifizierte mittels regionaler Volumetrie der Mesh-Modelle systolische Funktionsparameter des Einflusstrakts („Inflow“), des apikalen Bereichs („Apex“) und des Ausflusstrakts („RVOT“) [3]. Die neuen Parameter wurden neben etablierten Parametern und klinischen Variablen mittels logistischer Regression auf eine Assoziation mit dem Endpunkt (Krankenhaus-Mortalität und/oder postoperativer Notwendigkeit einer extrakorporalen Kreislaufunterstützung) überprüft.

#### Ergebnisse

357 Patienten wurden eingeschlossen, von welchen 27 Patienten den Endpunkt erreichten (7 %). Die Endpunktzinzenz war zwischen den einzelnen Eingriffen homogen verteilt (6 % bei aortokoronarer Bypasschirurgie an der Herz-Lungen-Maschine, 7 % bei aortokoronarer Bypasschirurgie ohne Herz-Lungen-Maschine, 8 % bei linksventrikulären Klappenoperationen, 6 % bei Eingriffen an der thorakalen Aorta, 4 % bei linksventrikulärer Assistdevice-Implantation und 7 % bei Kombinationseingriffen). Patienten, die den Endpunkt erreichten, wiesen eine reduzierte Inflow-RV-Ejektionsfraktion (Inflow-RVEF,  $32 \pm 8$  vs.  $37 \pm 11$  %,  $p = 0,01$ , ungepaarter t-Test) und ein reduziertes relatives Schlagvolumen (rel. SV) im Inflow auf (rel. SV,  $44 \pm 8$  vs.  $48 \pm 9$  %,  $p = 0,02$ ), wohingegen das rel. SV des Apex signifikant höher war ( $38 \pm 10$  vs.  $33 \pm 8$  %,  $p = 0,01$ , Abb. 1). Der Quotient des rel. SV von Apex zu Inflow (Apex/Inflow rel. SV) war folglich bei Patienten mit ungünstigem Outcome ebenfalls erhöht ( $0,97 \pm 0,51$  vs.  $0,74 \pm 0,29$ ,  $p = 0,04$ ). Echokardiographische Parameter der globalen rechts- und linksventrikulären (LV) Funktion unterschieden sich nicht signifikant (u. a. RVEF, TAPSE, LVEF, LV-GLS), ebenso wenig die RV- und LV-Volumina. In der univariablen logistischen Regression waren Trikuspidalinsuffizienz  $\geq$  Grad 2 (Odds Ratio (OR) 4,24 (1,66–10,84),  $p < 0,01$ ), Inflow-RVEF (OR 0,95 (0,92–0,99),  $p = 0,01$ ), rel. SV des Inflow (OR 0,94 (0,90–0,99),  $p = 0,02$ ), rel. SV des Apex (OR 1,07 (1,02–1,13),  $p < 0,01$ ) und Apex/Inflow rel. SV (OR 5,81 (1,90–17,77),  $p < 0,01$ ) signifikant mit dem Endpunkt assoziiert. In einem multivariablen Modell waren nur Trikuspidalinsuffizienz (OR 4,24 (1,66–10,84),  $p < 0,01$ ) und Apex/Inflow rel. SV (OR 6,55 (2,09–20,60),  $p < 0,001$ ) unabhängig mit dem Endpunkt assoziiert.

#### Interpretation

3D-gestützte Analyseverfahren der regionalen RV-Funktion könnten hilfreich sein, Patienten mit einem erhöhten Risiko für Kurzzeitkomplikationen nach herzchirurgischen Eingriffen

zu identifizieren. Prospektive Studien sind nötig, um die prognostische Bedeutung dieser Parameter zu untersuchen.

#### Literatur

1. Peyrou J, Chauvel C, Pathak A, Simon M, Dehant P, Abergel E: Preoperative right ventricular dysfunction is a strong predictor of 3 years survival after cardiac surgery. *Clin Res Cardiol* 2017;106:734–742
2. Keller M, Heller T, Duerr M-M, Schlensak C, Nowak-Machen M, Feng Y-S, Rosenberger P, Magunia H: Association of 3D Mesh-Derived Right Ventricular Strain with Short-Term Outcome in Patients Undergoing Cardiac Surgery. *J Am Soc Echocardiogr* 2022;35(4):408–418
3. Nowak-Machen M, Lang T, Schilling A, Mockenhaupt L, Keller M, Rosenberger P, Magunia H: Regional Right Ventricular Volume and Function Analysis Using Intraoperative 3-Dimensional Echocardiography-Derived Mesh Models. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2019;33:1527–1532.

### Ketonkörper stellen die T-Zell-Funktion im COVID-19-ARDS wieder her

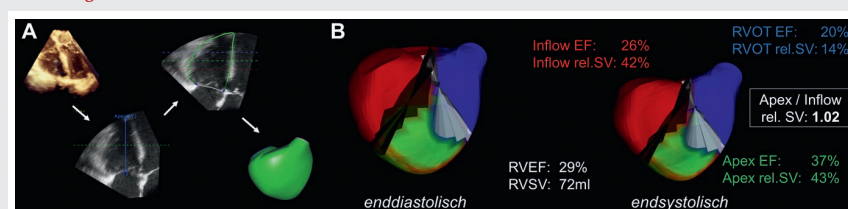
K. Peukert<sup>1</sup> · F. Karagiannis<sup>2</sup> · L. Surace<sup>2</sup> · S. David<sup>3</sup> · T. Welte<sup>4</sup> · P. Pickkers<sup>5</sup> · M.M. Berger<sup>6</sup> · T. Brenner<sup>6</sup> · C. Putensen<sup>1</sup> · M.G. Netea<sup>5,7</sup> · K. Placek<sup>7</sup> · C. Wilhelm<sup>2</sup> · C. Bode<sup>1</sup>

- 1 Klinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin, Universitätsklinikum Bonn
- 2 Institut für Klinische Chemie und Klinische Pharmakologie, Universitätsklinikum Bonn
- 3 Institut für Intensivmedizin, Universitäts Spital Zürich, Schweiz
- 4 Klinik für Pneumologie und Deutsches Zentrum für Lungenforschung (DZL), Medizinische Hochschule Hannover
- 5 Department of Intensive Care Medicine and Radboud Center for Infectious Diseases, Radboud University Medical Center, Netherlands
- 6 Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin, Universitätsklinikum Essen
- 7 Immunology and Metabolism Unit, Life & Medical Sciences Institute (LIMES), Universität Bonn

**Korrespondenz:** konrad.peukert@ukbonn.de

Das COVID-19-ARDS besitzt eine hohe Mortalität und vor allem adipöse Patienten mit metabolischem Syndrom entwickeln häufig diese schwere Verlaufsform [1]. Der Stoffwechsel und dessen Adaptation sind kritisch für die Bekämpfung von Viruskrankungen [2]. Hierbei sind der zelluläre Stoffwechsel und die Mitochondrienfunktion essenziell für antivirale T-Zellfunktionen inklusive der Produktion von Interferonen (IFN). Eine Stoffwechsellumstellung bei Infektionen wird durch Appetitlosigkeit und Anorexie initiiert und resultiert in Ketogenese und Ketonkörper

#### Abbildung



Erstellung des Mesh-Modells (A) und regionale RV-Funktionsanalyse (B) bei einem Patienten, der postoperativ verstarb.

(bOHB)produktion [2,3]. Bislang ist die Rolle des Metabolismus und dessen Einfluss auf die T-zellvermittelte Immunantwort im COVID-19-ARDS unklar. Vorliegende Studie untersucht daher die Rolle der Ketogenese auf die Immunantwort bei COVID-19-ARDS.

Proinflammatorische Zytokine, IFN und bOHB wurden im Serum von Gesunden (n = 39) und Patienten aus 4 ARDS-Zentren mit moderatem COVID-19 (n = 46), COVID-19 (n = 64), Influenza- (n = 32) und bakteriellem (n=15) ARDS gemessen. Weiterhin wurde in der bronchoalveolären Lavageflüssigkeit (BALF) von COVID-19- (n = 38) und Influenza- (n = 12) ARDS-Patienten Zytokine mittels Multiplex-Immunoassay, Durchflusszytometrie und Precision Instrument gemessen. Assoziationen zwischen Stoffwechselveränderungen und Immunreaktionen wurden in murinen und humanen CD4<sup>+</sup> Typ-1-Helfer-T-Zellen (Th1) analysiert. Der Effekt einer ketogenen Diät auf die Interferonantwort und die Lungenfibrose wurde in Influenza- und SARS-CoV-2-induzierten ARDS-Mausmodellen untersucht. Der Glukose- und Fettstoffwechsel von Th1-Zellen wurde per single cell metabolism (Scenith) analysiert. BALF-Zellen aus ARDS-Patienten wurden mit Massen-RNA-seq-Analyse untersucht.

COVID-19-ARDS-Patienten zeigten im Vergleich zu Patienten mit konventionellem ARDS signifikant geringere Serumspiegel an proinflammatorischen Zytokinen (IL-6, IL-8) (p<0,001). Analog zu den Konzentrationen an IFN (IFN- $\gamma$  und - $\lambda$ ) sowie IP-10 waren

die bOHB-Serumspiegel bei COVID-19- im Vergleich zu Influenza-ARDS signifikant reduziert (p<0,05). Zusätzlich bestanden insbesondere in der Lunge signifikant niedrigere Konzentrationen an IFN- $\gamma$  und - $\lambda$  und IP-10 bei COVID-19- als bei Influenza-ARDS (p<0,01). Umgekehrt besaßen COVID-19-ARDS-Patienten eine höhere Expression profibrotischer Gene und Proteine wie MMP-7 oder Prokollagen I als Patienten mit Influenza-ARDS (p<0,05). Die Inkubation von Th1-Zellen mit bOHB führte zu einer signifikant erhöhten IFN- $\gamma$  Produktion (p<0,05). Konsistent hiermit steigerte eine ketogene Diät gegenüber konventioneller Nahrung die IFN- $\gamma$  Produktion von Th1-Zellen und deren mitochondriale Energiegewinnung im murinen ARDS signifikant (p<0,05). Eine Outcome-Verbesserung zeigte sich hier durch reduzierten Gewichtsverlust, geminderte Expression profibrotischer Gene sowie eine verringerte Mortalität unter ketogener Diät (p<0,05). Die Inkubation von Th1-Zellen, isoliert aus Patienten mit COVID-19-ARDS, mit bOHB steigerte die mitochondriale Energiegewinnung und IFN- $\gamma$ -Produktion dieser Zellen signifikant (p<0,05).

Vorliegende Studie zeigt, dass bei Patienten mit COVID-19-ARDS im Gegensatz zu Patienten mit klassischem ARDS kein Zytokinsturm vorliegt, sondern eine Dysregulation der Immunantwort im Sinne einer fehlenden Interferonantwort sowie eine unzureichende bOHB-Produktion besteht. Zudem zeigen Pa-

tienten mit COVID-19-ARDS im Gegensatz zum Influenza-ARDS eine deutlich gesteigerte profibrotische Reaktion in der Lunge. Ketonkörper dienen T-Zellen als Energielieferant und steigern deren IFN-Produktion bzw. verbessern die Lungenpathologie im murinen ARDS. Die Supplementierung von bOHB bzw. eine ketogene Diät kann daher die antivirale Immunantwort verbessern und sollte in einer klinischen Studie bei COVID-19-ARDS-Patienten evaluiert werden.

Die Studie wurde von lokalen und regionalen Ethikkommissionen (088/16) und alle Tierversuche durch das LANUV NRW (AZ 81-02.04.2018.A110) genehmigt. Es bestehen keine Interessenkonflikte der Autoren.

## Literatur

1. Wadman M: Why obesity worsens COVID-19. *Science* 2020;369:1280–1281
2. Wilhelm C, Surendar J, Karagiannis F: Enemy or ally? Fasting as an essential regulator of immune responses. *Trends Immunol* 2021;42: 389–400
3. Puchalska P, Crawford PA: Multi-dimensional roles of ketone bodies in fuel metabolism, signaling, and therapeutics. *Cell Metab* 2017;25:262–284.

## Pilotstudie zur stimulierten Beatmung mittels extrathorakaler, ultraschall-gesteuerter Elektroden-Platzierung am Nervus phrenicus im Schwein

M.M. Deininger<sup>1</sup> · D. Ziles<sup>1</sup> · T. Seemann<sup>1</sup> · A. Lohse<sup>2</sup> · C.-F. Benner<sup>2</sup> · S. Leonhardt<sup>2</sup> · M. Walter<sup>2</sup> · T. Breuer<sup>1</sup>

- 1 Klinik für Operative Intensivmedizin und Intermediate Care, Universitätsklinikum der RWTH Aachen
- 2 Lehrstuhl für Medizinische Informationstechnik (MedIT), Helmholtz-Institut für Biomedizinische Technik, RWTH Aachen

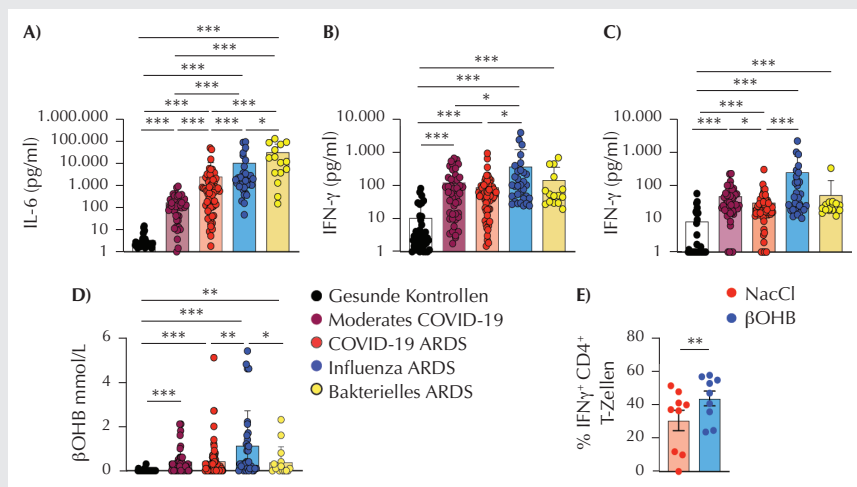
Korrespondenz: mdeininger@ukaachen.de

## Fragestellung

Maschinelle Beatmung ist elementar für die Behandlung von Patient\*innen mit respiratorischer Dekompensation. Im Mittel benötigen etwa 33 % aller Intensivpatient\*innen diese Therapie; dass der Anteil zeitweise deutlich höher ist, wird durch die aktuelle COVID-19-Pandemie unterstrichen [1].

Maschinelle Beatmung birgt dabei eine Kontroverse: Einerseits ist sie unerlässlich, um Hypoxämie zu verhindern und Ateminsuffizienz zu behandeln; andererseits wird dies durch unphysiologische Überdruckbeatmung erreicht, die in einer Atrophie des Zwerchfells resultiert. Letztere führt bereits nach wenigen Tagen zur Zwerchfellschwäche, die wiederum mit einem höheren Weaning-Versagen, verlän-

Abbildung 1



A) IL-6; B) IFN- $\gamma$ ; C) Ketonkörper (bOHB); D) Serumkonzentrationen aus gesunden Kontrollen (n = 39), Patienten mit moderatem COVID-19 (n = 46) und Patienten mit COVID-19- (n = 64), Influenza- (n = 32) oder bakteriellem (n = 15) ARDS. CD4<sup>+</sup> T-Zellen wurden aus dem Blut von COVID-19-ARDS Patientenn (n = 9) isoliert und für eine Woche mit IL-2, IL-12 sowie +/- bOHB kultiviert. Prozentualer Anteil IFN- $\gamma$  produzierende CD4<sup>+</sup> T-Zellen; E) Median mit Interquartilabstand. A–D) Rangsummentest (Post-hoc adjusted nach Benjamini, Krieger und Yekutieli) nach Kruskal-Wallis test. E) Student'st-test. \* p<0,05; \*\* p<0,01; \*\*\* p<0,001.

gerter Beatmungs- und Intensivbehandlungszeit sowie höherer Mortalität einhergeht [2]. Die aktive diaphragmale Kontraktion mittels Stimulation des Nervus phrenicus stellt eine vielversprechende Option dar, um die Zwerchfellatrophie zu reduzieren und zeitgleich eine stimulierte Beatmung zu ermöglichen. Obwohl Vorteile einer Beatmung mittels Phrenicus-Stimulation in einigen Tier- und Humanstudien gezeigt werden konnten, war entweder die Invasivität des Verfahrens zu hoch oder die Stimulations-Effektivität nicht ausreichend für eine alleinige stimulierte Beatmung [2,3].

In der vorliegenden Pilotstudie wurde im Schweinmodell daher folgende Hypothese überprüft: Ist eine minimal-invasive Phrenicusstimulation möglich, die eine alleinige stimulierte Beatmung erlaubt?

### Methodik

Hierzu wurden – nach Genehmigung durch das Landesamt für Natur, Umwelt und Verbraucherschutz Nordrhein-Westfalen (Aktenzeichen:81-02.04.2020.A080) – sechs juvenile Schweine (Deutsche Landrasse) in Vollnarkose versetzt, endotracheal intubiert und die Stimulationselektroden platziert. Als Stimulationselektroden wurden ultraschallverstärkte Regionalanästhesie-Nadeln genutzt, die abgesehen von der Spitze mittels Lackierung isoliert wurden. Beim Stimulator konnte ein Eigenbau des Lehrstuhls für Medizinische Informationstechnik (MedIT) genutzt werden. Die Stimulationseffektivität wurde durch das Tidalvolumen quantifiziert und mit dem der mandatorischen Atemhübe verglichen. Hierzu folgte auf jeden mandatorischen Atemhub ein stimulierter Atemzug.

### Ergebnisse

In einer Kadaverpräparation konnte der Zusammenfluss der V. subclavia und der V. jugularis externa (rechts zusätzlich mit der V. brachiocephalica sinistra) als sonographische Landmarke identifiziert werden, um eine Elektroden-Platzierung in der Nähe des Phrenicus zu ermöglichen. Diese Zielregion konnte mittels einer vier Schritte umfassenden ultraschallgesteuerten Punktionsmethode lokalisiert und die Stimulationsnadeln eingebracht werden. Pro Nerv wurden dabei zwei Stimulationselektroden platziert. Bei allen Schweinen konnten die Stimulationselektroden erfolgreich platziert und eine beidseitige Stimulation des Nervus phrenicus sowie nachfolgend eine suffiziente Kontraktion des Zwerchfells erzielt werden. Die stimulierten Tidalvolumina waren im lungenprotektiven Bereich (4–8 ml/kg Körpergewicht) und damit vergleichbar zu den mandatorischen Atemhüben. Kardiorespiratorisch waren die Tiere allzeitig stabil. Sonographisch konnte für die Phrenicus-Stimulation eine Verdop-

pelung der Zwerchfelldicke bei Inspiration, für die mandatorische Beatmung jedoch keine Zwerchfellkontraktion gezeigt werden.

### Schlussfolgerung

Zusammenfassend konnte die Pilotstudie die replizierbare, extrathorakale Platzierung von Elektroden zur beidseitigen Stimulation des Nervus phrenicus unter Anwendung einer neu entwickelten ultraschallgestützten Punktionsmethode zeigen sowie belegen, dass es mit dem beschriebenen Verfahren möglich ist, Tidalvolumina im lungenprotektiven Bereich zu erzeugen, ohne dass hierfür eine Unterstützung durch das Beatmungsgerät notwendig war.

Projektförderung erfolgte durch die DFG (Aktenzeichen:LE-817/39-1, BR-5308/3-1). M.M. Deininger erhält zusätzlich eine Förderung durch das Kurzzeitstipendium der Med. Fakultät der RWTH Aachen.

### Literatur

1. Esteban A, Anzueto A, Frutos F, Alía I, Brochard L, Stewart TE, et al: Characteristics and outcomes in adult patients receiving mechanical ventilation: a 28-day international study. *Jama* 2002;287(3):345–355
2. Reardon PM, Wong J, Fitzpatrick A, Goligher EC: Diaphragm function in acute respiratory failure and the potential role of phrenic nerve stimulation. *Curr Opin Crit Care* 2021;27(3):282–289
3. Breuer T, Hatam N, Grabiger B, Marx G, Behnke BJ, Weis J, et al: Kinetics of ventilation-induced changes in diaphragmatic metabolism by bilateral phrenic pacing in a piglet model. *Scientific Reports* 2016;6:35725.

### Geschlechtsspezifische spiroergometrische Grenzwerte verbessern die Vorhersagekraft für postoperative Komplikationen bei Patientinnen und Patienten nach nicht-kardiologischen Eingriffen

J. Alfitian<sup>1</sup> · P. Zimmer<sup>2</sup> · T. Kammerer<sup>1</sup> · B.W. Böttiger<sup>1</sup> · B. Riedel<sup>3</sup> · R. Schier<sup>1</sup>

- 1 Universität zu Köln, Medizinische Fakultät und Uniklinik Köln, Klinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin
- 2 Technische Universität Dortmund, Institut für Sport und Sportwissenschaft
- 3 Peter MacCallum Cancer Centre, Melbourne, Australien

**Korrespondenz:** jonas.alfitian@uk-koeln.de

### Fragestellung

Geschlechtsspezifische Unterschiede zahlreicher Erkrankungen sind zunehmend Gegenstand aktueller Forschung [1]. Die präoperative kardiopulmonale Leistungsdiagnostik

mittels Spiroergometrie hat prognostische Relevanz für postoperative Komplikationen [2], wobei geschlechtsspezifische Grenzwerte bislang jedoch nicht etabliert sind. Wir haben daher die Daten der 2018 publizierten prospektiven Beobachtungsstudie analysiert [3], um die Hypothese zu überprüfen, dass geschlechtsspezifische Grenzwerte der präoperativen Leistungsdiagnostik die Vorhersagekraft für postoperative kardiopulmonale Komplikationen verbessern.

### Methodik

Es wurde eine Post-hoc-Analyse der prospektiven multizentrischen internationalen METS-Studie (Measurement of Exercise Tolerance before Surgery) [3] mit Untersuchung geschlechtsspezifischer Unterschiede der standardisierten Spiroergometrie bei nicht-kardiologischen Patientinnen und Patienten (n = 1.270) durchgeführt. Primärer Endpunkt war das Auftreten moderater bis schwerer postoperativer Komplikationen (Clavien-Dindo-Score III-V) innerhalb der ersten 30 Tage. Statistik: Über logistische Regressionsmodelle wurde die Assoziation der präoperativen maximalen Sauerstoffaufnahme (PeakVO<sub>2</sub>) mit dem primären Endpunkt ermittelt. Für beide Geschlechter wurden separate Modelle gebildet, und über Maximierung des Youden-Index der Receiver Operating Characteristics (ROC) wurde der optimale geschlechtsspezifische PeakVO<sub>2</sub>-Trennwert ermittelt. Schließlich wurden multivariable Regressionsmodelle (adjustiert nach Patientenalter und Operationstyp) mit einem reduzierten PeakVO<sub>2</sub> als Prädiktor entweder mit dem etablierten allgemeinen Cut-off-Wert (14 ml · kg<sup>-1</sup> · min<sup>-1</sup>) oder mit dem geschlechtsspezifischen Cut-off-Wert gebildet. Beide Vorhersagemodelle wurden über Bootstrapping (n = 2.000) validiert. Die Testgüte wurde über die c-Statistik nach ROC und den Net Reclassification Index (NRI) ermittelt und mit dem Ausgangsmodell (Patientenalter und Operationstyp) verglichen.

### Ergebnisse

Bei 1.270 Patienten wurde ein standardisierter Belastungstest mittels Spiroergometrie durchgeführt. Weibliche Patientinnen (n = 481, Komplikationsrate 10 %) wiesen ein niedrigeres PeakVO<sub>2</sub> als männliche Patienten (n = 789, Komplikationsrate 15 %) auf (16,7 ± 4,9 vs. 21,2 ± 6,5 ml · kg<sup>-1</sup> · min<sup>-1</sup>, p < 0,001, Abb. 1A). Der optimale Cut-off-Wert lag für Frauen bei 12,5 ml · kg<sup>-1</sup> · min<sup>-1</sup> bzw. bei 16,5 ml · kg<sup>-1</sup> · min<sup>-1</sup> für Männer. Im multivariablen Regressionsmodell war der nicht-geschlechtsspezifische Cut-off-Wert kein signifikanter Prädiktor für den primären Endpunkt. Hingegen war der ermittelte geschlechtsspezifische Cut-off-Wert mit einer adjustier-



ten Odds Ratio von 1,95 (CI95 %: 1,36–2,78;  $p < 0,001$ ) prädiktiv für das Auftreten postoperativer Komplikationen. Die AUC (Area Under the Curve) der ROC des neuen geschlechtsspezifischen Modells war höher im Vergleich zum nicht-geschlechtsspezifischen Modell (0,71 vs. 0,69;  $p = 0,024$ , Abb. 1B).

Das geschlechtsspezifische Modell reklassifizierte im Vergleich zum Ausgangsmodell 32 % mehr der Patientinnen und Patienten korrekt im Hinblick auf die Vorhersage postoperativer Komplikationen (NRI = 0,32; CI95 %: 0,15–0,46,  $p < 0,001$ ). Das bisher etablierte, nicht-geschlechtsspezifische Mo-

dell reklassifizierte 7 % mehr der Patientinnen und Patienten korrekt im Vergleich zum Ausgangsmodell (NRI = 0,07; CI95 %: 0,05–0,19,  $p < 0,001$ ).

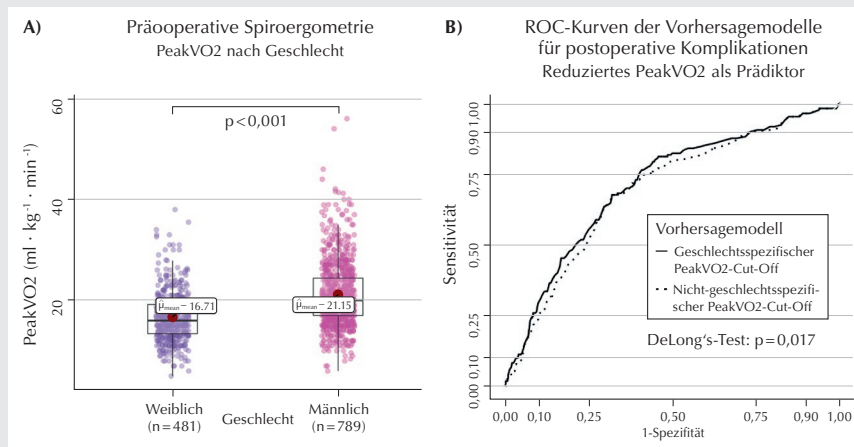
### Interpretation

Unsere Daten zeigen geschlechtsspezifische Unterschiede der präoperativen spirometrischen Leistungsdiagnostik bei nicht-kardiologischen Patientinnen und Patienten. Unser geschlechtsspezifisches Modell erhöht die Vorhersagekraft des PeakVO<sub>2</sub> für postoperative Komplikationen, wenn geschlechtsspezifische Grenzwerte angewendet werden. Bei der spirometrischen Risikostratifizierung sollten daher geschlechtsspezifische Unterschiede berücksichtigt und die Referenzwerte angepasst werden. Dies könnte auch für weitere funktionelle Parameter zutreffen.

### Literatur

1. Mauvais-Jarvis F, Bairey Merz N, Barnes PJ, et al: Sex and gender: modifiers of health, disease, and medicine. *Lancet* 2020;396:565–582
2. Moran J, Wilson F, Guinan E, McCormick P, Hussey J, Moriarty J: Role of cardiopulmonary exercise testing as a risk-assessment method in patients undergoing intra-abdominal surgery: a systematic review. *Br J Anaesth* 2016;116:177–191
3. Wijeyundera DN, Pearse RM, Shulman MA, et al: Assessment of functional capacity before major non-cardiac surgery: an international, prospective cohort study. *Lancet* 2018;391: 2631–2640.

Abbildung 1



**A)** Im Mittel hatten die Patientinnen in der präoperativen Spiroergometrie ein signifikant niedrigeres PeakVO<sub>2</sub> als die männlichen Patienten. **B)** ROC-Kurven der beiden Vorhersagemodelle für das Auftreten postoperativer Komplikationen (primärer Endpunkt) abhängig von erniedrigtem PeakVO<sub>2</sub>. Im nicht-geschlechtsspezifischen Modell wurde ein erniedrigtes PeakVO<sub>2</sub> bei dem etablierten Grenzwert von 14 ml · kg<sup>-1</sup> · min<sup>-1</sup> angenommen. Im geschlechtsspezifischen Modell wurde ein durch Grenzwertoptimierungskurven ermittelter optimaler Trennwert zugrunde gelegt (Frauen: 12,5 bzw. Männer: 16,5 ml · kg<sup>-1</sup> · min<sup>-1</sup>). Das Vorhersagemodell mit dem geschlechtsspezifischen Grenzwert hat eine höhere Genauigkeit als das nicht-geschlechtsspezifische Modell im Hinblick auf den primären Endpunkt (AUCROC: 0,71 vs. 0,69,  $p = 0,017$ ).