

## 37. Wissenschaftliche Arbeitstage der DGAI

## Inhalt

<b>Differenziertes Schlafverhalten bei Mäusen mit intrinsisch hoher und niedriger Angst als prädiktiver Parameter zur Vorhersage postoperativer kognitiver Beeinträchtigungen</b> A. Altunkaya · A.C. Pasquini · M. Kreuzer · G. Schneider · T. Fenzl	233
<b>Die Antagonisierung des trunkierten Procalcitonins schützt die vaskuläre Barriereintegrität in der Sepsis</b> L. Brabenec · S. Kintrup · F. Zurek-Leffers · K.E.M. Hellenthal · D. Vestweber · N.-M. Wagner	234
<b>TRPC-Ionenkanäle modulieren den Ischämie-Reperfusionsschaden in der Leber</b> A. Holzapfel · B. Lüttmann · C. Herzog · F. Vondran · F. Oldhafer · O. Beetz · A. Leffler · F. Echtermeyer	235
<b>Ketogene Diät als Ernährungskonzept bei septischen Patienten auf Intensivstation: eine randomisierte kontrollierte Studie</b> D. Effinger · M. Adamzik · S. Kreth · T. Rahmel	236
<b>Inzidenz kritischer Hypotensionen und anästhetische Wirksamkeit während einer totalen intravenösen Anästhesie von Remimazolam verglichen mit Propofol in ASA III/IV-Patienten – Eine internationale multizentrische Phase-III-Studie</b> J. Fechner · D.R. Spahn · J. Motsch · M. M.R.F Struys · O. Duranteau · M.T. Ganter · T. Richter · M. W. Hollmann · R. Rossaint · S. Bercker · K. El-Boghdadly · S. Rex · B. Drexler · L. Schramm · F. Schippers · A. Morley · E. Kochs · SURE-TIVA Trial Group	238
<b>Aktivierung des Formylpeptidrezeptors 2 induziert Schmerzauflösung und Abbau von endoneuralem Fibrinogen nach Nervenverletzung</b> B. Hartmannsberger · A. Ben-Kraiem · S. Kramer · D. Thomas · M. Sisignano · P.P. Kalkelkar · A.J. García · A. Brack · C. Sommer · H.L. Rittner	239
<b>(Wo)Men &amp; Mice – Geschlecht und Alter auf der Maus-Intensivstation</b> C. Crispens · E. Fleckenstein · A. Wilken-Schmitz · S. Kress · M. Gröger · P. Radermacher · J. Kloka · A. von Knethen · K. Zacharowski · U. Heinicke	240
<b>Eine ischämische Fernpräkonditionierung verbessert die Gewebeoxygenierung des Ileums, nicht jedoch des Colons in einem Hämorrhagie-Retransfusionsmodell bei Ratten</b> S. Hof · L. Krüll · C. Marcus · A. Herminghaus · C. Vollmer · I. Bauer · O. Picker · R. Truse	241
<b>Endotheliales Netrin-4 trägt zum Ausmaß des Gewebeschadens nach myokardialer Ischämie-Reperfusion bei</b> M. Keller · T. Kohler · C. Eggstein · M. Hoch-Gutbrod · M. Köppen · P. Rosenberger	242
<b>Perioperative Sitagliptingabe im Rahmen herzchirurgischer Eingriffe moduliert die postoperative Immunantwort</b> S. Kintrup · F. Zurek-Leffers · L. Brabenec · K.E.M. Hellenthal · T. Wirth · M. Lehmann · J. Rossaint · L. Klotz · N.-M. Wagner	243
<b>Frühmobilisation bei kritisch kranken COVID-19-Patienten: Ergebnisse einer internationalen Kohortenstudie</b> P. Kloss · M. Lindholz · A. Milnik · E. Azoulay · M. Cecconi · G. Citerio · T. De Corte · F. Duska · L. Galarza · M. Greco · A.R.J. Girbes · J. Kesecioglu · J. Mellinghoff · M. Ostermann · M. Pellegrini · J.-L. Teboul · J. De Waele · A. Wong · S.J. Schaller	246
<b>Das obstruktive Schlafapnoesyndrom führt durch die intermittierende Hypoxie zur inflammationsbedingten Schädigung der endothelialen Glykokalyx</b> M.B. Müller · A. Schmid · M. Holzer · R. Mitsigiorgi · M. Patscheider · M. Rehm · M. Hübner · B. Uhl · S. Kreth	246
<b>Deutsche Übersetzung und Validierung der Edmonton Frail Scale und Edmonton Frail Scale – Acute Care</b> M. Otto · O. Schulz · M. Hüppe · A. Tzabazis · C. Nau	248
<b>DNA-Methylierung im CRPS als neuer Ansatz für personalisierte Medizin</b> A.-K. Reinhold · N. Scheu · A. Leopold · R. Aldisi · N. Mallesh · P. Krawitz · L. Haertle · M. Kortüm · A. Brack · H. Rittner	249

## Abstracts der 37. Wissenschaftlichen Arbeitstage der DGAI

17.–18.03.2023, Würzburg

Die Vorträge, deren Abstracts nachfolgend publiziert werden, wurden in einem verblindeten Verfahren von sieben Gutachtern ausgewählt und auf den Wissenschaftlichen Arbeitstagen der DGAI am 17.–18.03.2023 gehalten und diskutiert.

Die Ausschreibung für die Wissenschaftlichen Arbeitstage 2024 der Fresenius-Stiftung und das DGAI-Forschungstipendium der Fresenius-Stiftung finden Sie auf der Seite 232.

## 37. Wissenschaftliche Arbeitstage der DGAI

- Assoziation zwischen präoperativer funktioneller Kapazität und postoperativen Komplikationen bei Patienten mit nicht-kardiochirurgischen Operationen**  
S. Roth · E. Mauermann · S. Spadaro · D. Ionescu · S. Howell · G. Lurati Buse · für die MET-REPAIR Investigatoren 250
- Assoziationen einer Protonenpumpeninhibitor-Therapie mit Folgeerkrankungen bei vormals kritisch kranken Patienten nach Krankenhausentlassung: Eine Propensity-Score gematchte Kohortenstudie**  
L. Palmowski · A. von Busch · M. Unterberg · L. Bergmann · S. Schmitz · J. Peters · M. Adamzik · T. Rahmel 250
- Der Glucocorticoid-Rezeptorgen (NR3C1)-Polymorphismus rs6198 ist mit dem Überleben bei Sepsis assoziiert und beeinflusst die Expression der GR-alpha-Splicevariante**  
C. Sombetzki · H. Nowak · S.F. Ehrentraut · M. Unterberg · D. Ziehe · P. Thon · C. Putensen · M. Adamzik · T. Rahmel · B. Koos · K. Rump 252
- Effekte und Mechanismen der flusskontrollierten Beatmung mit negativem gegenüber positivem endexpiratorischen Druck auf Hämodynamik, Lungenmechanik und Gasaustausch in einem Modell des hämorrhagischen Schocks am Schwein**  
M. Scharffenberg · J. Wittenstein · M. Staeve · X. Yang · Y. Chai · C. Rothmann · J. Fröhlich · T. Koch · R. Huhle · M. Gama de Abreu 253
- Humane Spinalganglien nach Plexusläsion: vollständiger Erhalt oder kompletter Verlust der multizellulären Einheit**  
A. Schulte · J. Degenbeck · A. Aue · M. Schindehütte · F. Schlott · M. Schneider · C.M. Monoranu · M. Bohnert · M. Pham · G. Antoniadis · R. Blum · H.L. Rittner 254
- Immunphänotypisierung 5 klinischer Endotypen der Sepsis**  
J. Krell · S. Burdorf · S. Fuchs · M. Heim · F. Schiefenhövel · C. Klenk · O. Hayden · S. Rasch · J. Erben · G. Schneider · M. Schlegel 255
- Inflamationsbedingte Induktion und pharmakologische Hemmung der Indolamindioxygenase (IDO) im Zellkulturmodell pulmonalarterieller Gefäßzellen**  
M.T. Völker · J. Bender · R. Werdehausen · V. Eulenburg · S. Trump · S. Stehr · S. Laudi 257
- Effekte von inhaliertem Stickstoffmonoxid auf Gasaustausch, pulmonale Perfusion und Hämodynamik während Einlungenbeatmung in Rückenlage am Schwein**  
J. Wittenstein · M. Scharffenberg · C. Rothmann · T. Koch · R. Huhle · M. Gama de Abreu 258
- Die Konzentration des Apoptosis inhibitor of macrophages (AIM)-Proteins ist bei Patienten mit einer COVID-19-Sepsis mit dem 30-Tage-Überleben assoziiert**  
D. Ziehe · C. Müller · B. Koos · T. Rahmel · K. Rump · M. Bazzi · A. Zarbock · C. Putensen · S.F. Ehrentraut · U. Bosch dos Santos · K. Zimmermann · M. Adamzik 259
- Ein Modell des porkinen polymikrobiellen septischen Schocks mit erweitertem hämodynamischem Monitoring**  
F.M. Zurek-Leffers · S. Kintrup · L. Brabenec · K.E.M. Hellenthal · C. Ertmer · N.-M. Wagner 261

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

Die 38. Wissenschaftlichen Arbeitstage der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin e. V. (DGAI) werden vom **01.–02.03.2024** 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.

2024 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)

## Differenziertes Schlafverhalten bei Mäusen mit intrinsisch hoher und niedriger Angst als prädiktiver Parameter zur Vorhersage postoperativer kognitiver Beeinträchtigungen

A. Altunkaya · A.C. Pasquini · M. Kreuzer · G. Schneider · T. Fenzl

Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin, Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München

**Korrespondenz:** alp.altunkaya@tum.de

### Einleitung

Der systemische und mechanistische Zusammenhang zwischen präoperativer Angst (POA) und postoperativer kognitiver Beeinträchtigungen bis hin zu einem postoperativen Delirium (POD) ist weitgehend unklar. Beide Verhaltensweisen werden jedoch über eine Hyperaktivität der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse (HPA-Achse) und von Veränderungen der Glukokortikoid-Signalübertragung definiert. Weitere physiologische Zusammenhänge scheint es vermittelt durch die (basolaterale) Amygdala, den Nucleus accumbens und den Hippocampus

zu geben. Einen Zusammenhang gibt es auch zwischen standardisiertem Angst- und basalem Schlafverhalten. Die experimentelle Zusammenführung dieser diversen systemischen Mechanismen birgt das große Potenzial, prädiktive Parameter für POD im basalen Schlaf/Wach-EEG zu definieren und grundlegende neuronale Mechanismen dazu zu verstehen.

### Methoden

Basales Schlafverhalten wurde für 72 Stunden durch chronisch implantierte EEG- und EMG-Elektroden an sich frei verhaltenden C57BL/6-Mäusen (n = 8, Alter: 12 Wochen) gemessen und sämtliche temporalen und spektralen Parameter für WAKE, NREM-Schlaf (NREMS) und REM-Schlaf (REMS) bestimmt. Im Anschluss an diese basalen Aufzeichnungen wurde eine standardisierte Furchtkonditionierung (fear conditioning: FC) durchgeführt (120 s Akklimatisierung, 30 s auditiver Stimulus (10 kHz, 75 dB/Oktave), 2 s elektrischer Fußschock (0,6 mA, 5x), fear retrieval: RET nach 24 h). Am folgenden Tag erfolgte die experimentelle Anästhesie (Sevofluran (SEVO): 0,2 %Vol Steigerung/2 min, 2 %Vol max). Nach 1 Stunde Exposition wurde SEVO in 0,2 %Vol-Schritten auf 0 %Vol zurückgeführt. Chronische EEG-Aufnahmen erfolgten

während des kompletten experimentellen Ablaufs inklusive 72 Stunden post-RET (Ausnahme: FC).

### Ergebnisse

Eine statistische Trennung zweier Verhaltensphänotypen (intrinsisch hohes Angstlevel (high anxiety: HA) versus intrinsisch niedriges Angstlevel (low anxiety: LA)) wurde durch die temporale Quantifizierung des sog. „Freezing“ (Starre) während RET dargestellt. Bei experimentell retrospektiver Betrachtung zeigten sämtliche HA-Tiere bereits im basalen EEG einen erhöhten REMS-Anteil zusammen mit einem deutlichen Anstieg der Intensität im Theta-Band (5–9 Hz). Während WAKE und NREMS zeigten die HA-Tiere eine erhöhte Intensität in allen Frequenzbändern mit Ausnahme der Delta-Bandes (0,5–5 Hz). Nach der experimentellen Anästhesie nahm im NREMS bei HA-Tieren auch die Intensität im Delta-Band ab.

### Diskussion

Die bisherigen Ergebnisse ermöglichen eine Einteilung naiver Tiere in HA-Mäuse und LA-Mäuse durch rein prädiktive Parameter und etablieren ein Tiermodell (constructive validity und face validity!) zu POA aufgrund ihrer

intrinsic Präd disposition für Angst. In aktuellen Experimenten testen wir potenzielle kognitive Beeinträchtigungen in prädiktiven HA- und LA-Tieren nach einer experimentellen Anästhesie im standardisierten Water-Cross-Maze-Test (WCM) und erweitern dadurch unser POA-Tiermodell zu einem POA/POD-Tiermodell. Dieses Modell wird es uns ermöglichen, physiologische Vorgänge und morphologische Voraussetzungen systemisch in vivo aufzudecken und grundlegend zu verstehen, welche potenziell zu postoperativ kognitiven Beeinträchtigungen/POD führen.

### Die Antagonisierung des trunkierten Procalcitonins schützt die vaskuläre Barriereintegrität in der Sepsis

L. Brabenec<sup>1</sup> · S. Kintrup<sup>1</sup> · F. Zurek-Leffers<sup>1</sup> · K.E.M. Hellenthal<sup>1</sup> · D. Vestweber<sup>2</sup> · N.-M. Wagner<sup>1</sup>

- 1 Klinik für Anästhesiologie, operative Intensivmedizin und Schmerztherapie, Universitätsklinikum Münster
- 2 Abteilung für vaskuläre Zellbiologie, Max Planck Institut für molekulare Biomedizin, Münster

**Korrespondenz:** nmwagner@uni-muenster.de

### Fragestellung

Sepsis ist definiert als dysregulierte Immunreaktion auf eine mutmaßliche Infektion. Diese lebensbedrohliche Komplikation auf der Intensivstation führt durch den Verlust der vaskulären Barriere zu Ödembildung und leistet Sepsis-assoziiertem Organversagen Vorschub [1,2]. Während einer bakteriellen Sepsis kommt es zum raschen Anstieg von

Procalcitonin, einem Biomarker, der von der Dipeptidylpeptidase 4 (DPP4) N-terminal trunkiert und dadurch aktiviert wird [3]. Die Bedeutung des trunkierten Procalcitonins für den Krankheitsverlauf ist bislang noch gänzlich ungeklärt. Ziel dieser Studie war es, trunkiertes Procalcitonin als spezifisches therapeutisches Target zur Protektion der Gefäßbarriere in der Sepsis zu identifizieren.

### Methodik

Spezifische Antikörper gegen humanes sowie murines, um zwei Aminosäuren N-terminal trunkiertes Procalcitonin wurden individuell hergestellt (Kaninchen; polyklonal, Immungen: Spezies-spezifischer Procalcitonin N-Terminus). Humane Endothelzellen aus der Nabelschnurvene und selbst isolierte murine mikrovaskuläre Endothelzellen wurden mit Plasma septischer Patienten bzw. Mäuse stimuliert und mit dem Spezies-spezifischen Antikörper gegen trunkiertes Procalcitonin behandelt. Die vaskuläre Barriere wurde im Permeabilitätsassay mittels FITC-Dextran-Extravasation für 2 Stunden untersucht. Die Phosphorylierung von vaskulärem Cadherin wurde mittels Western Blot analysiert. Mittels zökaler Ligatur und Punktion wurde eine Sepsis in Wildtypmäusen induziert. Diese septischen Mäuse wurden mit dem Antikörper gegen murines, trunkiertes Procalcitonin behandelt und das pulmonale Ödem histologisch mittels Hämatoxylin/Eosin-Färbung sowie über die Quantifizierung der Evans Blue-Albumin-Extravasation analysiert (AZ81-02.04.2021.A396). Statistik: One-Way-ANOVA/Bonferroni.

### Ergebnisse

Antagonisierung des N-terminal trunkierten Procalcitonins reduzierte die permeabilitäts-

steigende Wirkung septischen Plasmas von Mäusen und Patienten auf murine bzw. humane Endothelzellen (Abb. 1A;  $p < 0,05$ ). Die erhöhte Permeabilität ging mit einer gesteigerten Phosphorylierung vaskulären endothelialen (VE)-Cadherins am Tyrosinrest 685 einher, welche durch die Antikörperbehandlung verringert werden konnte (Abb. 1B;  $p < 0,001$ ). Das pulmonale Ödem in septischen Tieren wurde durch die Neutralisierung trunkierten Procalcitonins in vivo reduziert (Abb. 1C;  $p < 0,05$ ) und führte zu einer Reduktion der Albuminextravasation in murinen Lungen (Abb. 1D;  $p < 0,05$ ).

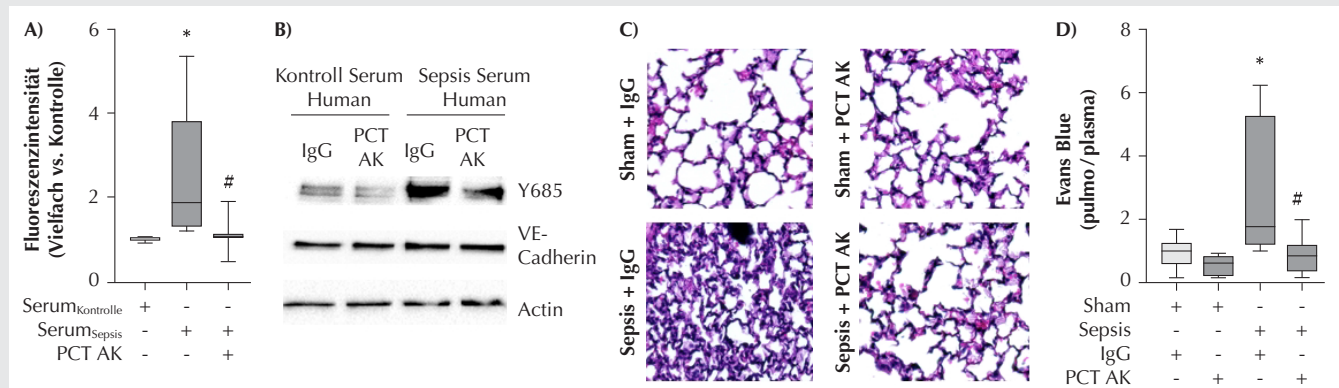
### Interpretation

Trunkiertes Procalcitonin stellt einen potenten Mediator der Ödembildung in der Sepsis dar, während seine Neutralisierung durch spezifische N-terminal bindende Antikörper einen protektiven Effekt auf die vaskuläre Barrierefunktion hat. Unsere Ergebnisse zeigen, dass trunkiertes Procalcitonin ein attraktives therapeutisches Target zum verbesserten Erhalt der Barrierefunktion sowie Organintegrität in der Sepsis sein könnte.

### Literatur

1. Sriskandan S, Altmann DM: The immunology of sepsis. *J Pathol* 2008;214(2):211–223
2. Lee WL, Slutsky AS: Sepsis and endothelial permeability. *N Engl J Med* 2010;363:689–691
3. Brabenec L, Müller M, Hellenthal KEM, Karsten OS, Pryvalov H et al: Targeting Procalcitonin protects Vascular Barrier Integrity. *Am J Respir Crit Care Med* 2022;206(4):488–500.

**Abbildung 1**



A) Antikörper gegen humanes, trunkiertes Procalcitonin (PCT AK) verringert die durch Serum septischer Patienten erhöhte vaskuläre Permeabilität (\* $p < 0,05$  vs. Serum<sub>ctrl</sub>, # $p < 0,05$  vs. Serum<sub>PCT</sub>, N = 7). B) Western Blot von der Tyrosin 685 Phosphorylierung ( $p < 0,001$ , N = 7). C) Pulmonales Ödem murinen Lungen (Hämatoxylin/Eosin Färbung, n = 5). D) Die Evans Blue Extravasation in die murine Lunge (\* $p < 0,05$  vs. Kontrolle (Sham), # $p < 0,05$  vs. Sepsis IgG n = 5–11).

**PCT AK:** Procalcitonin Antikörper; **VE-Cadherin:** vaskuläres endotheliales Cadherin; **Y685:** Tyrosin 685.

## TRPC-Ionenkanäle modulieren den Ischämie-Reperfusionsschaden in der Leber

A. Holzapfel<sup>1</sup> · B. Lüttmann<sup>1</sup> · C. Herzog<sup>1</sup> · F. Vondran<sup>2</sup> · F. Oldhafer<sup>2</sup> · O. Beetz<sup>2</sup> · A. Leffler<sup>1</sup> · F. Echtermeyer<sup>1</sup>

- 1 Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin, Medizinische Hochschule Hannover
- 2 Klinik für Allgemein-, Viszeral und Transplantationschirurgie, Medizinische Hochschule Hannover

### Korrespondenz:

echtermeyer.frank@mh-hannover.de

### Fragestellung

Der Ischämie-Reperfusionsschaden (IRI) stellt immer noch ein Problem bei der Lebertransplantation dar. Die TRPC-Kanäle 3, 6 und 7 beeinflussen den IRI im Herzen, im Gehirn und in der Niere von Mäusen [1,2]. Bisher konnten nur die TRPC-Kanäle 3 und 6 in der Leber von Ratten nachgewiesen werden [3], ihre Rolle beim IRI der Leber ist aber nicht bekannt. In diesem Projekt untersuchen wir, welche TRPC-Kanäle *in vitro* nach Hypoxie und Reoxygenierung in isolierten Hepatozyten aus Maus und Schwein und der humanen Leberzelllinie THLE-2 unterschiedlich reguliert sind und welche Veränderungen eine pharmakologische Blockade dieser TRPC-Kanäle auf die Entstehung von ROS, Mitochondrienmembranpotenzial und Zellnekrose nach IRI bewirken.

### Methodik

Hepatozyten wurden *in situ* mit einer zweistufigen Kollagenase-Perfusions-Methode aus Lebern von C57BL/6 Mäusen (PMH) und Schweinen (PPH) isoliert und die humane Le-

berzelllinie THLE-2 kultiviert, um die mRNA-Expression der TRPC-Kanäle 1–7, die Entstehung von reaktiven Sauerstoffspezies (ROS), den Zusammenbruch des Mitochondrienmembranpotenzials, die Translokation von Nekrose-Marker-Proteinen mittels Western-Blot und die Zellnekrose nach Hypoxie (8–24 h) und Reoxygenierung (1–17 h) mittels Propidium-Iodid/DAPI-Färbung zu bestimmen. Die Funktion der TRPC-Kanäle 3, 5, 6 und 7 wurde dabei mittels Breitband-Blockade mit SKF-96365 (SKF, 5 µM), spezifischer Blockade von TRPC6 mit Larixylacetat (LA, 2,5 µM) und von TRPC5 mit HC-070 (HC, 10 und 40 nM) untersucht. Zusätzlich wurden Gewebeproben von Schweinelebern vor und 6 Stunden nach Transplantation mit 20 Stunden kalter und 27 Minuten warmer Ischämie für histologische Untersuchungen gewonnen. Die Daten wurden je nach Verteilung entweder mit ANOVA und Bonferroni-Korrektur oder Kruskal-Wallis und Dunn's-Korrektur ausgewertet, sind als Mittelwert ± SD angegeben.  $P < 0,05$  wurde als Signifikanzniveau gewählt.

### Ergebnisse

In THLE-2-Zellen, PMH und PPH wurde TRPC1, 3, 4, 5, 6 und 7 mittels realtime PCR nachgewiesen. Signifikant erhöhte Expression wurde in PMH nach 8 h Hypoxie mit 1 h Reoxygenierung (H8/R1) gegenüber Normoxiekontrollen bei TRPC3 ( $4,2 \pm 2,9$ ), TRPC6 ( $3,4 \pm 1,8$ ) und TRPC7 ( $3,8 \pm 1,9$ ), bei THLE-2 von TRPC5 ( $9,7 \pm 7,6$ ), TRPC6 ( $6,1 \pm 3,1$ ) sowie bei PPH nach H16/R1 bei TRPC5 ( $6,5 \pm 7,2$ ) festgestellt. Die Synthese des wichtigen IRI-Parameters ROS wurde mittels H<sub>2</sub>DCF-DA-ELISA bestimmt und ist nach 8 h Hypoxie mittels SKF in PMH um 34 %, in PPH um 22 % und mit dem TRPC6-Blocker LA in

PMH um 37 % und mit dem TRPC5-Blocker HC (10 nM) in PPH um 24 % reduziert (Abb. 1A). Die Mitochondrienmembran-Durchlässigkeit wurde im JC-1 ELISA ermittelt und ist nach H24/R1 in PMH durch SKF um 31 %, in PPH nach H16/R1 um 48 % und mit dem TRPC5-Blocker HC (10 nM) um 62 % signifikant verringert. In PMH ist nach H16/R1 die Translokation von BAX in die Mitochondrienmembran durch SKF um 42 % und mit LA um 64 %, die von AIF in den Kern mit LA um 32 % reduziert. Bei PPH konnte nur die Translokation von AIF mit SKF um 50 % und mit HC (40 nM) um 39 % nach H16/R1 signifikant reduziert werden. Zellnekrose ist in PMH nach H24/R1 mit SKF um 40 % reduziert. In transplantierten Schweinelebern ist der TRPC5-Kanal mit spezifischen Antikörpern gegenüber Kontroll-Lebern vermehrt nachweisbar (Abb. 1B).

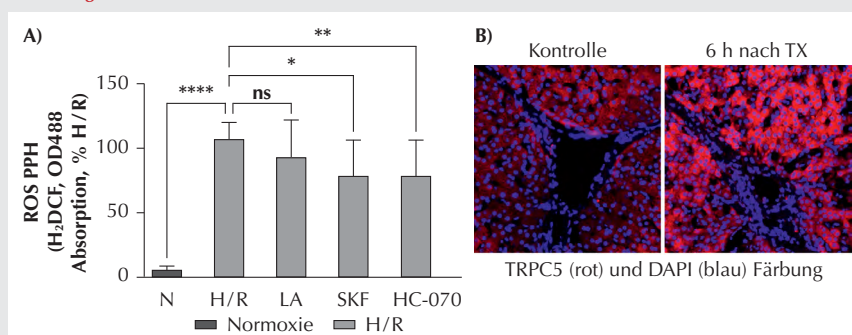
### Interpretation

Eine speziesspezifische Blockade der TRPC-Kanäle 3, 5 oder 6 könnte den Ischämie-Reperfusionsschaden bei Lebertransplantationen reduzieren und dadurch zu einer besseren Transplantatfunktion beitragen.

### Literatur

1. Chen X, et al: TRPC3/6/7 Knockdown Protects the Brain from Cerebral Ischemia Injury via Astrocyte Apoptosis Inhibition and Effects on NF-small ka, CyrillcB Translocation. *Mol Neurobiol* 2017;54(10):7555–7566
2. He X, et al: Major contribution of the 3/6/7 class of TRPC channels to myocardial ischemia/reperfusion and cellular hypoxia/reoxygenation injuries. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2017;114(23):E4582–E4591
3. Feng S, et al: Canonical transient receptor potential 3 channels regulate mitochondrial calcium uptake. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2013;110(27):11011–11016.

Abbildung 1



**A)** Die Synthese von ROS steigt in primären Schweine-Hepatozyten nach 8 h Hypoxie (H) gegenüber Normoxie (N) stark an (OD488-Absorption von H<sub>2</sub>DCF) und lässt sich durch SKF um 22 % und durch den TRPC5-Blocker HC-070 um 24 % signifikant reduzieren, während der TRPC6 Blocker (LA) die ROS-Synthese nur gering beeinflusst.

**B)** In Paraffinschnitten von PFA-fixierten Schweinelebern vor (Kontrolle) und 6 h nach Transplantation (Tx) ist die Färbung für TRPC5 mit dem anti-TRPC5 Antikörper (Alomone Labs) in Hepatozyten (rote Fluoreszenz) stark erhöht. Die Kerne aller Zellen sind mit DAPI (blaue Fluoreszenz) gefärbt.

**Ketogene Diät als Ernährungskonzept bei septischen Patienten auf Intensivstation: eine randomisierte kontrollierte Studie**

D. Effinger<sup>1,2</sup> · M. Adamzik<sup>3</sup> · S. Kreth<sup>1,2</sup> · T. Rahmel<sup>3</sup>

- 1 Klinik für Anaesthesiologie, LMU Klinikum München
- 2 Walter-Brendel-Zentrum für Experimentelle Medizin, Ludwig-Maximilians-Universität München
- 3 Klinik für Anaesthesiologie und Intensivmedizin, Universitätsklinikum Knappschafts-Krankenhaus Bochum

**Korrespondenz:**

david.effinger@med.uni-muenchen.de, tim.rahmel@ruhr-uni-bochum.de

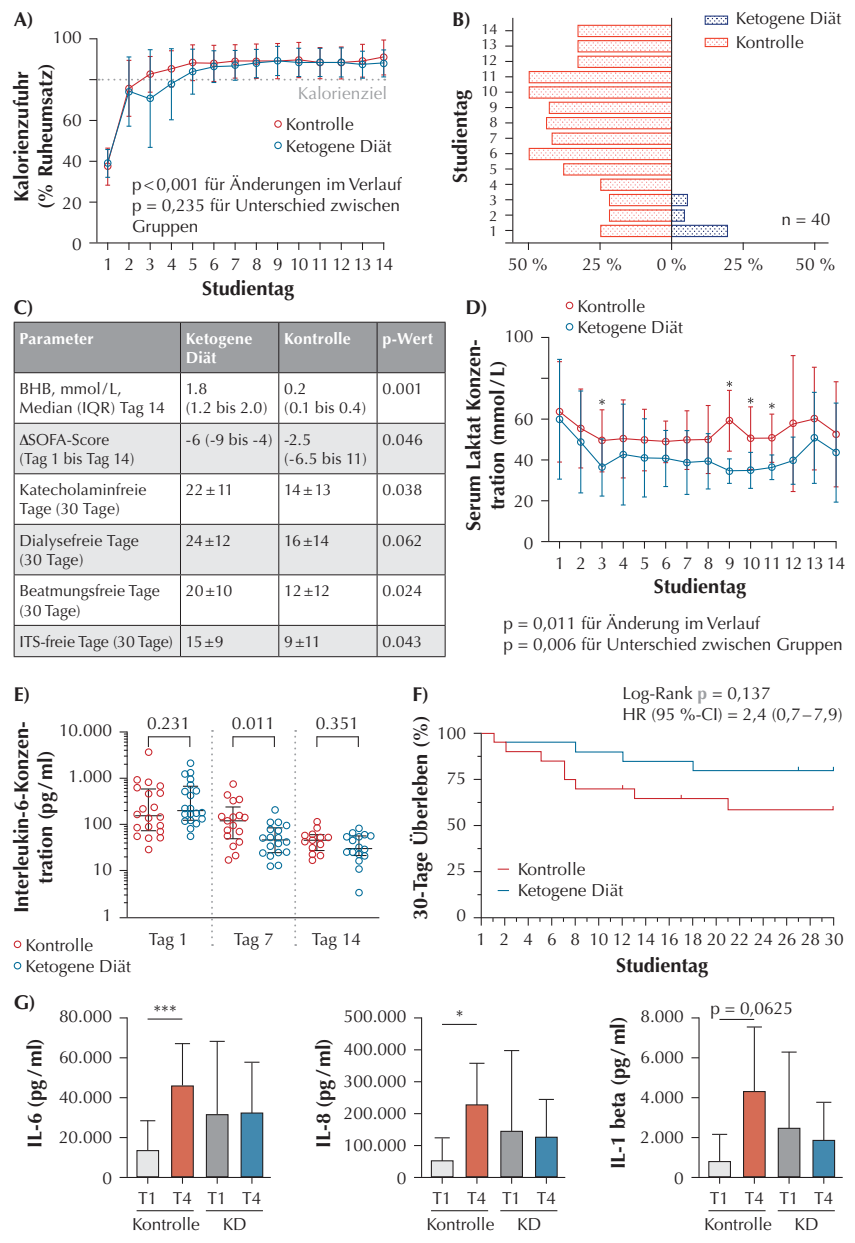
**Fragestellung**

Die Sepsis stellt seit Jahrzehnten unverändert eine Herausforderung für die Intensivmedizin dar, die trotz aufwändiger Behandlungsstrategien in einem hohen Prozentsatz zum Tode führt [1]. Neue therapeutische Konzepte werden daher dringend benötigt. Immunmodulatorische Ernährungskonzepte gewinnen derzeit in der Medizin einen zunehmenden Stellenwert. Aktuelle Studien zeigen, dass ein erhöhter Verzehr von Kohlenhydraten entzündungsfördernd wirkt, wohingegen durch eine ketogene Ernährung (KD) eine Verbesserung der Immunfunktionen erzielt werden kann [2,3]. Eine KD könnte bei Patienten mit einer Sepsis somit eine wirksame adjuvante Behandlungsoption darstellen, um die zugrundeliegende Immundysfunktion abzuschwächen und hierüber das Outcome der Patienten zu verbessern. Wir haben daher erstmals die Durchführbarkeit einer ketogenen Diät bei septischen Intensivpatienten und die dadurch erzielten immunologischen Effekte untersucht.

**Methodik**

Randomisiert-kontrollierte Studie: Einschluss 40 septischer Patienten auf Intensivstation (ITS) innerhalb von 36 Stunden nach Diagnosestellung. Die Interventionsgruppe (n = 20) erhielt eine enterale Sondennahrung mit ketogener Formulierung (0,61 g Kohlenhydrate (KH)/100 ml; KetoCal 4:1, Nutricia), die Kontrollgruppe (n = 20) die Standardnahrung (17 g KH/100 ml; Fresubin HP Energy, Fresenius Kabi). Klinische und laborchemische Daten wurden im Rahmen der Routineabnahmen bzw. aus der elektronischen Patientenakte gewonnen. Zusätzlich erfolgten Blutabnahmen bei Einschluss (T1) und an Tag 14 (T14) bzw. bei Entlassung. Nach Separation der Peripheral Blood Mononuclear Cells wurden CD4+ T-Zellen mittels magnetischer Zellseparation für mRNA-Transkriptomanalysen

**Abbildung 1**



Kalorienzufuhr in Abhängigkeit vom individuellen Ruheumsatz (A). Anteil der Patienten mit Insulintherapie (B). Tabellarische Darstellung der Hydroxybutyrat Spiegel und klinischer Parameter nach 14 Tagen Intervention bzw. 30 Tagen-Follow-Up (C). Serumkonzentrationen von Laktat (D) und IL-6 (E). Kaplan-Meier-Kurve des 30-Tage-Überlebens (F). Zytokinsekretion nach ex-vivo LPS-Restimulation (E).

KD: Ketogene Diät; ITS: Intensivstation; n = 20 KD/20 Kontrollgruppe; \* p < 0,05; \*\*\* p < 0,001.

via Next-Generation-Sequencing (Novogene, UK) isoliert. Multiplex Sekretionsassays aus Vollblut erfolgten nach Abnahme in LPS-TruCulture Tubes (RBM, USA). Ein genehmigtes Ethikvotum liegt vor (Universität Bochum Nr. 18-6557-BR | DRKS00017710).

**Ergebnisse**

Das Kalorienziel wurde in beiden Gruppen erreicht (Abb. 1A). Alle Patienten der Interventionsgruppe erlangten eine konstante ketogene Stoffwechsellage und wiesen deutlich stabilere Plasmaglukosespiegel als die Patienten



ten der Kontrollgruppe auf, weshalb bereits nach zwei Tagen sämtliche Patienten unter KD keine Insulinbehandlung mehr benötigten (Abb. 1B/C). Im Verlauf zeigte die KD-Kohorte einen ausgeprägteren Rückgang des SOFA-Scores im Vergleich zur Kontrollgruppe (Abb. 1C). 30 Tage nach Randomisierung wies die Interventionsgruppe eine signifikant höhere Anzahl an Tagen ohne invasive Beatmung, Katecholamintherapie und ohne Notwendigkeit einer intensivmedizinischen Überwachung auf (Abb. 1C). Unter Kohlenhydratreduktion zeigten sich eine raschere Normalisierung der Serum-Laktat Spiegel und ein initial schnellerer Rückgang des IL-6 (Abb. 1D/E). Klinisch und laborchemisch konnten keine negativen Auswirkungen einer KD nachgewiesen werden. Es zeigte sich sogar ein Trend zu einem höheren 30-Tage-Überleben unter KD (Abb. 1F). Die KD führte in CD4+ T-Zellen zu erheblichen transkriptionellen Veränderungen in Pathways der T-Zell-Aktivierung und Signalübertragung. Bei LPS-Restimulation kam es bei konventionell ernährten Patienten zu einer vermehrten Sekretion von pro-inflammatorischen Zytokinen, die mit einem schlechten Outcome bei septischen Patienten assoziiert sind (Abb. 1G).

### Diskussion

Diese Arbeit zeigt, dass eine KD bei septischen Patienten sicher und effektiv anwendbar ist. Hierbei reduziert eine KD die Dauer der Beatmungs-, Katecholamin- und Insulintherapie ohne Auftreten klinischer oder laborchemischer Nebenwirkungen. Diese klinischen Veränderungen legen nahe, dass eine KD neben einer rascheren Erholung von Sepsis-assoziierten Organdysfunktionen auch eine verbesserte Immunregulation induzieren kann. Wir konnten somit erstmals nachweisen, dass eine KD bei intensivmedizinischen Krankheitsbildern ein sinnvolles Ernährungskonzept darstellt, welches großes therapeutisches Potenzial besitzt.

### Literatur

1. Rudd KE, et al: Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990–2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet* 2020;395:200–211
2. Christ A, Latz E: The Western lifestyle has lasting effects on metaflammation. *Nat Rev Immunol* 2019;19:267–268
3. Hirschberger S, et al: Very-low-carbohydrate diet enhances human T-cell immunity through immunometabolic reprogramming. *EMBO Mol Med* 2021;9;13(8):e1432.

### Inzidenz kritischer Hypotensionen und anästhetische Wirksamkeit während einer totalen intravenösen Anästhesie von Remimazolam verglichen mit Propofol in ASA III/IV-Patienten – Eine internationale multizentrische Phase-III-Studie

J. Fechner<sup>1</sup> · D.R. Spahn<sup>2</sup> · J. Motsch<sup>3</sup> · M. M.R.F. Struys<sup>4</sup> · O. Duranteau<sup>5,6</sup> · M.T. Ganter<sup>7,8</sup> · T. Richter<sup>9</sup> · M. W. Hollmann<sup>10</sup> · R. Rossaint<sup>11</sup> · S. Bercker<sup>12</sup> · K. El-Boghdady<sup>13</sup> · S. Rex<sup>14,15</sup> · B. Drexler<sup>16</sup> · L. Schramm<sup>1</sup> · F. Schippers<sup>17</sup> · A. Morley<sup>18</sup> · E. Kochs<sup>19</sup> · SURE-TIVA Trial Group

- 1 Anästhesiologische Klinik, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg
- 2 Institut für Anästhesiologie, Universität Zürich (Schweiz)
- 3 Klinik für Anästhesiologie, Universitätsklinik Heidelberg
- 4 Klinik für Anästhesiologie, Universität Groningen, Medizinisches Zentrum der Universität Groningen (Niederlande)
- 5 Erasmushospital, Universitätsklinik Brüssel, Brüssel (Belgien)
- 6 Intensiv care unit, Percy military training Hospital, Clamart (Frankreich)
- 7 Institut für Anästhesiologie, Kantonsspital Winterthur, Winterthur (Schweiz)
- 8 Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin, Klinik Hirsladen, Zürich (Schweiz)
- 9 Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin, Universitätskrankenhaus Carl Gustav Carus Dresden
- 10 Medizinisches Zentrum der Universität Amsterdam, Standort AMC, Amsterdam (Niederlande)
- 11 Klinik für Anästhesiologie, Universitätsklinik Aachen, RWTH Universität Aachen
- 12 Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin, Universität Leipzig
- 13 Department of Anesthesia, Guy's and St. Thomas' NHS Foundation Trust, London (Vereinigtes Königreich)
- 14 Klinik für Anästhesiologie, Universitätsklinik Leuven, Leuven (Belgien)
- 15 Department of Cardiovascular Science, Katholieke Universiteit Leuven, Leuven (Belgien)
- 16 Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin, Universitätsklinik Tübingen
- 17 Creative Clinical Research GmbH, Berlin
- 18 PAION UK Ltd., London (Vereinigtes Königreich)
- 19 Klinik für Anästhesiologie, Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München

### Korrespondenz:

drfechner@icloud.com

### Fragestellung

Remimazolam hat die kürzeste kontextsensitive Halbwertszeit aller Benzodiazepine. Die anästhetische Wirksamkeit quantifiziert durch das EEG sowie die hämodynamischen Effekte bei gleicher anästhetischer Wirksamkeit wurde im Vergleich mit Propofol während tota-

ler intravenöser Anästhesie (TIVA) noch nicht hinreichend untersucht. Perioperative Hypotension, definiert als ein mittlerer arterieller Blutdruck (MAD) kleiner 60–70 mmHg [1], ist mit einer erhöhten Inzidenz von postoperativem akuten Nierenversagen und myokardialer Ischämie assoziiert. Über 26 % dieser kritischen hypotensiven Ereignisse treten im Zeitintervall Anästhesieeinleitung bis Hautschnitt auf [2]. Wir formulierten die Nullhypothesen: 1. Die Inzidenz von kritisch hypotensiven Ereignissen von Anästhesieeinleitung bis 15 Minuten nach Hautschnitt (Zeitintervall 1) ist nicht unterschiedlich (H0,1); 2. Der während einer TIVA im EEG (Narcotrend®, NCI) quantifizierte erzielbare anästhetische Effekt von Remimazolam und Remifentanyl im Vergleich zu Propofol und Remifentanyl von Hautschnitt bis Hautnaht (Zeitintervall 2) ist inferior (H0,2).

### Methoden

Ein kritisch hypotensives Ereignis war definiert als: 1. MAD kleiner 65 mmHg für mindestens 1 Minute; 2. Gabe von Noradrenalin (NA) 10 µg iv. oder eine NA-Infusion je 2 Minuten Infusionsdauer, 3. Abfall des MAD größer 20 % von präoperativ gemessenen Werten, 4. Abfall des MAD größer 30 % von präoperativ gemessenen Werten. Bei einem MAD < 65 mmHg für 1 Minute mussten 3 NA Boli von 10 µg, danach eine NA-Infusion appliziert werden. Diese 4 Parameter (Composite) wurden durch Common-Faktor-Analyse evaluiert. Die Analyse ergab nach Wichtung nur zwei entscheidende Parameter zur Erfassung eines kritisch hypotensiven Ereignisses (MAD < 65 mmHg): MAD kleiner 65 mmHg für mindestens 1 Minute und Bolusgabe oder Infusion von NA. Für H0,1 ergab sich eine Power von 90 % bei Untersuchung von 324 Patienten für eine reduzierte Inzidenz von kritischen Hypotensionen, p < 0,05, zweiseitiger z-Test. Ein nicht-inferiorer anästhetischer Effekt wurde definiert und quantifiziert als prozentualer Zeitanteil mit einem NCI-Wert ≤ 60 an der Gesamtzeit von Zeitintervall 2. Nach zustimmenden Ethikvoten aller 23 teilnehmenden Kliniken in 7 Ländern, Registrierung (EudraCT 2018-000174-29; NCT03661489) und schriftlicher Einwilligung erhielten Patienten der ASA-Gruppen III und IV im Verhältnis 3:1 randomisiert eine TIVA mit Remimazolam/Remifentanyl (R) oder Propofol/Remifentanyl (P).

### Ergebnisse

Die Dosierung von R und P in Zeitintervall 1 erfolgte anhand eines auf PK/PD-Simulationen basierenden Dosierungsschemas, um im Zeitverlauf einen vergleichbaren anästhetischen Effekt zu erzielen. Das EEG wurde mittels Narcotrend-Index® (NCI) quantifiziert. Die Dosierung von Remifentanyl für das Zeitintervall 1 war in beiden Gruppen



**Tabelle 1**

Inzidenz kritisch hypotensiver Ereignisse und NA Dosis.

	Remimazolam n = 270	Propofol n = 95	p-Wert
Einleitungsbeginn bis 15 Minuten nach Hautschnitt (min)	66,4 ± 19,16	67,18 ± 18,69	0,565*
<b>Kritische hypotensive Ereignisse von Beginn Einleitung bis 15 Minuten nach Hautschnitt; n</b>			
1 Minute mit MAD < 65 mmHg	5 (2; 10)	6 (3; 11)	0,036*
Noradrenalin-Bolus/Infusion über 2 Minuten	12 (1; 24)	21 (8; 29)	<0,001*
1 Minute mit MAD < 65 mmHg UND/ODER Noradrenalin-Bolus/Infusion über 2 Minuten (sekundärer Effektparameter)	21 (4; 33)	30 (16; 41)	0,001*
<b>Noradrenalin, µg kg<sup>-1</sup> h<sup>-1</sup></b>			
von Beginn Einleitung bis 15 Minuten nach Hautschnitt	1,1 (0,2; 2,5)	2,3 (1,2; 3,6)	<0,001*
von Hautschnitt bis Hautnaht	0,8 (0,0; 2,2)	2,1 (0,9; 4,7)	<0,001*

\* Mann Whitney-Wilcoxon Test; **MAD**: Mittlerer arterieller Blutdruck.

identisch. Der MAD wurde kontinuierlich invasiv gemessen. Die Dosierung von Remimazolam und Propofol wurde manuell adjustiert mit einem NCI-Zielwert von 27 bis 60. 365 Patienten erhielten Remimazolam (n = 270) oder Propofol (n = 95). Die biometrischen Daten sowie MAD, Herzfrequenz (HF) und NCI-Werte vor Einleitung waren nicht unterschiedlich. Die Dauer des Zeitintervalls 1 war vergleichbar. Die Inzidenz kritischer Hypotensionen im Zeitintervall 1 war geringer in R (R: 21(4,33); P: 30(16;41); n, Median (Q1; Q3); p = 0.001). Die mittlere applizierte NA-Dosis war höher in P, auch die Inzidenz von Bradykardien mit einer HF kleiner 45 war höher in P (Tab. 1). Die Dauer des Zeitintervalls 2 in R und P war vergleichbar, die prozentuale Zeit mit NCI ≤ 60 in R war non-inferior (R: 100 % (99,3 %; 100 %); P: 100 % (100 %; 100 %); Median (Q1; Q3), p: 0,0027).

### Schlussfolgerung

Eine TIVA mit Remimazolam und Remifen-tanil verglichen mit Propofol und Remifen-tanil in Patienten der ASA-Klassifikation III/IV reduziert die Inzidenz von kritisch hypotensiven Ereignissen und Bradykardien. Der mit dem NCI gemessene anästhetische Effekt in R war non-inferior.

### Literatur

- Sessler DI, et al: Anaesthesia 2019;122:563–574
- Maheshwari K, et al: Anaesthesia 2018;73:1112–1121

### Aktivierung des Formylpeptidrezeptors 2 induziert Schmerzauflösung und Abbau von endoneuralem Fibrinogen nach Nervenverletzung

B. Hartmannsberger<sup>1</sup> · A. Ben-Kraiem<sup>1</sup> · S. Kramer<sup>1</sup> · D. Thomas<sup>2</sup> · M. Sisignano<sup>2</sup> · P.P. Kalkelkar<sup>3</sup> · A.J. Garcia<sup>3</sup> · A. Brack<sup>1</sup> · C. Sommer<sup>4</sup> · H.L. Rittner<sup>1</sup>

- Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin und Schmerztherapie, Universitätsklinikum Würzburg
- Institut für Klinische Pharmakologie, Klinikum der Goethe-Universität, Frankfurt
- George W. Woodruff School of Mechanical Engineering, Petit Institute for Bioengineering and Bioscience, Georgia Institute of Technology, Atlanta (USA)
- Neurologische Klinik, Universitätsklinikum Würzburg

**Korrespondenz:** hartmannsb\_b@ukw.de

### Fragestellung

Nach Nervenverletzung tritt distal eine Wallersche Degeneration auf, worauf Regeneration und Schmerzurückbildung folgen. Insbesondere letztere ist wenig verstanden. Neuropathischer Schmerz, Entzündung sowie die Öffnung der Nervenbarrieren werden nach Nervenverletzung wie der **Chronic Constriction Injury (CCI)** ausgelöst [1,2]. Die Auflösung von Entzündung oder Schmerz ist ein aktiver Prozess, der u. a. durch **Specialized Pro-resolving Mediators (SPMs)** ausgelöst sein könnte [3]. Wir postulieren, dass Barrierversiegelung essenziell für die Schmerzurückbildung ist und dass SPMs über die BNB-Wiederversiegelung zur Schmerzauflösung beitragen.

### Methoden

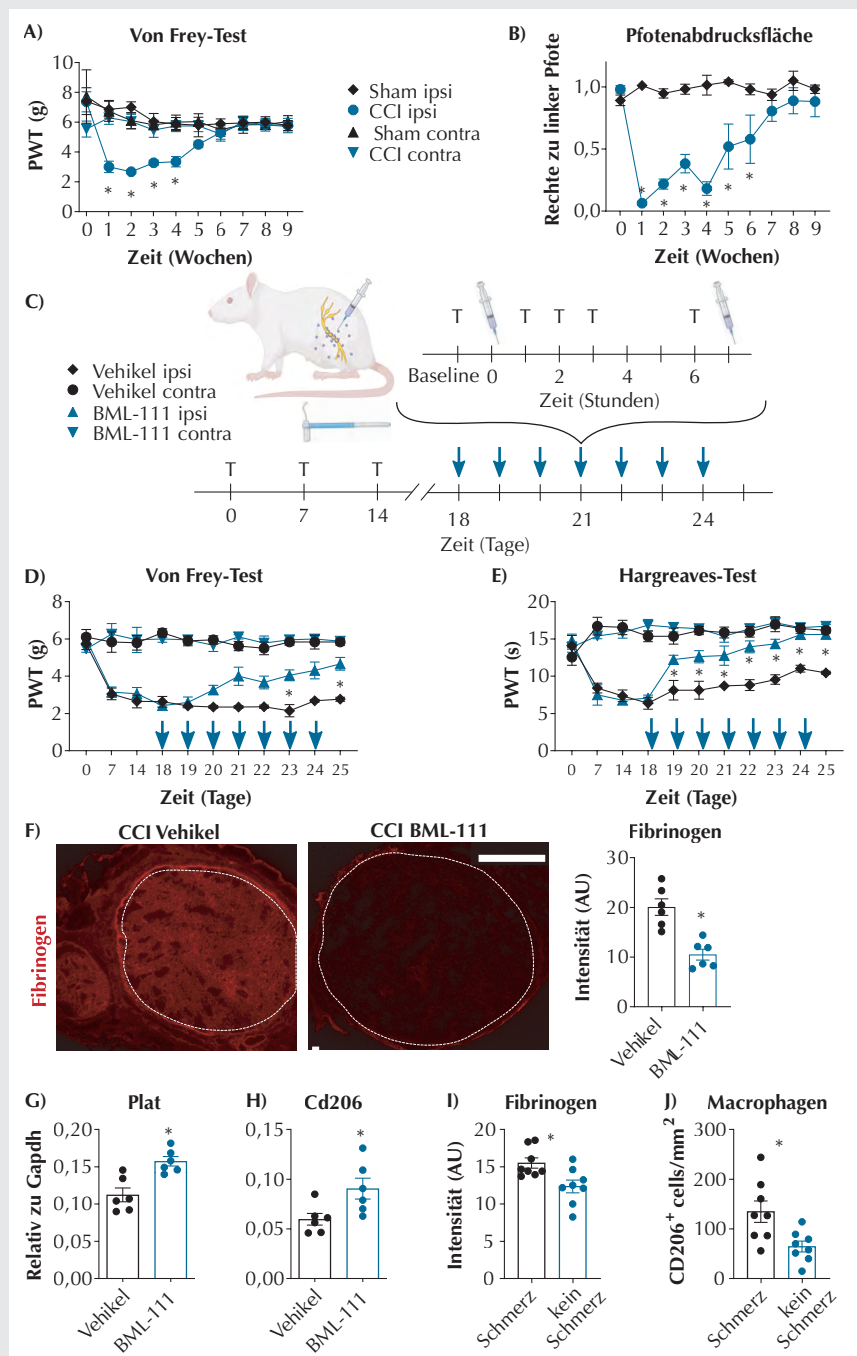
Für das Schmerzverhaltensportfolio wurden über 9 Wochen der von Frey-Test, Hargreaves-

Test, Catwalk und freiwilliges Laufen im Lauf-rad an männlichen Ratten nach CCI oder Sham-OP des N. ischiadicus erhoben. Es wurde ein Profil der Dichtigkeit der Nervenbarrieren für verschiedene Molekülgrößen erstellt: Permeabilität des Perineuriums, der Kapillaren und der Myelinscheide. Das Metabolom der SPMs wurde mittels LC-MS/MS analysiert. Ischiasnerven wurden mittels Immunfluoreszenzfärbungen (IF) und qPCR untersucht. BML-111- oder Resolvin D1 (RvD1)-beladene Nanopartikel wurden perineural nach CCI injiziert, um den Formylpeptidrezeptor 2 (FPR2) zu stimulieren (Abb. 1C). Humane Suralisnerven von Patienten mit verschiedenen Polyneuropathien wurden mittels IF analysiert.

### Ergebnisse

Im Schmerzverhaltensportfolio zeigten CCI-Tiere bis Woche 4 signifikant niedrigere reflexive Schmerzschwellen, die ab Woche 6 erholt waren. Ähnlich normalisierte sich die Pfotenkontakfläche (Allodynie) in Woche 7, wobei das Gangbild nicht komplett wiederhergestellt war (Abb. 1A, B). Sham- und CCI-Tiere liefen gleiche Strecken im Lauf-rad. Anhand unseres Barriereprofils konnten wir zeigen, dass die Schmerzurückbildung mit der Beseitigung von endoneuralem, pro-nozizeptivem Fibrinogen einhergeht, nicht mit der Versiegelung von proximaler Myelinbarriere, Perineurium oder Blutgefäßen. In der Metabolomanalyse war 15R-HETE, das Vorläuferlipid eines FPR2-Liganden, als einziges der 9 detektierbaren Lipiden vor der Phase der Schmerzauflösung selektiv erhöht. FPR2-Agonisten wurden vor Beginn der natürlichen Schmerzauflösung verabreicht. BML-111 zeigte erste kumulative Effekte bei den Baseline-Messungen am 4. Tag nach Injektionsbeginn. Thermische Schwellen verbesserten sich bereits an Tag 2 (Abb. 1D, E). Um einen länger wirkenden Effekt zu erzielen, wurden RvD1-beladene Nanopartikel injiziert. Eine einmalige Dosis wirkte nach 6 h signifikant analgetisch, während auch nach 24 h keine komplette Rückkehr zum Kontrollniveau auftrat. Die einwöchige Behandlung mit BML-111 oder RvD1 beseitigte das endoneurale Fibrinogen – das einzige Schmerzkorrelat im Barriereprofil. Gewebespezifischer Plasminogenaktivator (tPA) trägt maßgeblich zur Fibrinolyse bei und war nach der Behandlung erhöht. FPR2 kann Makrophagen zu einem antiinflammatorischen Phänotypen bringen. Tatsächlich war Cd206-mRNA nach den BML-111- oder RvD1-Injektionen erhöht (Abb. 1F–H). Andere proinflammatorische Faktoren (TNF-α, Nlrp3) waren unverändert. Weibliche Tiere, die mit RvD1-Nanopartikeln behandelt wurden, reagierten genauso. Patienten mit neuropathischem Schmerz zeigten mehr

Abbildung 1



**Einwöchige FPR2-Stimulation durch perineurale BML-111-Injektionen wirkt analgetisch und induziert Fibrinolyse nach CCI.** (A) Der Von Frey-Test zeigt niedrigere Schmerzschwellen (PWT: paw withdrawal threshold) für CCI in Wochen 1–4 ( $n = 6-8$ ). (B) Das Verhältnis der Pfotenabdrucksflächen (Print Area) zwischen ipsi- und kontralateraler Pfote ist signifikant reduziert in CCI bis Woche 6 ( $n = 6-7$ ). (C) Schematische Illustration des zeitlichen Ablaufs der BML-111-Injektionen (Spritzen) und der reflexiven Tests (T). (D) Mechanische und (E) thermische Schmerzschwellen (PWT) der täglichen Messungen vor der perineuralen BML-111-Injektionen ( $n = 5-6$ ). (F) Fluoreszenzfärbung von Fibrinogen in Ischiasnerven und die zugehörige Quantifizierung (Welch-Test,  $n = 6$ ). Signifikante Zunahmen der (G) Plat- und (H) Cd206-mRNA (Welch-Test,  $n = 6$ ). Quantifizierung der (I) Fibrinogen und (J) CD206-Färbungen in Nerven von Neuropathiepatienten, aufgeteilt nach Schmerzhaftigkeit (Welch-Test,  $n = 16$ ). A, B, D, E: zweifaktorielle Varianzanalyse mit Messwiederholung und Tukey's Post-hoc-Test; \* $p < 0,05$ . Die Daten sind als Mittelwert mit Standardfehler dargestellt.

endoneurales Fibrinogen und CD206<sup>+</sup>-Zellen als schmerzlose Patienten, aber gleiches tPA (Abb. 1I, J).

### Schlussfolgerung

Mit der Schmerzauflösung schließen sich die Kapillaren für pro-nozizeptives Fibrinogen. Wir vermuten, dass FPR2-Aktivierung über SPM-haltige Nanopartikel in Makrophagen einen pro-auflösenden Phänotypen induziert, wodurch Schwann Zellen – Hauptquelle von tPA – Fibrinogen abbauen und so den Schmerz reduzieren. Auch bei Patienten geht Schmerz mit erhöhtem Fibrinogen und Makrophagen einher. FPR2 und Fibrinogen stellen somit translationale therapeutische Targets für verbesserte Rückbildung von neuropathischen Schmerzen dar.

Förderung: DFG (KFO5001, DFG Ri-817 15-1), Ev. Stipendienwerk Villigst, DAAD

### Literatur

- Sommer C, et al: Pathology of Experimental Compression Neuropathy Producing Hyperesthesia. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology* 1993;52(3):223–233
- Lim TKY, et al: Blood-nerve barrier dysfunction contributes to the generation of neuropathic pain and allows targeting of injured nerves for pain relief. *Pain* 2014;155(5):954–967
- Serhan CN: Pro-resolving lipid mediators are leads for resolution physiology. *Nature* 2014;510(7503):92–101.

### (Wo)Men & Mice – Geschlecht und Alter auf der Maus-Intensivstation

C. Crispens<sup>1</sup> · E. Fleckenstein<sup>1</sup> · A. Wilken-Schmitz<sup>1</sup> · S. Kress<sup>2</sup> · M. Gröger<sup>2</sup> · P. Radermacher<sup>2</sup> · J. Kloka<sup>1</sup> · A. von Knethen<sup>1</sup> · K. Zacharowski<sup>1</sup> · U. Heinicke<sup>1</sup>

- Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie, Universitätsklinikum Frankfurt, Goethe-Universität Frankfurt
- Institut für Anästhesiologische Pathophysiologie und Verfahrensentwicklung, Universitätsklinikum Ulm

Korrespondenz: ulrike.heinicke@kgu.de

### Hintergrund

Mausmodelle werden oft genutzt, um neue Therapiekonzepte für Krankheiten zu etablieren; dabei ist jedoch die Translation der Daten insbesondere aus intensivmedizinischen Mausexperimenten in die Klinik bisher nicht sehr erfolgreich. Ergebnisse, die das Überleben der Tiere als Parameter angeben und nur dessen Verbesserung als Resultat eines Therapieansatzes erfassen, lassen sich schwer auf Patient:innen übertragen. Der Erregertyp oder sogar deren Anzahl, die gewöhnlich als bakterielle- oder virale Last angegeben wird,

fehlen häufig. Die keimfreie Zucht der Mäuse und eine kaum oder nicht vorhandene Organunterstützung tragen ebenfalls dazu bei. Daneben spiegelt auch das Studiendesign, das nur junge Tiere männlichen Geschlechts einsetzt, die Intensivstation unzureichend wider. Zudem ist die Komplexität der Erkrankungen auf einer ICU und ihre Multikausalität oft ebenfalls eine Ursache für die fehlende Translatierbarkeit.

Um die Situation der Patient:innen auf der ICU möglichst exakt zu simulieren, wurde eine Maus-Intensivstation (MICU) etabliert, in der Tiere bei respiratorischer und kardiovaskulärer Überwachung permanent maschinell beatmet werden.

### Methoden

Ausgangspunkt der MICU-Etablierung waren gesunde junge (2–3 Monate) und alte (15–18 Monate) Mäuse beider Geschlechts. Unter initial intraperitonealer Narkose erfolgte bei den Tieren eine Tracheotomie und der Anschluss an die maschinelle Beatmung. Eine Katheterisierung der Vena jugularis ermöglichte anschließend den Wechsel zur intravenösen Anästhesie sowie eine Volumenersatztherapie und eine bedarfsgerechte Behandlung mit Noradrenalin. Über die Katheterisierung der Arteria carotis erfolgte eine invasive Blutdruckmessung und die Blutabnahme zur BGA. Zusätzlich wurde ein Blasenkatheter nach Laparatomie gelegt. Während des gesamten Verlaufs (6 h) wurden EKG, Sauerstoffsättigung, Temperatur, Blutdruck, Trachealdruck, PEEP, Atemfrequenz, CO<sub>2</sub> und Herzfrequenz erfasst (Abb. 1).

### Ergebnisse

Die von insgesamt 23 gesunden Mäusen (weiblich: 2–3 Monate, n = 5; 15–18 Monate, n = 9; männlich, 2–3 Monate, n = 6; 15–18 Monate, n = 3) erhaltenen Daten zeigten sowohl Unterschiede zwischen jungen und

alten Mäusen gleichen als auch unterschiedlichen Geschlechts. So nahm der Bedarf an Noradrenalin insbesondere bei den alten Mäusen im zeitlichen Verlauf signifikant zu. Des Weiteren blieb, nach einem kurzzeitigen Abfall zu Beginn, die Lungencompliance aller Mäuse während des gesamten Verlaufs auf einem Niveau, wobei die Lungencompliance der jüngeren Mäuse konstant unter der der älteren Mäuse lag. Der Blutdruck blieb bei allen Gruppen auf einem stabilen Niveau, lediglich die alten weiblichen Tiere zeigten intraexperimentelle Schwankungen. Interessanterweise lagen sowohl der Blutdruck als auch die Herzfrequenz bei jungen weiblichen Mäusen konstant unter dem Level junger männlicher Mäuse (44,6 vs. 58,9 mmHg;  $p < 0,0001$  bzw. 374 vs. 460 min<sup>-1</sup>;  $p = 0,0001$ ). Bei allen Mäusen blieb die alveolär-kapillare Membran intakt und ließ kein bovines Serumalbumin (BSA) passieren. Als Ergebnis eines volumenbasierten Beatmungsprofils wurden als Parameter für die Beatmung von gesunden Tieren Volumina von 8,7 µl/g KG für alte weibliche, 8,2 µl/g KG für junge weibliche, 8,4 µl/g KG für alte männliche und 7,9 µl/g KG für junge männliche Mäuse bestimmt. Diese können in zukünftigen Studien als Standardwerte gesunder Mäuse genutzt werden, um bei Abweichungen potenzielle Lungenschädigungen feststellen zu können.

### Fazit

Unsere Daten belegen, wie wichtig der Einschluss von jungen und alten Mäusen beiderlei Geschlechts in präklinischen Modellen ist und legen den Grundstein für zukünftige Studien, in denen Krankheitsmodelle wie ARDS genau simuliert und untersucht werden können. In Zukunft können wir so neue, personalisierte Ansatzpunkte für die Behandlung schwerer Erkrankungen entwickeln, die besser auf intensivpflichtige Patient:innen translatiert werden können.

### Eine ischämische Fernpräkonditionierung verbessert die Gewebeeoxygenierung des Ileums, nicht jedoch des Colons in einem Hämorrhagie-Retransfusionsmodell bei Ratten

S. Hof · L. Krüll · C. Marcus · A. Herminghaus · C. Vollmer · I. Bauer · O. Picker · R. Truse

Klinik für Anästhesiologie, Universitätsklinikum Düsseldorf

#### Korrespondenz:

Stefan.Hof@med.uni-duesseldorf.de

### Fragestellung

Sowohl die akute Hämorrhagie als auch eine nachfolgende Reperfusion können zu Einschränkungen der intestinalen Mikrozirkulation und Gewebeintegrität führen [1]. Eine dysfunktionale Darmbarriere begünstigt dabei als inflammatorischer Trigger ein Multiorganversagen und erhöht so die Mortalität polytraumatisierter Patienten nach einer erfolgreichen Traumaversorgung [2]. Obwohl der protektive Effekt einer ischämischen Fernpräkonditionierung (remote ischemic preconditioning, RIPC) in zahlreichen Organsystemen wie Herz oder Nieren beschrieben ist und dieser vermutlich u. a. über vasoaktive Mediatoren vermittelt wird [3], ist der Effekt einer RIPC auf mikrozirkulatorische Variablen insbesondere im Darm unzureichend untersucht. In der vorliegenden Studie wurde die Hypothese getestet, dass eine RIPC die intestinale Mikrozirkulation in einem hämorrhagischen Schock mit anschließender Reperfusion bei der Ratte verbessert.

### Methoden

Nach Genehmigung durch die zuständige Behörde (AZ.81-02.04.2018.A308) wurden 48 männliche Wistar-Ratten narkotisiert, standardisiert instrumentiert und randomisiert 4 Versuchsgruppen zugeordnet. Die RIPC-Induktion erfolgte mittels repetitiver, atraumatischer Unterbindung der arteriellen Blutversorgung beider Hinterläufe (4×5 min Ischämie und 5 min Reperfusion; RIPC+). Kontrolltiere erhielten keine RIPC (RIPC-). Anschließend wurde ein Fixed-Pressure-Schock (Ziel-MAP: 40±5 mmHg) eingeleitet und das entnommene Blut nach einer Stunde retransfundiert (H). Tiere ohne Schock verblieben für 3 h in Allgemeinanästhesie (K). Die mikrovaskuläre Oxygenierung (µHbO<sub>2</sub>) des Ileums und des Colons wurde mittels Weißlichtspektroskopie bestimmt. Weiterhin wurde die intestinale Mikrozirkulation mittels Videomikroskopie visualisiert. Der mikrovaskuläre Fluss-Index (microvascular flow index, MFI) und die absolute Gefäßdichte (total vessel density, TVD) wurden als Maß für die mikrovaskuläre Flussqualität und die mikrovaskuläre Diffusionsstrecke berechnet. Alle Da-

Abbildung 1

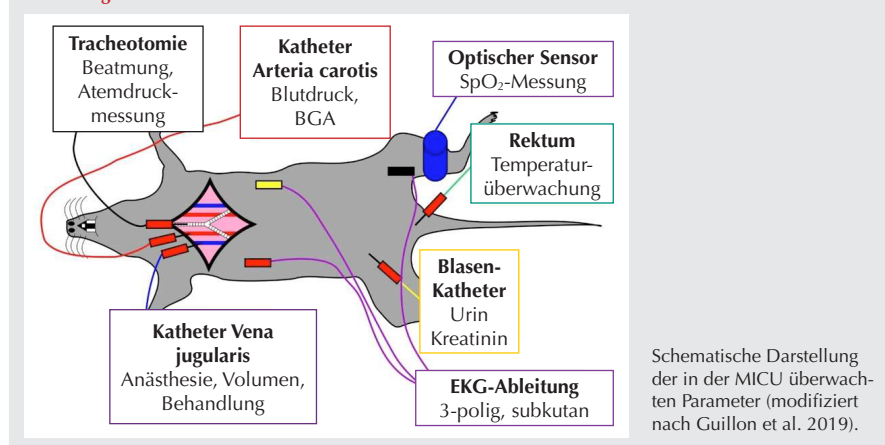
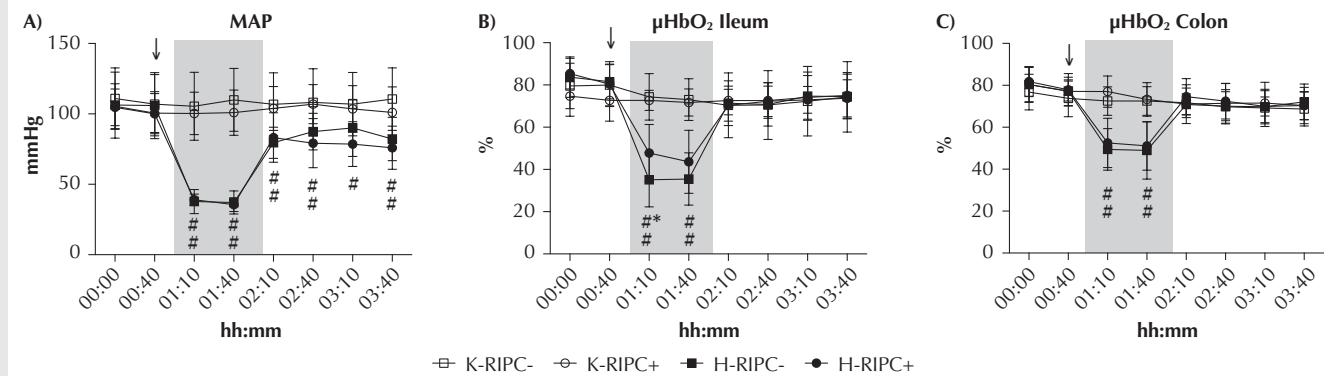


Abbildung 1



Darstellung des mittleren arteriellen Blutdrucks (Abb. A, MAP) und der Gewebeeröxygenierung von Ileum (Abb. B,  $\mu\text{HbO}_2$  Ileum) und Colon (Abb. C,  $\mu\text{HbO}_2$  Colon) unter physiologischen (K) und hämorrhagischen (H) Kreislaufverhältnissen. Der Messzeitpunkt unmittelbar nach RIPC-Behandlung (RIPC+/-) ist mit einem Pfeil ( $\downarrow$ ) gekennzeichnet. Der Zeitraum der akuten Hämorrhagie ist grau hinterlegt. MW  $\pm$  SD, n = 12, signifikante Ergebnisse werden als 1) \* $p \leq 0,05$  gegen RIPC- und 2) # $p \leq 0,05$  gegen K gekennzeichnet.

ten wurden mittels Two-way-ANOVA und Bonferroni Post-hoc-Korrektur ausgewertet. Die Darstellung erfolgt als MW  $\pm$  SD, n = 12, signifikante Ergebnisse wurden angenommen für  $p \leq 0,05$  zwischen RIPC+ und RIPC- (\*) und zwischen K und H (#).

### Ergebnisse

Der MAP fiel nach Induktion der Hämorrhagie von  $106 \pm 23$  mmHg auf  $38 \pm 9$  mmHg ab (Abb. 1A, H-RIPC-). Gleichzeitig wurde die  $\mu\text{HbO}_2$  des Ileums von  $84 \pm 10$  % auf  $35 \pm 13$  % (Abb. 1B, H-RIPC-) und die  $\mu\text{HbO}_2$  des Colons von  $80 \pm 8$  % auf  $49 \pm 10$  % (Abb. 1C, H-RIPC-) reduziert. RIPC verbesserte die  $\mu\text{HbO}_2$  des Ileums während der Schockphase ( $48 \pm 13$  %, H-RIPC+), ohne die  $\mu\text{HbO}_2$  des Colons zu beeinflussen ( $53 \pm 12$  %, H-RIPC+). Während des Schocks fiel der MFI von  $3 \pm 0$  auf  $2,1 \pm 0,2$  (H-RIPC-). RIPC hatte keinen Effekt auf den MFI ( $2,1 \pm 0,3$ ; H-RIPC+). Die TVD blieb in allen Versuchsgruppen für die Dauer des Versuchs konstant. Während die Retransfusion des entnommenen Blutes zu einer Rekonstitution der  $\mu\text{HbO}_2$  (Abb. 1B, C) und des MFI führte, erreichte der MAP nicht das ursprüngliche Niveau (Abb. 1A). MAP-Werte unterschieden sich dabei nicht zwischen H- und K-Gruppen.

### Schlussfolgerung

RIPC verbessert die im Rahmen einer Hämorrhagie eingeschränkte intestinale Mikrozirkulation im Ileum, nicht jedoch im Colon. Ursächlich hierfür könnte eine Modulation des zellulären Sauerstoffverbrauches sein, da sowohl ein mikrovaskuläres Shunting als auch eine Steigerung des mikrovaskulären Sauerstoffangebots bei unveränderter Gefäßdichte und Flussqualität unwahrscheinlich sind. Die RIPC-vermittelte Verbesserung der Mikrozirkulation im Ileum ist auf die perakute

Hämorrhagie beschränkt. Divergente Ergebnisse makro- und mikrovaskulärer Messvariablen deuten auf eine hämodynamische Entkopplung während Hämorrhagie und Retransfusion hin.

### Literatur

- Hof S, et al: Local Mucosal CO<sub>2</sub> but Not O<sub>2</sub> Insufflation Improves Gastric and Oral Microcirculatory Oxygenation in a Canine Model of Mild Hemorrhagic Shock. *Front Med* 2022;9:867298. DOI: 10.3389/fmed.2022.867298
- Assimakopoulos SF, et al: Gut-origin sepsis in the critically ill patient: pathophysiology and treatment. *Infection* 2018;46(6):751–760. DOI: 10.1007/s15010-018-1178-5
- Billah M, et al: Circulating mediators of remote ischemic preconditioning: search for the missing link between non-lethal ischemia and cardioprotection. *Oncotarget* 2019;10(2):216–244. DOI: 10.18632/oncotarget.26537.

### Endotheliales Netrin-4 trägt zum Ausmaß des Gewebeschadens nach myokardialer Ischämie-Reperfusion bei

M. Keller · T. Kohler · C. Eggstein · M. Hoch-Gutbrod · M. Köppen · P. Rosenberger  
Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin, Universitätsklinikum Tübingen

**Korrespondenz:**  
maris.keller@med.uni-tuebingen.de

### Fragestellung

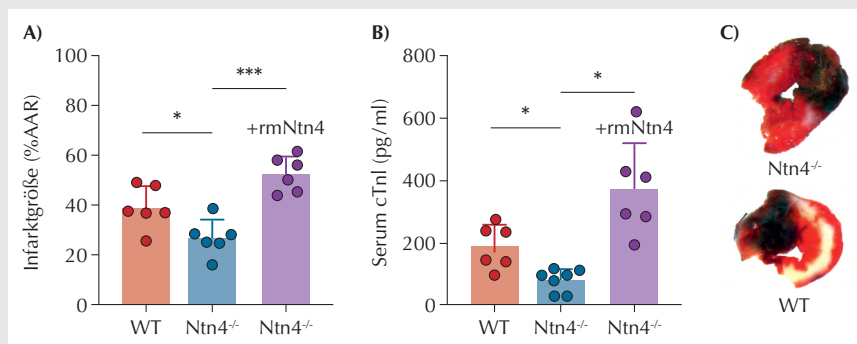
Im Rahmen von Herzinfarkten kommt es durch moderne Revaskularisationsstrategien

häufig zu myokardialer Ischämie und Reperfusion (MIR). Bis dato bestehen nur unzureichend pharmakologische Optionen, den durch MIR vermittelten Gewebeschaden zu limitieren, welcher häufig durch die Regulierung endogener Signalwege induziert wird [1]. Der Einfluss von Neuronalen Guidance-Proteinen auf den Verlauf kardiovaskulärer Erkrankungen konnte bereits in vielen Studien gezeigt werden [2]. In der vorgelegten Arbeit wird die Bedeutung des Neuronalen Guidance-Proteins Netrin-4 (Ntn4) im Rahmen von MIR näher untersucht.

### Methodik

Die Ntn4-Plasmaspiegel von Koronarangiographie-Patient\*innen mit und ohne nachgewiesenem Koronarverschluss wurden mittels ELISA analysiert (Ethik-Votum 266/2018BO2, Tübingen). Mittels muriner MIR durch Okklusion der linken Vorderarterie (60 min Ischämie, 120 min Reperfusion, TVA A 09/19 G – RP BW) wurden der Infarktschaden bei Wildtyp (WT)- und Ntn4-Knockout (KO)-Tieren (Ntn4<sup>-/-</sup>) verglichen sowie die Effekte einer exogenen Ntn4-Applikation vor Reperfusion. Die Invasion von Neutrophilen wurde immunhistologisch quantifiziert. Das MIR-Modell wurde zusätzlich an mehreren gewebespezifischen KO-Tieren angewendet (u. a. endothel- und myeloidzellspezifisch). Ferner wurden MIR-Versuche an Neutrophilen-depletierten WT-Mäusen mit und ohne exogene Ntn4-Applikation durchgeführt. Zur Quantifizierung der Ntn4-Effekte auf Neutrophile kam Cremaster-Intravital-Mikroskopie (IVM) bei WT- und Ntn4<sup>-/-</sup>-Tieren zum Einsatz. In vitro erfolgte die Quantifizierung von hypoxieinduzierter Ntn4-Sekretion durch HMEC-1-Zellen mittels qPCR, ELISA und Immunfluoreszenzmikroskopie. Zur Identifikation

Abbildung 1



Ntn4<sup>-/-</sup>-Mäuse weisen eine Reduktion des myokardialen Infarktschadens nach Ischämie-Reperfusion. Eine exogene Applikation von 1 µg rekombinatem Maus-Netrin-4 (rmNtn4) rekonstituiert den Infarktschaden hingegen. **A)** prozentualer Anteil an der ischämischen Area at Risk (%AAR); **B)** Serumkonzentration von kardialem Troponin I (cTnI) im Vergleich zu Wildtyp-Tieren (WT) auf. **C)** Exemplarische TTC-Färbungen. **weiß:** infarziertes Gewebe; **rot+weiß:** AAR.

spezifischer Pathways wurde nach MIR von WT- und Ntn4<sup>-/-</sup>-Tieren eine RNA-Sequenzierung (RNAseq) der Lyrate der ischämischen Area at Risk (AAR) durchgeführt. Neogenin-KO-Mäuse wurden ebenfalls einer MIR mit und ohne Ntn4-Applikation unterzogen. Eine Co-Immünpräzipitation (Co-IP) von Ntn4 und Neogenin erfolgte aus Mausherzlysaten.

### Ergebnisse

Die Serum-Ntn4-Spiegel waren bei Patient\*innen mit Herzinfarkt im Vergleich zu Patient\*innen ohne Myokardischämie erhöht. Dies zeigte sich ebenso im MIR-Mausmodell in vivo. Während Ntn4<sup>-/-</sup>-Mäuse signifikant kleinere Gewebeschäden im Vergleich zu WT-Tieren aufwiesen, induzierte eine Ntn4-Applikation größere Infarktschäden (Abb. 1) und eine vermehrte Neutrophileninvasion. Auch bei Neutrophilen-depletierten WT-Tieren sorgte eine Ntn4-Applikation für eine Zunahme des Infarktausmaßes. In der Cremaster-IVM hatte ein Ntn4-KO keine bedeutenden Effekte auf das Migrationsverhalten von Neutrophilen nach Ischämie-Reperfusion. Ein zelltypspezifischer KO von Ntn4 in Endothelzellen mittels Cre-Lox-Züchtungen zeigte eine Reduktion des Infarktschadens im Vergleich zu Littermate-Kontrolltieren, wohingegen dieser Effekt bei anderen gewebespezifischen KO-Linien nicht beobachtet wurde. Entsprechend konnte auch in vitro eine Induktion und vermehrte Sekretion von Ntn4 unter Hypoxie in HMEC-1 nachgewiesen werden. Die RNAseq identifizierte in der AAR eine Regulation von Signalwegen des zirkadianen Rhythmus und des mitochondrialen Stoffwechsels. Bei Neogenin-KO-Tieren führte eine Applikation von Ntn4 im Rahmen einer MIR zu keiner Zunahme des Gewebeschadens. In der Co-IP konnte eine Interaktion von Ntn4 und Neogenin nachgewiesen werden.

### Interpretation

Endotheliales Netrin-4 trägt zum akuten Gewebeschaden nach myokardialer Ischämie und Reperfusion bei, vice versa wirkt sich eine Depletion von Netrin-4 protektiv auf den Infarktschaden aus. Die Effekte scheinen durch eine Regulation von zirkadianen Rhythmus-Signalwegen zustande zu kommen. Der Neogenin-Rezeptor könnte an diesem Prozess beteiligt sein, da Neogenin-KO-Tiere keine Infarktgrößenzunahme nach Ntn4-Injektion zeigten. Die pharmakologische Inhibition der Ntn4-Achse könnte somit ein potenzielles Target zur Eindämmung des Gewebeschadens nach Myokardischämie und koronarer Revaskularisation darstellen.

### Literatur

1. Frank A, Bonney M, Bonney S, Weitzel L, Koeppen M, Eckle T: Myocardial ischemia reperfusion injury: from basic science to clinical bedside. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth* 2012;16(3):123–132. DOI: 10.1177/1089253211436350
2. Keller M, Mirakaj V, Koeppen M, Rosenberger P: Neuronal guidance proteins in cardiovascular inflammation. *Basic Res Cardiol* 2021;116(1):6. DOI: 10.1007/s00395-021-00847-x.

### Perioperative Sitagliptingabe im Rahmen herzchirurgischer Eingriffe moduliert die postoperative Immunantwort

S. Kintrup<sup>1</sup> · F. Zurek-Leffers<sup>1</sup> · L. Brabenec<sup>1</sup> · K.E.M. Hellenthal<sup>1</sup> · T. Wirth<sup>2</sup> · M. Lehmann<sup>1</sup> · J. Rossaint<sup>1</sup> · L. Klötz<sup>2</sup> · N.-M. Wagner<sup>1</sup>

- 1 Klinik für Anästhesiologie, operative Intensivmedizin und Schmerztherapie, Universitätsklinikum Münster
- 2 Klinik für Neurologie mit dem Institut für Translationale Neurologie, Universitätsklinikum Münster

Korrespondenz: nmwagner@uni-muenster.de

### Fragestellung

Herzchirurgische Operationen sind mit einer inflammatorischen Reaktion und einer hohen Inzidenz postoperativer Organdysfunktionen assoziiert. Ein therapeutisches Target zur Vermeidung derartiger Immunreaktionen könnte die Dipeptidylpeptidase-4 (DPP4) darstellen. Das Enzym spaltet von über 80 Zyto- und Chemokinen N-terminale Dipeptide ab, wodurch die Aktivität der betroffenen Proteine häufig in proinflammatorischer Art moduliert wird [1]. DPP4-Inhibitoren wie dem als Antidiabetikum zugelassenen Sitagliptin wird eine vaskulo- und nephroprotektive Wirkung zugeschrieben [2]. Kürzlich konnten wir zeigen, dass präoperative Sitagliptin-Einnahme zu postoperativen Verbesserungen der Mikro- und Makrozirkulation in kardiochirurgischen Patienten führt [3]. Ziel der vorliegenden Studie war eine detaillierte Charakterisierung der durch Sitagliptin modulierten postoperativen Immunantwort und des Effekts auf postoperativen Vasopressor- und Volumenbedarf.

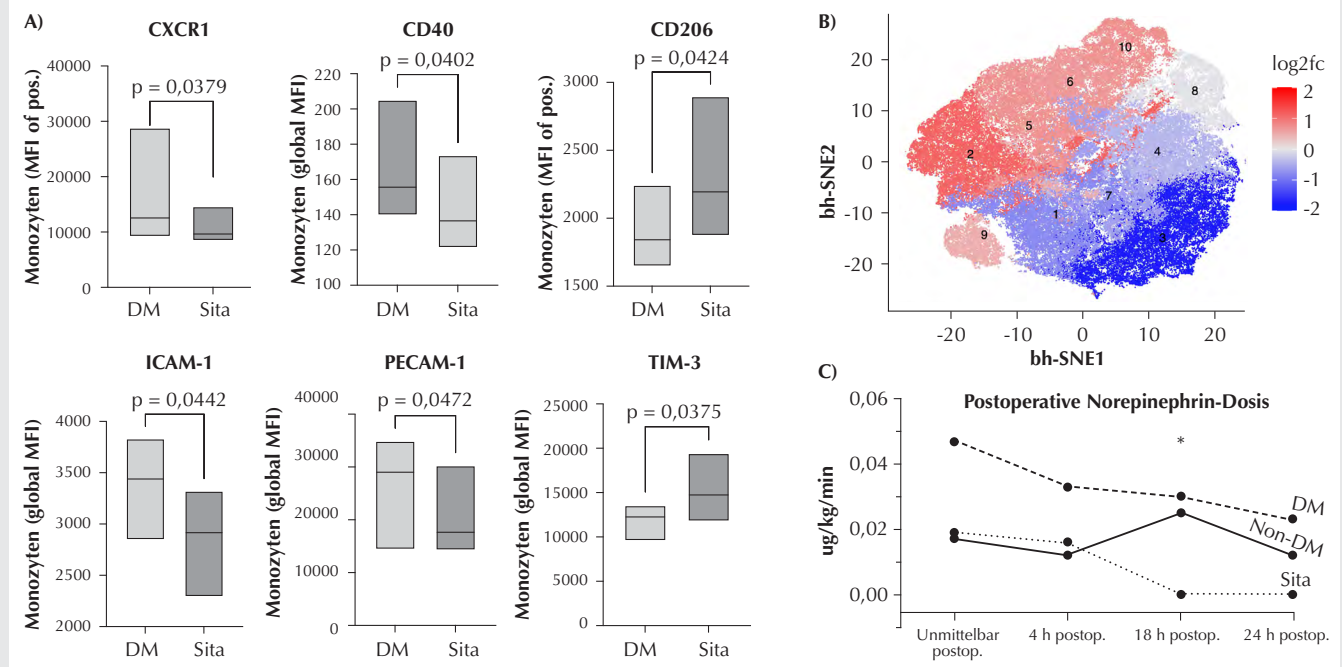
### Methodik

7 Patienten mit Sitagliptin in der Hausmedikation, 7 diabetische Patienten ohne Sitagliptin sowie 6 nicht-diabetische Kontrollpatienten vor herzchirurgischen Operationen wurden rekrutiert. Die Sitagliptin-Einnahme wurde perioperativ fortgesetzt. Periphere mononukleäre Zellen (PBMCs) wurden 18 h postoperativ aus Vollblut isoliert und mittels Durchflusssyzytometrie in 22 Panels vermessen. Die entstandenen hochdimensionalen Daten wurden mittels bh-SNE-Algorithmus analysiert, um ein zweidimensionales Clustering zu generieren. Zudem wurde aus Serum ein Luminex-Immunoassay zur Untersuchung humoraler Mediatoren durchgeführt. Weitere Statistik: Mittelwerte mit Standardabweichung. Signifikanztests: t-Test bzw. Mann-Whitney-Test oder ANOVA/Bonferroni bzw. Kruskal-Wallis-Test.

### Ergebnisse

Diabetiker zeigten postoperativ gegenüber Nicht-Diabetikern weniger native CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>

Abbildung 1



**A)** Postoperative Expression unterschiedlicher Zell-Oberflächenmoleküle auf Monozyten. Sitagliptineinnahme führt zur Reduktion proinflammatorischer und zur Hochregulation antiinflammatorischer Oberflächenmoleküle. **B)** Abgrenzung 10 monozytärer Cluster. Unter Sitagliptin-Einfluss weichen mehrere Cluster ein- bis zweifach logarithmisch vom Grundzustand bei Diabetes mellitus ab. **C)** Norepinephrin-Dosen über die ersten 24 postoperativen Stunden zwischen Sitagliptin- (Sita), Diabetes- (DM) und Nicht-Diabetes-Gruppe (Non-DM).

CD45RA<sup>+</sup> T-Zellen sowie weniger unreife Recent Thymic Emigrant (RTE)-Zellen. Dagegen war die ausdifferenzierte CD4<sup>+</sup>CD45RO<sup>+</sup> Memory-T-Zell-Population vermehrt (70,22 ± 13,13 vs. 55,34 ± 12,35 %, p = 0,022). Es bestand eine gesteigerte Expression von proinflammatorischem IL-22 auf CD4<sup>+</sup> und CD8<sup>+</sup> T-Zellen. Perioperative Sitagliptineinnahme konnte die in Diabetikern gesteigerten CD4<sup>+</sup>CD45RO<sup>+</sup> Memory-T-Zell-Populationen wieder absenken (57,83 ± 10,73 vs. 70,22 ± 13,13 %, p = 0,038). Sitagliptineinnahme führte ferner im Vergleich zur diabetischen Gruppe zu folgenden Veränderungen: Die Th1-Zellpopulation war postoperativ erhöht (4,90 ± 2,0 vs. 2,16 ± 1,58 %, p = 0,015), was Proinflammation potenziell verstärkt. Zeitgleich jedoch erniedrigte sich die proinflammatorische Th17-Zellpopulation (0,74 ± 0,31 vs. 1,55 ± 1,18 %, p = 0,019). Innerhalb Antigen-präsentierender Zellen kam es zu einer Abnahme naiver B-Zellen und myeloischer dendritischer Zellen (6,33 ± 3,97 vs. 10,87 ± 3,75 %, p = 0,048; 0,20 ± 0,06 vs. 0,33 ± 0,12 %, p = 0,024). Zudem zeigte sich ein deutlicher Einfluss auf die Expression monozytärer Marker: Primär aktivierende und migrationsfördernde Rezeptoren wie CXCR1, CD40, Intercellular Adhesion Molecule (ICAM)-1 sowie Platelet Endothelial Cell Ad-

hesion Molecule (PECAM)-1 waren im Sitagliptin-Kollektiv geringer exprimiert, antiinflammatorische und inhibitorische Moleküle wie CD206 und T-cell immunoglobulin and mucin-domain containing-3 (TIM-3) vermehrt. Sitagliptin erzeugte in mehreren monozytären Clustern Abweichungen vom diabetischen Kontrollkollektiv. Auf humoraler Ebene konnten verminderte Serumspiegel an Endothelzellschädigungsmarkern (P-Selektin, ICAM-1) nachgewiesen werden. Sitagliptin-Patienten zeigten einen signifikant geringeren postoperativen Norepinephrin- (0 vs. 0,03 ± 0,029 ug/kg/min, p = 0,021) und Volumenbedarf (25,09 ± 6,49 vs. 36,47 ± 7,25 ml/kg, p = 0,009).

### Interpretation

Eine perioperative DPP4-Inhibition nimmt umfänglichen Einfluss auf die postoperative Immunreaktion und ist vorwiegend mit immunsuppressiven Effekten assoziiert. Potenziell ergeben sich hierdurch günstige Effekte auf Vaskulatur, Organintegrität und -funktion.

### Literatur

1. Huang J, Liu X, Wei Y, et al: Emerging Role of Dipeptidyl Peptidase-4 in Autoimmune Disease. *Front Immunol* 2022;13:830863

2. Deacon CF: A review of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *Hot topics from randomized controlled trials. Diabetes Obes Metabolism* 2018;20:34–46
3. Brabenec L, Müller M, Hellenthal KEM, et al: Targeting Procalcitonin Protects Vascular Barrier Integrity. *Am J Res Crit Care* 2022;206:488–500.



### Frühmobilisation bei kritisch kranken COVID-19-Patienten: Ergebnisse einer internationalen Kohortenstudie

P. Kloss<sup>1\*</sup> · M. Lindholz<sup>1\*</sup> · A. Milnik<sup>2</sup> · E. Azoulay<sup>3,4</sup> · M. Cecconi<sup>5,6</sup> · G. Citerio<sup>7,8</sup> · T. De Corte<sup>9,10</sup> · F. Duska<sup>11,12</sup> · L. Galarza<sup>13</sup> · M. Greco<sup>5,6</sup> · A.R.J. Girbes<sup>14</sup> · J. Kesecioglu<sup>15</sup> · J. Mellinshoff<sup>16</sup> · M. Ostermann<sup>17</sup> · M. Pellegrini<sup>18,19</sup> · J.-L. Teboul<sup>20</sup> · J. De Waele<sup>9,10</sup> · A. Wong<sup>21</sup> · S.J. Schaller<sup>1,22</sup>

\* Beide Autoren haben gleichermaßen zu dieser Arbeit beigetragen.

- 1 Charité – Universitätsmedizin Berlin, corporate Member of Freie Universität Berlin and Humboldt-Universität zu Berlin, Department of Anesthesiology and Operative Intensive Care Medicine (CVK, CCM), Berlin
- 2 Research Platform Molecular and Cognitive Neurosciences (MCN), Department of Biomedicine, University of Basel, Basel, Switzerland
- 3 Médecine Intensive et Réanimation, APHP, Saint-Louis Hospital, Paris University, Paris, France
- 4 Université de Paris, Paris, France
- 5 Department of Biomedical Sciences, Humanitas University, Via Rita Levi Montalcini 4, Pieve Emanuele, 20072, Milan, Italy
- 6 IRCCS Humanitas Research Hospital, Via Manzoni 56, Rozzano, 20089, Milan, Italy
- 7 School of Medicine and Surgery, University of Milano-Bicocca, Milan, Italy
- 8 Department Neuroscience, Neurointensive Care, IRCCS Fondazione San Gerardo dei Tintori, Monza, Italy
- 9 Department of Internal Medicine and Pediatrics, Faculty of Medicine and Health Sciences, Ghent University, Ghent, Belgium
- 10 Department of Intensive Care Medicine, Ghent University Hospital, Ghent, Belgium
- 11 Department of Anaesthesia and Intensive Care, Third Faculty of Medicine, Charles University, Prague, Czech Republic
- 12 FNKV University Hospital in Prague, Prague, Czech Republic
- 13 Intensive Care Unit, Hospital General Universitario de Castellón, Castellón de la Plana, Spain
- 14 Department of Intensive Care Medicine, Research VUmc Intensive Care (REVIVE), Amsterdam Medical Data Science (AMDS), Amsterdam Cardiovascular Sciences (ACS), Amsterdam Infection and Immunity Institute (AI&I), UMC, Location VUmc, VU Amsterdam, Amsterdam, The Netherlands
- 15 Department of Intensive Care Medicine, University Medical Center Utrecht, Utrecht University, Utrecht, The Netherlands.
- 16 School of Sports and Health Sciences, University of Brighton, Brighton, United Kingdom
- 17 Department of Critical Care, King's College London, Guy's & St Thomas' Hospital, London, United Kingdom
- 18 Intensive Care Unit, AnOpIVA, Akademiska sjukhuset, Uppsala, Sweden
- 19 Hedenstierna Laboratory, Department of Surgical Science, Uppsala University, Uppsala, Sweden
- 20 Service de Médecine Intensive-Réanimation, Hôpital Bicêtre, AP-HP Université Paris-Saclay, Inserm UMR S\_999, Le Kremlin-Bicêtre, France

21 Department of Critical Care, King's College Hospital, London, United Kingdom

22 Technical University of Munich, School of Medicine, Klinikum rechts der Isar, Department of Anesthesiology and Intensive Care, Munich

Korrespondenz: philipp.kloss@charite.de

#### Zielsetzung

Frühmobilisation kann das Behandlungsergebnis kritisch kranker Patienten auf der Intensivstation verbessern [1,2]. In Studien zeigten sich Vorteile für einen frühen Beginn der Mobilisationsmaßnahmen, weshalb eine Netzwerk-Metaanalyse die Initiierung innerhalb von 48–72 Stunden nahelegt [3]. Daten zur Frühmobilisation von COVID-19-Patienten sind jedoch begrenzt. Ziel der Studie war es, die Häufigkeit der Frühmobilisation während der ersten Pandemiewelle sowie die patientenspezifischen Faktoren, die die Durchführung von Frühmobilisation beeinflussen, zu untersuchen und die Effekte auf die Intensivstations- und Krankenhausverweildauer, den Entlassungsort sowie die Mortalität der Patienten zu bewerten.

#### Methodik

Die Arbeit ist eine Sekundäranalyse des European Society of Intensive Care Medicine COVID-19 Project (UNITE-COVID), eine internationale multizentrische Beobachtungsstudie, die kritisch kranken COVID-19-Patienten auf der Intensivstation zwischen dem 15. Februar und dem 15. Mai 2020 untersuchte. Frühmobilisation war der deutschen S2e-Leitlinie folgend definiert als bewegungsfördernde oder erhaltende Maßnahmen am Patienten, die passive oder aktive Mobilität des Patienten beginnend in den ersten 72 Stunden des Aufenthalts auf der Intensivstation einleiten oder unterstützen. Die statistischen Analysen wurden mit Hilfe von linearen gemischten Effektmodellen und ANOVA durchgeführt. Demografische Daten, Komorbiditäten, Aufnahmezustand, Medikation und begleitende Therapiemaßnahmen wurden als Kovariaten in die Modelle für die Aufenthaltsdauer und das Outcome am 60. Tag einbezogen. Für die Initiierung von Frühmobilisation wurde der Effekt von demografischen Daten, Komorbiditäten und Aufnahmezustand berücksichtigt.

#### Ergebnisse

Die Mobilisations- und Rehabilitationsdaten von 4.190 Patienten aus 280 Intensivstationen in 45 Ländern wurden ausgewertet. Von den 4.190 Patienten erhielten 1.114 (26,6 %) innerhalb von 72 Stunden nach Aufnahme auf die Intensivstation Mobilisationsmaßnahmen. Die Anwendung von Beatmung hatte den größten negativen Einfluss auf die Initiierung von Frühmobilisation (OR 0,29; 95 % KI 0,25–0,35; p = 0,001). Patienten, die Frühmobilisation erhielten, konnten häufiger

nach Hause entlassen werden (OR 1,31; 95 % KI 1,08–1,58; p = 0,007) und wurden seltener in andere Einrichtungen verlegt (OR 0,69; 95 % KI 0,48–0,98; p = 0,036). Es wurde jedoch kein Vorteil der frühen Mobilisation hinsichtlich der Dauer des Intensiv- (OR 0,91; 95 % KI -0,47–1,37; p = 0,34) und Krankenhausaufenthalts (OR 1,4; 95 % KI -0,62–2,35; p = 0,24) sowie der Mortalität bis zum 60. Tag nach Aufnahme auf die Intensivstation (OR 0,88; 95 % KI 0,7–1,09; p = 0,24) nachgewiesen.

#### Schlussfolgerung

Frühmobilisation wurde während der ersten Pandemiewelle bei COVID-19-Patienten nur selten durchgeführt. Frühmobilisation hatte keinen Einfluss auf Mortalität und Aufenthaltsdauer, führte jedoch zu häufigeren Entlassungen nach Hause, was auf einen positiven Effekt auf Muskelkraft und Funktionalität hindeutet.

#### Literatur

1. Schweickert WD, Pohlman MC, Pohlman AS, Nigos C, Pawlik AJ, Esbrook CL, et al: Early physical and occupational therapy in mechanically ventilated, critically ill patients: a randomised controlled trial. *Lancet* 2009;373(9678):1874–1882
2. Schaller SJ, Anstey M, Blobner M, Edrich T, Grabitz SD, Gradwohl-Matis I, et al: Early, goal-directed mobilisation in the surgical intensive care unit: a randomised controlled trial. *Lancet* 2016;388(10052):1377–1388
3. Ding N, Zhang Z, Zhang C, Yao L, Yang L, Jiang B, et al: What is the optimum time for initiation of early mobilization in mechanically ventilated patients? A network meta-analysis. *PLoS One* 2019;14(10):e0223151.

### Das obstruktive Schlafapnoesyndrom führt durch die intermittierende Hypoxie zur inflammationsbedingten Schädigung der endothelialen Glykokalyx

M.B. Müller<sup>1,2</sup> · A. Schmid<sup>2</sup> · M. Holzer<sup>3,2</sup> · R. Mitsigiorgi<sup>3,2</sup> · M. Patscheider<sup>3</sup> · M. Rehm<sup>1</sup> · M. Hübner<sup>1,2</sup> · B. Uhl<sup>3,2</sup> · S. Kreth<sup>1,2</sup>

- 1 Klinik für Anaesthesiologie, LMU Klinikum der Universität München
- 2 Walter Brendel Zentrum für Experimentelle Medizin, LMU Klinikum der Universität München
- 3 Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde, LMU Klinikum der Universität München

Korrespondenz:

Martin\_Bernhard.Mueller@med.uni-muenchen.de

#### Fragestellung

Das obstruktive Schlafapnoesyndrom (OSAS) betrifft weltweit fast eine Milliarde Menschen und begünstigt nicht nur Herz-Kreislauf-Er-



krankungen, sondern verschlechtert auch das perioperative Outcome erheblich [1]. Eine mögliche Ursache ist die durch die wiederkehrende Obstruktion der oberen Atemwege hervorgerufene intermittierende Hypoxie (IH), die die Endothelzellfunktion beeinträchtigen kann [2]. Die endotheliale Glykokalyx (eGCX) spielt dabei für die vaskuläre Homöostase eine entscheidende Rolle. Wir gingen nun erstmals der Frage nach, ob die bei OSAS vorliegende IH die eGCX schädigt und falls ja, welche molekularen Mechanismen zugrunde liegen.

### Methodik

Die Integrität der eGCX wurde anhand der Konzentration der strukturellen eGCX-Komponenten Heparansulfat (HS), Hyaluronsäure (HA) im Plasma von 45 OSAS-Patienten (mild: Apnoe-Hypopnoe-Index, AHI, 5–15; moderat: AHI 15–30; schwer: AHI >30, jeweils n = 15) und 15 Gesunden mittels ELISA gemessen. Um Einblicke in die zugrundeliegenden Mechanismen zu gewinnen, wurde ein realistisches In-vitro-Modell der intermittierenden Hypoxie entwickelt. Dazu wurden primäre humane Endothelzellen (HUVECs) für 4 Tage unter Flussstress gesetzt und dann intermittierend mit hypoxischem Medium perfundiert. Um die OSAS in-vivo Situation zu simulieren, wurde der zeitliche Ablauf und die Amplitude der schweren Enttächtigungen ( $SpO_2 < 80\%$ , n = 892) in der Polysomnographie von 10 Patienten mit schwerem OSAS gemessen; anschließend wurde das IH-Modell dahingehend adaptiert. Nach 4 h IH wurden die Zellen entweder abgelöst und mittels Durchflusszytometrie, real-time PCR (qPCR) und Western Blot (WB) untersucht oder zur Quantifizierung der eGCX in der Immunfluoreszenz gefärbt. Sämtliche benötigten Ethikvoten lagen vor. Die statistische Auswertung erfolgte mittels t-Test oder ANOVA, angegeben sind Mittelwerte  $\pm$  SEM.

### Ergebnisse

Wir konnten zeigen, dass die Abspaltung von HS und HA in das Blut von OSAS-Patienten im Vergleich zu Gesunden signifikant erhöht war (Abb. 1A, B, non-OSAS vs. Schwer: HS +27,7 %, p = 0,039; HA, +99,5 %, p < 0,001). Dabei wiesen wir für die HS- und vor allem HA-Plasmaspiegel eine starke positive Korrelation mit der Schwere der Erkrankung (AHI) nach (HS: r = 0,34, p = 0,022; HA: r = 0,64, p < 0,001). Die Analyse der polysomnographischen Daten ergab folgende Enttächtigungscharakteristika: Nadir  $SpO_2$ , 66,6 %; Zeit bis Nadir, 43,6 Sekunden (s); Dauer der Reoxygenierung, 14,0 s bei im Mittel 15 schweren Enttächtigungen pro Stunde. Diese Werte konnten im neu entwickelten In-vitro-Modell simuliert werden (Abb. 1C). Passend zu den In-vivo-Daten ergab die Analyse der

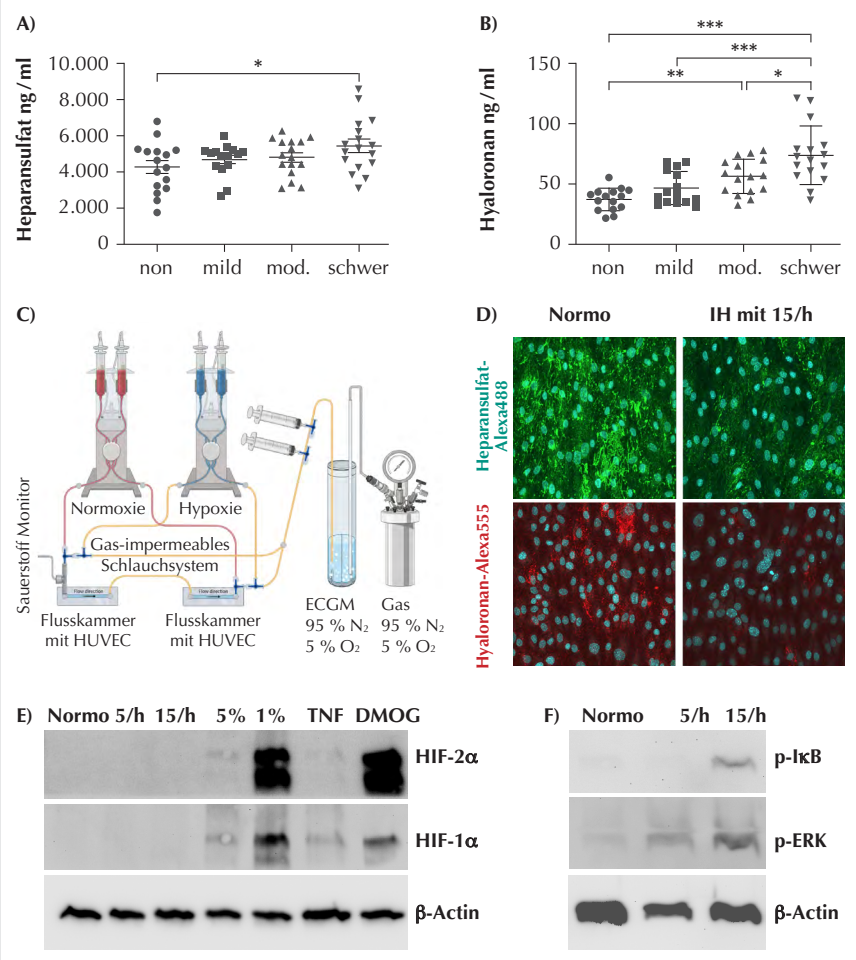
in-vitro kultivierten eGCX nach IH eine signifikante Verringerung der eGCX-Dichte auf der Endothelzellschicht (Abb. 1D; HS -8,9 %, p = 0,020; HA -6,7 %, p = 0,032). Interessanterweise konnte in den HUVECs nach 4 h IH keine klassisch hypoxische Signalwegaktivierung nachgewiesen werden (Abb. 1E, WB: HIF1 $\alpha$ /HIF2 $\alpha$ ). Stattdessen zeigte sich ein inflammatorischer Phänotyp mit NF $\kappa$ B- und ERK-Aktivierung (Abb. 1F, WB: p-I $\kappa$ B/p-ERK), vermehrt auftretenden reaktiven Sauerstoffspezies (ROS, +46,8 %, p = 0,018) und signifikanter Induktion der microRNA-125a, einem potenten Regulator der endothelialen Inflammation [3] (Abb. 1F, +30,0 %, p = 0,018). Damit einhergehend war durch die

IH auch die Expression des proinflammatorischen Chemokins CCL2 (pPCR, +82,4 %; p = 0,031) und des Adhäsionsmoleküls ICAM-1 (pPCR, +134 %, p = 0,005; FACS, +34,3 %, p = 0,017) signifikant erhöht.

### Interpretation

Unsere klinischen und experimentellen Daten weisen darauf hin, dass OSAS die Verletzung der eGCX durch IH-induzierte proinflammatorische Aktivierung vaskulärer Endothelzellen direkt fördert. Die pharmakologische Protektion der eGCX durch Hemmung der endothelialen Inflammationsreaktion, möglicherweise unter Einsatz einer Anti-miR-125a, könnte daher ein vielversprechendes Ziel für

Abbildung 1



Konzentrationen von HS (A) und HA (B) im Plasma von Patienten mit OSAS unterschiedlicher Schweregrade und Gesunden (non-OSAS, mild, moderat, schwer, n > 15). (C) Schemazeichnung des OSAS basierten In-vitro-Modells der intermittierenden Hypoxie in Endothelzellen unter Fluss. (D) Immunfluoreszenzfärbung der eGCX-Bestandteile HS (grün, links) und HA (rot, rechts) auf der Oberfläche von unter Flussstress kultivierten Endothelzellen (Zellkerne blau). Normo = Kontrollgruppe mit Perfusion von normalen Medium, IH = 15 Hypoxien/h für 4 h. Western Blots für HIF1 $\alpha$ /HIF2 $\alpha$  (E) und p-I $\kappa$ B/p-ERK (F) nach 5 oder 15 Hypoxien/h. Kontrollen: 5 % und 1 % Hypoxie, TNF 10 ng/ml, Dimethylxalylglycine (DMOG, 1 mM) für jeweils 4 h. Gezeigt sind Mittelwerte  $\pm$  SEM, alle Experimente n > 5, \*p < 0,05, \*\*p < 0,01, \*\*\*p < 0,001.

den Erhalt und die Wiederherstellung der Gefäßintegrität in OSAS-Patienten im perioperativen Setting darstellen.

### Literatur

1. Chan MTV, Wang CY, Seet E, Tam S, Lai HY, Chew EFF, et al: Association of Unrecognized Obstructive Sleep Apnea With Postoperative Cardiovascular Events in Patients Undergoing Major Noncardiac Surgery. *JAMA* 2019;321:1788–1798. DOI:10.1001/jama.2019.4783
2. Atkeson A, Yeh SY, Malhotra A, Jelic S: Endothelial function in obstructive sleep apnea. *Prog Cardiovasc Dis* 2009;51:351–362. DOI:10.1016/j.pcad.2008.08.002
3. Müller MB, Hubner M, Li L, Tomasi S, Liesske V, Effinger D, et al: Cell-Crossing Functional Network Driven by microRNA-125a Regulates Endothelial Permeability and Monocyte Trafficking in Acute Inflammation. *Front Immunol* 2022;13:826047. DOI:10.3389/fimmu.2022.826047

### Deutsche Übersetzung und Validierung der Edmonton Frail Scale und Edmonton Frail Scale – Acute Care

M. Otto · O. Schulz · M. Hüppe · A. Tzabazis · C. Nau

Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein Campus Lübeck

**Korrespondenz:** mareike.otto@uksh.de

### Hintergrund und Fragestellung

Der Begriff Frailty beschreibt ein multidimensionales geriatrisches Syndrom, das mit einer erhöhten Vulnerabilität und somit einem erhöhten Risiko für perioperative Komplikationen einhergeht (Mende et al. 2019). Die Erfassung von Frailty erlangt in der Anästhesiologie zunehmende Bedeutung. Bereits seit 2018 empfiehlt die European Society of Anaesthesiology and Intensive Care (ESAIC) in ihrer Leitlinie zur präoperativen Evaluation Erwachsener ein strukturiertes, multimodales Frailty-Screening bei geriatrischen Patient\*innen (De Hert et al. 2018) und erwähnt u. a. als mögliches Erhebungsinstrument die im Original englischsprachige und bislang nicht auf Deutsch verfügbare Edmonton Frail Scale (EFS; Rolfsen et al. 2006). Im Rahmen der COVID-19-Pandemie entwickelten die Autoren der EFS zudem eine Version für schwer beeinträchtigte Patient\*innen (Edmonton Frail Scale – Acute Care (EFS-AC)). Ziel dieser Studie war die deutsche Übersetzung und anschließende Validierung der EFS und EFS-AC sowie die Überprüfung der Anwendbarkeit in der präoperativen anästhesiologischen Beurteilung.

### Methodik

Wir erhielten zur Nutzung beider EFS-Versionen die Erlaubnis der Urheber. Die geplante Validierungsstudie wurde durch die Ethikkommission genehmigt (AZ: 21-303) und im DRKS registriert. In der ersten Projektphase führten wir ein strukturiertes Übersetzungsverfahren, in der zweiten Projektphase eine monozentrische Querschnittstudie durch. Es wurden 200 Teilnehmer\*innen im Alter von 65–91 Jahren mit einem geplanten Eingriff unter anästhesiologischer Beteiligung eingeschlossen. Neben den beiden EFS-Versionen wurden der Fried Frailty Index (FFI), die Klinische Frailty Skala (CFS) sowie inhaltsnahe Testparameter zu Lebensqualität (Veterans RAND 12-Item) und kognitiven Einschränkungen (Six Item Screener) erhoben. Für Validitätshinweise prüften wir u. a. die diagnostische Genauigkeit und Korrelationen beider EFS mit FFI und CFS als Referenzstandards.

### Ergebnisse

Es wurden 193 Datensätze berücksichtigt. Das mittlere Alter der eingeschlossenen Patient\*innen betrug 75,1 Lebensjahre, die Geschlechtsverteilung war ausgeglichen. Die mittlere Erhebungsdauer für die EFS lag bei 6,6 Minuten, für die EFS-AC bei 4,7 Minuten. Die Frailtyraten der EFSs sowie der Referenzstandards sind in der Abbildung gezeigt. Die Interne Konsistenz mit Cronbachs  $\alpha$  war für die EFS 0,616 und EFS-AC 0,668. In der Prüfung auf Kriteriumsvalidität ergab sich mit FFI als Referenzstandard bei beiden EFS-Versionen eine gute diagnostische Genauigkeit für die Erkennung von Frailty (EFS: Sens. 97,5 %, Spez. 76,5 %, Positiver Prädiktiver Wert (PPW) 52 %, Negativer Prädiktiver Wert (NPW) 99,2 %; EFS-AC: Sens. 97,5 %, Spez. 80,4 %, PPW

56,5 %, NPW 99,2 %) und eine hohe Skalengkorrlation (Pearson, EFS:  $r = 0,738$ , EFS-AC:  $r = 0,735$ ). Gleiches zeigte sich bei der Verwendung der CFS als Referenzstandard (EFS: Sens. 92,3 %, Spez. 80,9 %, PPW 64 %, NPW 96,6 %,  $r = 0,752$ ; EFS-AC: Sens. 96,2 %, Spez. 86,5 %, PPW 72,5 %, NPW 98,4 %,  $r = 0,764$ ). Die Prüfung auf konvergente Validität ergab für beide EFS-Versionen eine starke Korrelation mit schlechterer körperlicher Lebensqualität und eine moderate Korrelation mit schlechterer psychischer Lebensqualität. Es zeigten sich keine signifikanten Korrelationen mit kognitiven Einschränkungen.

### Schlussfolgerung

Die deutschsprachigen Erhebungsinstrumente EFS und EFS-AC ließen sich bei den Teilnehmern problemlos anwenden. Die Interne Konsistenz als Maß für die Reliabilität erwies sich als eher gering und spricht dafür, dass das Frailty-Konzept gemäß der EFS mehrere Domänen erfasst, die miteinander nicht hoch interkorrelieren. Die Kennwerte belegen die Nützlichkeit der EFS als diagnostisches Instrument. Neben guter diagnostischer Genauigkeit für Frailty zeigten sie hohe Korrelationen mit den Referenzstandards und einer eingeschränkten körperlichen Lebensqualität.

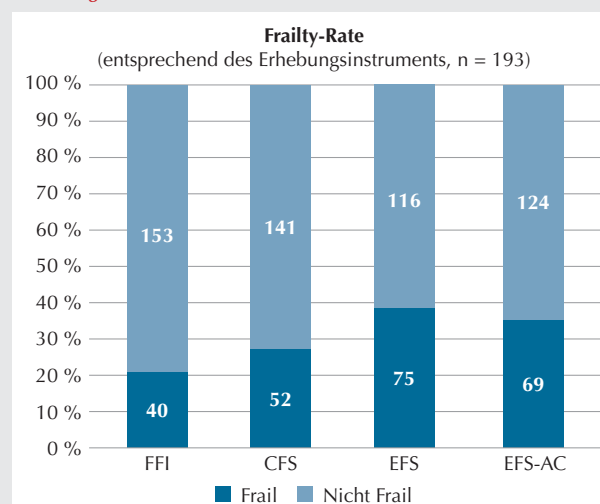
### Finanzielle und materielle Unterstützung

Keine Interessenkonflikte; keine kommerzielle Unterstützung der vorgelegten Arbeit in irgendeiner Form.

### Literatur

1. De Hert S, Staender S, Fritsch G, et al: Pre-operative evaluation of adults undergoing elective noncardiac surgery. *European journal*

Abbildung 1



Prävalenz von Frailty in der Stichprobe entsprechend des Erhebungsinstruments.

of anaesthesiology 2018;35(6):407–465.  
DOI: 10.1097/EJA.0000000000000817

- Mende A, Riegel AK, Plümer L, et al: Determinants of perioperative outcome in frail older patients. *Deutsches Ärzteblatt International* 2019;116(5):73–83. DOI: 10.3238/arztebl.2019.0073
- Rolfson DB, Majumdar SR, Tsuyuki RT, et al: Validity and reliability of the Edmonton Frail Scale. *Age and ageing* 2006;35(5):526–529. DOI: 10.1093/ageing/af1041
- Development of the Edmonton Frail Scale-Acute Care (EFS-AC). <https://edmonton-frailscale.org/efs-ac-covid19> (Zugriffsdatum: 01.06.2021).

### DNA-Methylierung im CRPS als neuer Ansatz für personalisierte Medizin

A.-K. Reinhold<sup>1</sup> · N. Scheu<sup>1</sup> · A. Leopold<sup>1</sup> · R. Aldisi<sup>2</sup> · N. Mallesh<sup>2</sup> · P. Krawitz<sup>2</sup> · L. Haertle<sup>3</sup> · M. Kortüm<sup>3</sup> · A. Brack<sup>1</sup> · H. Rittner<sup>1</sup>

- Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin und Schmerztherapie, Universitätsklinikum Würzburg
- Institut für Genomische Statistik und Bioinformatik, Universitätsklinikum Bonn
- Medizinische Klinik II, Universitätsklinikum Würzburg

**Korrespondenz:** Reinhold\_a@ukw.de

### Hintergrund

Das komplexe regionale Schmerzsyndrom (CRPS) ist durch anhaltenden dysproportionalen Schmerz nach Trauma charakterisiert. Die Pathogenese des CRPS ist bislang nur unzureichend verstanden und Therapieoptionen sind limitiert. Hier könnten epigenetische Untersuchungen, insbesondere von DNA-Modifikationen, einen neuen Ansatz bieten: Einschlägige Risikofaktoren für das CRPS wie Ängstlichkeit, Immobilisierung und starke Schmerzen [1] sind als epigenetische Einflussfaktoren bekannt, ebenso Analgetika wie Ketamin, Antikonvulsiva und Antidepressiva [2]. In dieser Observationsstudie verglichen wir die DNA-Methylierung a) von CRPS-Patienten mit Frakturkontrollen (Patienten, die nach Trauma kein CRPS entwickelten) und b) im Langzeitverlauf des CRPS, unter besonderer Berücksichtigung der Schmerzentwicklung.

### Methoden

Wir untersuchten Blutleukozyten von a) 30 CRPS-Patienten und 20 Frakturkontrollen im Querschnittsvergleich und b) 32 CRPS-Patienten in einem Abstand von 2,5 Jahren, stratifiziert in „Schmerzresolution“ (Schmerzbeserung  $\geq 2$  Punkte NRS) bzw. „Persistenz“ (DRKS00008964) [3]. Nach DNA-Extraktion wurden extern eine Bisulfitkonversion und ein IlluminaEpic-Array durchgeführt (Life & Brain, Bonn) und der Methylierungsstatus von 865.918 CpG-Stellen (CpGs) analysiert.

Datenprozessierung inkl. Qualitätskontrolle erfolgte mit GenomeStudio® und RnBeads®. CpGs auf Gonosomen bzw. in SNP-Nähe wurden ausgeschlossen. Methylierungsstatus sowie Gruppenunterschiede ( $\Delta\beta$ ) wurden auf CpG-Level sowie nach Promoterregion analysiert. Aufgrund des Methylierungsprofils wurden ausgewählte Kandidaten mittels qPCR (TaqMan) validiert. Eine GO-Analyse wurde mit string-db und Metascape durchgeführt. Statistik: Die statistische Signifikanz wurde mit t-Test bzw. ANOVA überprüft und die False Discovery Rate (FDR) nach Benjamini-Hochberg berechnet. Als statistisch signifikant wurde in der CpG-Analyse  $p < 0,005$  bzw.  $q < 0,05$  angenommen.

### Ergebnisse

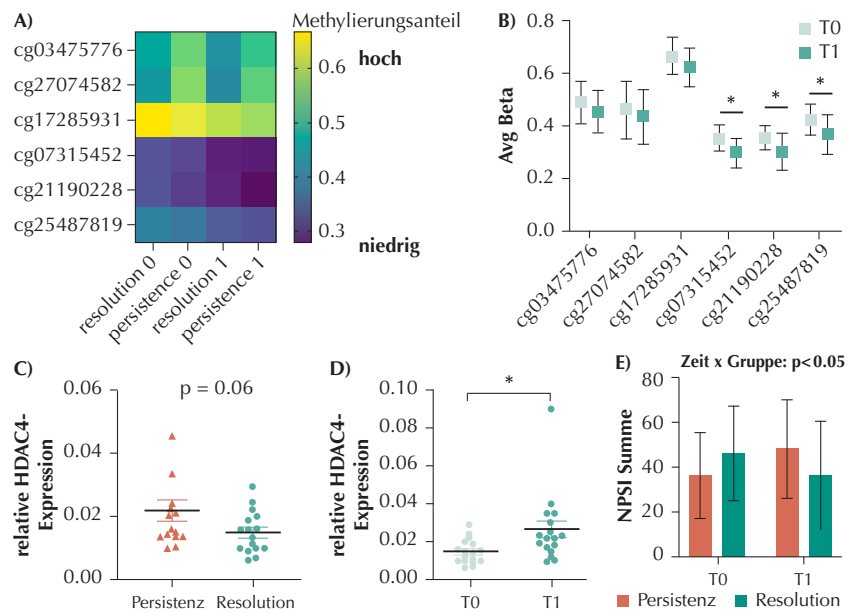
Im CRPS waren verglichen mit FC 5.449 CpGs unterschiedlich (meist hypo-)methyliert. CpGs mit statistisch und biologisch signifikanten Unterschieden waren v. a. Genen zugeordnet, die in Immunregulation (IFT43, DOCK4) oder neuronalen Prozessen (PHF21, DOCK4, GABRB3) involviert sind. In der GO-Analyse waren Signalwege der Olfaktion, Inflammation und Keratinisierung führend. In der Longitudinalstudie zeigten 17 Patienten Schmerzresolution, 15 Patienten Persistenz. Im Verlauf von 2,5 Jahren änderte sich die

Methylierung an 12.570 CpGs, meist im Sinne einer Hypomethylierung. Dies war in der Resolutionsgruppe deutlicher ausgeprägt, zudem unterschieden sich die Outcomegruppen im Follow-up in 1.968 CpGs. Hervorzuheben ist die Histondeacetylase HDAC4, die thermische Hypersensitivität reguliert: Mehrere assoziierte CpGs waren in der Resolutionsgruppe initial und im Verlauf verändert (Abb. 1A, B). Die biologische Signifikanz konnte mit entsprechend erhöhtem HDAC4 per qPCR bestätigt werden (Abb. 1C, D). Diese Ergebnisse gehen einher mit einem verbesserten Neuropathic Pain Symptom Inventory (NPSI) in der Resolutionsgruppe (Abb. 1E). GO-Analysen bestätigten eine zunehmende Aktivität in neuronaler Differenzierung und Axonogenese bei Schmerzresolution.

### Interpretation

Diese Studie stellt zum ersten Mal umfassend die Rolle der DNA-Methylierung im CRPS dar. Die Hypomethylierung regulierter CpGs weist auf eine generell erhöhte Genaktivität hin. Epigenetische Regulation von GABA-Rezeptoren, Inflammationsreaktion oder Wundheilung können für die CRPS-Entwicklung prädisponieren bzw. die Pathophysiologie abbilden und sind, wie HDAC4, mit der klinischen Entwicklung assoziiert.

**Abbildung 1**



### HDAC4 und neuropathische Schmerzen im CRPS-Verlauf.

**A)** Methylierung von HDAC4-assoziierten CpGs initial (T0) und im Verlauf (T1) je in Resolutions- und Persistenzgruppe. **B)** Verlauf HDAC4-assoziiert CpGs in der Resolutionsgruppe. t-Test. **C)** qPCR für HDAC4 zum Zeitpunkt T0. t-Test. **D)** qPCR für HDAC4 in der Resolutionsgruppe im Verlauf. t-Test. **E)** NPSI-Summe zu T0 und T1 in Resolutions- und Persistenzgruppe. Mixed ANOVA: Interaktion Zeit x Gruppe  $p < 0,05$ ;  $n = 16-17$ ; \*;  $p < 0,05$ ; **NPSI:** Neuropathic Pain Symptom Inventory.

Zudem unterstreichen Hypomethylierungen im longitudinalen Verlauf Schmerzesolution als aktiven Prozess der Neuroregeneration. Ferner könnten sie erklären, warum demethylierende Medikamente wie Ketamin bei CRPS wirksam sind. In der Zukunft sollen Methylierungsuntersuchungen Patienten identifizieren, bei denen diese Medikamente im Sinne einer personalisierten Medizin eingesetzt werden können.

### Literatur

1. Bean D, et al: Do psychological factors influence recovery from complex regional pain syndrome type 1? A prospective study. *Pain* 2015;156(11):2310–2318
2. Perisic T, et al: Valproate and amitriptyline exert common and divergent influences on global and gene promoter-specific chromatin modifications in rat primary astrocytes. *Neuropsychopharmacology* 2010;35(3):792–805
3. Reinhold AK, et al: Molecular and clinical markers of pain relief in complex regional pain syndrome: An observational study. *Eur J Pain* 2022;27(2):278–288.

### Assoziation zwischen präoperativer funktioneller Kapazität und postoperativen Komplikationen bei Patienten mit nicht-kardiochirurgischen Operationen

S. Roth<sup>1</sup> · E. Mauermann<sup>2</sup> · S. Spadaro<sup>3</sup> · D. Ionescu<sup>4</sup> · S. Howell<sup>5</sup> · G. Lurati Buse<sup>1</sup> · für die MET-REPAIR Investigatoren

- 1 Universitätsklinikum Düsseldorf
- 2 Universitätsspital Basel, Schweiz
- 3 Universitätsklinikum Ferrara, Italien
- 4 Universitätsklinikum Cluj-Napoca, Rumänien
- 5 Universitätsklinikum Leeds, Vereinigtes Königreich

#### Korrespondenz:

sebastian.roth@med.uni-duesseldorf.de

### Einleitung

Mehr als 200 Millionen nicht-kardiochirurgische Operationen werden weltweit jährlich durchgeführt [1]. Ein zunehmendes Patiententalter sowie eine Zunahme komplexer Eingriffe führen zu einem steigenden perioperativen Risiko [1]. Der präoperativen Evaluation sowie einer optimalen Nutzung limitierter Intensivkapazitäten (ICU) kommt somit eine hohe Bedeutung zu [2]. Die selbstberichtete funktionelle Kapazität wird im Rahmen der präoperativen Evaluation regelhaft berücksichtigt [2]. Es gibt jedoch kaum große Studien, die die Assoziation zwischen erniedrigter selbstberichteter funktioneller Kapazität und postoperativen Komplikationen untersucht haben. Wir stellten die folgenden Hypothesen auf: Eine erniedrigte funktionelle Kapazität ist

1) mit dem Auftreten postoperativer Komplikationen und 2) mit einem ungeplanten ICU-Aufenthalt assoziiert.

### Methoden

Dies ist eine Sekundäranalyse einer internationalen multizentrischen Kohortenstudie (NCT03016936), die Patienten  $\geq 45$  Jahre mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko und nicht-kardiochirurgischer Operation in 150 Zentren in 26 Ländern rekrutiert hat [3]. Es werden ausschließlich nicht publizierte Daten präsentiert. Die primär zu untersuchende Variable war die selbstberichtete präoperative funktionelle Kapazität, definiert als a) metabolische Äquivalente (METS; Cutoff  $< 4$ ) und b) limitierte regelmäßige körperliche Aktivität (= leichte sportliche Aktivitäten wie Joggen/Schwimmen  $< 20$  Min/Woche). Die primären Endpunkte waren postoperative Komplikationen mit Schweregrad  $\geq 1$  gemäß Clavien-Dindo-Klassifikation bzw. eine ungeplante sekundäre ICU-Aufnahme innerhalb von 30 Tagen. Zusätzlich wurde der Effekt postoperativer Komplikationen und eines ungeplanten ICU-Aufenthaltes auf die 30-Tage-Mortalität untersucht. Für die statistische Analyse wurden multivariate binär-logistische Regressionsmodelle mit Einschluss zwölf vorab definierter Co-Variablen durchgeführt.

### Ergebnisse

Von 15.984 prospektiv eingeschlossenen Patienten wurden 15.617 in die finale Analyse eingeschlossen (60,5 % männlich, mittleres Alter  $72 \pm 8$  Jahre). 2.472 (15,5 %) Patienten hatten METS  $< 4$  und 10.601 (66,3 %) Patienten hatten eine limitierte regelmäßige körperliche Aktivität. Bei 4.532 (29 %) Patienten kam es zu einer postoperativen Komplikation mit Clavien-Dindo-Klasse  $\geq 1$  und 492 (3,2 %) Patienten wurden postoperativ ungeplant auf die ICU aufgenommen. Eine erniedrigte funktionelle Kapazität war für METS  $< 4$  weder mit dem Auftreten postoperativer Komplikationen (Odds Ratio (OR): 1,06 [95 % Konfidenzintervall (KI) 0,96–1,18] noch mit einem ungeplanten ICU-Aufenthalt (OR: 1,12 [95 % KI 0,87–1,43] assoziiert. Für die limitierte körperliche Aktivität zeigte sich eine unabhängige Assoziation mit postoperativen Komplikationen (OR = 1,12 [95 % CI 1,02–1,20]), nicht aber mit einem ungeplanten ICU-Aufenthalt (OR = 1,08 [95 % CI 0,88–1,32]). Folgende präoperative Risikofaktoren waren mit einem ungeplanten ICU-Aufenthalt assoziiert: ASA-Klasse  $\geq 3$ : OR = 1,46 [95 % CI 1,19–1,80]; ESAIC OP-Risiko (hoch): OR = 1,71 [95 % CI 1,41–2,08]; aktive Tumorerkrankung: OR = 1,41 [95 % CI 1,16–1,71]; glomeruläre Filtrationsrate  $< 30$  ml/min: OR = 1,93 [95 % CI 1,39–2,70]. Sowohl postoperative Komplikationen als auch ein ungeplanter ICU-Aufenthalt waren stark mit

einer erhöhten 30-Tage-Mortalität assoziiert (postoperative Komplikationen: (OR = 10,13 [95 % CI 7,51–13,68]; ungeplanter ICU-Aufenthalt: OR = 9,32 [95 % CI 7,04–12,35]).

### Schlussfolgerungen

Die selbstberichtete funktionelle Kapazität gemäß METS  $< 4$  war weder mit schwerwiegenden postoperativen Komplikationen noch mit einem ungeplanten ICU-Aufenthalt assoziiert. Sie erscheint somit für die präoperative Risikoabschätzung nicht geeignet. Eine limitierte regelmäßige körperliche Betätigung war mit dem Auftreten von postoperativen Komplikationen assoziiert und könnte zur präoperativen Risikostratifizierung beitragen. Einige (teilweise bereits bekannte) Risikofaktoren für einen ungeplanten ICU-Aufenthalt konnten identifiziert werden.

### Literatur

1. Rose J, Weiser TG, Hider P, Wilson L, Gruen RL, Bickler SW: Estimated need for surgery worldwide based on prevalence of diseases: a modelling strategy for the WHO Global Health Estimate. *Lancet Glob Health* 2015;3 Suppl 2:13–20
2. Halvorsen S, Mehilli J, Cassese S, Hall TS, Abdelhamid M, Barbato E, et al: 2022 ESC Guidelines on cardiovascular assessment and management of patients undergoing non-cardiac surgery. *Eur Heart J* 2022;43(39):3826–3924
3. Mauermann E, De Hert S, Dell-Kuster S, Filipovic M, Howell S, Ionescu D, et al: Re-evaluation of peri-operative cardiac risk (the MET REPAIR study): Study protocol of a prospective, multicentre cohort study sponsored by the European Society of Anaesthesiology. *Eur J Anaesthesiol* 2017;34(11):709–712.

### Assoziationen einer Protonenpumpeninhibitor-Therapie mit Folgeerkrankungen bei vormals kritisch kranken Patienten nach Krankenhausentlassung: Eine Propensity-Score gemachte Kohortenstudie

L. Palmowski<sup>1</sup> · A. von Busch<sup>1</sup> · M. Unterberg<sup>1</sup> · L. Bergmann<sup>1</sup> · S. Schmitz<sup>2</sup> · J. Peters<sup>3</sup> · M. Adamzik<sup>1</sup> · T. Rahmel<sup>1</sup>

- 1 Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie, Universitätsklinikum Knappschaftskrankenhaus Bochum
- 2 Knappschaft, Abteilung I – Kranken und Pflegeversicherung, Bochum
- 3 Via delle Volpi 8, I-21214 Laveno-Mombello, Italien

Korrespondenz: Lars.Palmowski@kk-bochum.de

### Fragestellung

Protonenpumpeninhibitoren (PPI) gehören zu den intensivmedizinisch häufig verwendeten

Medikamenten [1]. Eine initiierte PPI-Therapie wird jedoch oft nicht zeitgerecht beendet [2], mit potenziell relevanten Nebenwirkungen [3]. Wir testeten die Thesen, dass eine über die Krankenhausentlassung hinaus geführte PPI-Therapie ohne nachvollziehbare Indikation eine erhöhte a) Inzidenz an Folgeerkrankungen, b) Rehospitalisierungsrate oder c) Sterblichkeit zeigt.

### Methodik

Daten von 591.207 Patienten eines deutschen Krankenversicherungsträgers aus den Jahren 2017–2018 wurden retrospektiv analysiert (Ethikvotum: 21-7392-BR). Wir identifizierten 11.576 intensivmedizinisch behandelte Patienten, die während ihres Intensivstationsaufenthaltes erstmals eine PPI-Therapie erhielten. Dieses Kollektiv wurde nachfolgend zwei Gruppen zugeordnet:

a) Patienten ohne weitere PPI-Therapie nach Krankenhausentlassung und

b) Patienten mit Fortführung einer PPI-Therapie nach Entlassung ohne nachvollziehbare Indikation.

Rehospitalisierungsrate, 2-Jahres-Sterblichkeit sowie in der Literatur diskutierte, mit einer PPI-Therapie in Verbindung stehende Nebenwirkungen wurden anhand von ICD-10-Codierungen bestimmt. Statistik: Deskriptive Statistik, Chi-Quadrat-Test, Student's t-Test, Mann-Whitney-U-Test, uni- und multivariante Überlebenszeitanalysen (COX-Regression, Log-Rank-Test), Propensity-Score-Matching.

### Ergebnisse

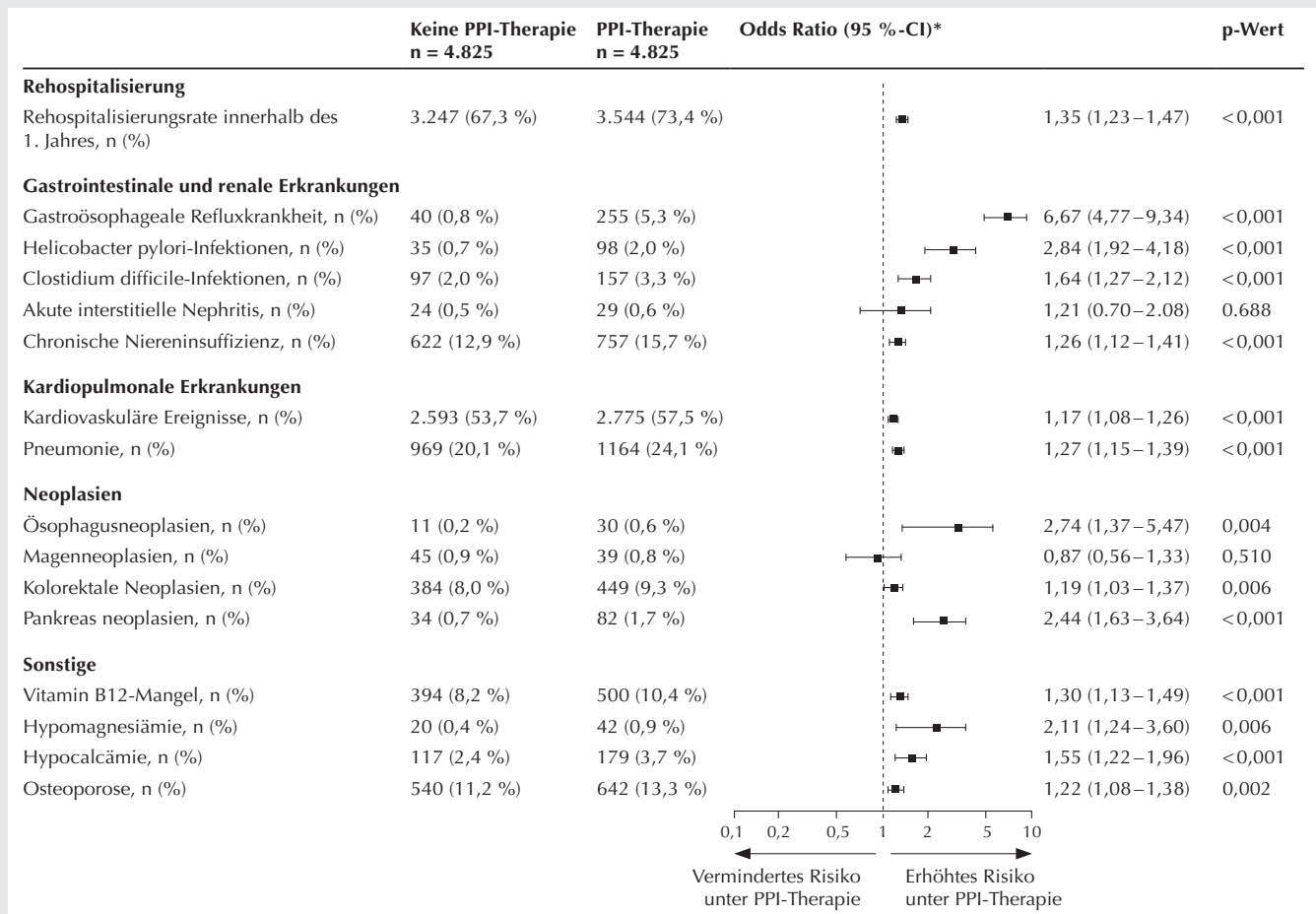
Der Anteil an Patienten mit PPI-Therapie nach Krankenhausentlassung ohne nachvollziehbare Indikation betrug 41,7 % (4.825 von 11.576 Patienten). Nach Propensity-Score-Matching ergab sich für diese Patienten ein um 27 % höheres Risiko für das Auftreten von Pneumonien (OR 1,27; 95 %-CI 1,15–1,39;  $p < 0,001$ ) und ein um 17 % höheres Risiko

für kardiovaskuläre Ereignisse (OR 1,17; 95 %-CI 1,08–1,26;  $p < 0,001$ ). Darüber hinaus war die fortgesetzte PPI-Therapie mit einem 34 % höheren Risiko für eine Rehospitalisierung (OR 1,34; 95 %-CI 1,23–1,47) sowie einem nahezu 20 % höheren 2-Jahres-Sterberisiko (HR 1,17; 95 %-CI 1,08–1,27,  $p < 0,001$ ) assoziiert.

### Interpretation

Diese Arbeit zeigt erstmals an einer großen Kohorte von Intensivpatienten, dass eine nicht nachvollziehbare Fortsetzung einer PPI-Therapie nach Krankenhausentlassung mit relevanten Folgeschäden, einer höheren Rehospitalisierungsrate im 1. Jahr und einer höheren 2-Jahres-Sterblichkeit assoziiert ist. Dies untermauert die Notwendigkeit, eine während der Intensivbehandlung begonnene, aber nicht mehr notwendige PPI-Therapie zeitgerecht abzusetzen. Diese Ergebnisse sollten auch den Intensivmediziner fordern, bereits

Abbildung 1



Rehospitalisierungsrate und Folgeerkrankungen innerhalb eines Jahres nach Krankenhausentlassung. Patienten ohne PPI-Therapie vs. nicht nachvollziehbarer PPI-Therapie.

im Verlegungsbericht Kriterien für das Beenden der PPI-Therapie zu empfehlen.

### Literatur

1. Krag M, Perner A, Wetterslev J, et al: Stress ulcer prophylaxis in the intensive care unit: an international survey of 97 units in 11 countries: Stress Ulcer Prophylaxis in the ICU. *Acta Anaesthesiol Scand* 2015;59:576–585
2. Boghossian TA, Rashid FJ, Thompson W, et al: Deprescribing versus continuation of chronic proton pump inhibitor use in adults. *Cochrane Upper GI and Pancreatic Diseases Group, ed. Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017;2017. DOI:10.1002/14651858.CD011969.pub2
3. Haastrup PF, Thompson W, Søndergaard J, et al: Side Effects of Long-Term Proton Pump Inhibitor Use: A Review. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2018;123:114–121.

### Der Glucocorticoid-Rezeptorgen (NR3C1)-Polymorphismus rs6198 ist mit dem Überleben bei Sepsis assoziiert und beeinflusst die Expression der GR-alpha-Splicevariante

C. Sombetzki<sup>1</sup> · H. Nowak<sup>1</sup> · S.F. Ehrentraut<sup>2</sup> · M. Unterberg<sup>1</sup> · D. Ziehe<sup>1</sup> · P. Thon<sup>1</sup> · C. Putensen<sup>2</sup> · M. Adamzik<sup>1</sup> · T. Rahmel<sup>1</sup> · B. Koos<sup>1</sup> · K. Rump<sup>1</sup>

- 1 Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie, Universitätsklinikum Knappschafts Krankenhaus Bochum
- 2 Klinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin, Universitätsklinikum Bonn

Korrespondenz: katharina.k.rump@rub.de

### Fragestellung

Die Sepsis ist definiert als eine Organdysfunktion infolge einer dysregulierten Immunantwort auf eine Infektion [1]. Es besteht eine große interindividuelle Variabilität im Krankheitsverlauf bei der Sepsis, welche sich durch klassische Risikofaktoren allein nicht hinreichend erklären lässt, vielmehr scheinen auch genetische Faktoren Einfluss zu haben. Ein interessantes Kandidatengenen könnte der Glucocorticoidrezeptor sein, da dieser entscheidenden Einfluss auf die Regulation pro- und antiinflammatorischer Prozesse in der Sepsis hat [2]. Bisherige Studien konnten zeigen, dass genetische Varianten im Glucocorticoidrezeptor-Gen (NR3C1) einen Einfluss auf diverse Krankheitsbilder haben [3]. In der vorliegenden Arbeit haben wir daher die Hypothese getestet, ob der Einzelnukleotid-Polymorphismus (SNP) rs6198 (Position 143278056, Chromosom 5) im GR-Gen (NR3C1) einen Einfluss auf das 30-Tage-Überleben der Sepsis nimmt.

### Material und Methoden

Für diese Studie wurde Vollblut-DNA von 202 Sepsispatienten untersucht, welche die Sepsis-3-Kriterien zur Diagnosestellung erfüllten. Deren Proben und Daten wurden pseudoanonymisiert im Rahmen des Projekts „SepsisDataNet.NRW“ (Ethik-Votum: Reg.nr. 19-6606 3-BR) archiviert. Mittels TaqMan™ Genotyping Assays von Thermo Fisher Scientific (Wilmington, USA) und quantitativer PCR wurde die Genotypisierung des NR3C1-Gens bezüglich des rs6198-SNPs durchgeführt. Zusätzlich wurde die Expression der NR3C1-Splicevarianten (GR- $\alpha$  und GR- $\beta$ ) in Vollblut-RNA mit spezifischen quantitativen RT-PCR Assays bestimmt. Die statistische Analyse erfolgte mittels SPSS und GraphPad Prism. Primärer Endpunkt war der Einfluss des SNPs auf das 30-Tage-Überleben und die Expression von spezifischen Splicevarianten. Hierzu verwendeten wir Kaplan-Meier-Analysen (LogRank-Test) und multivariate Cox-Regression sowie Fisher's T-test.

### Ergebnisse

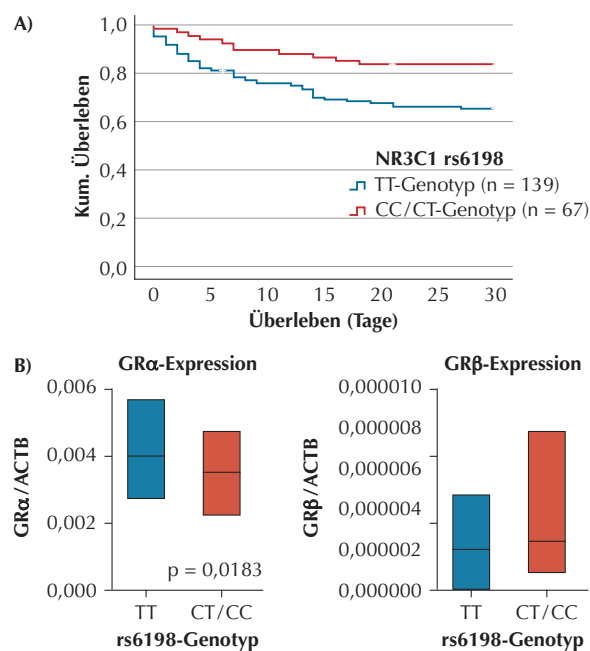
Bei Vorliegen des TT-Genotyps an der Position 143278056 (Chromosom 5) konnte ein signifikanter, negativer Einfluss auf das 30-Tage-Überleben in der Sepsis identifiziert werden ( $p = 0,007$ ; HR 2,38; KI: 1,24–4,58). Während Träger des CT/CC-Genotyps ( $n = 67$ ) ein 30-Tage-Überleben von 83 % aufweisen konnten, überlebten nur 64 % der Träger des TT-Genotyps ( $n = 139$ ) (Abb. 1A). Bei einer

multivariaten Cox-Regression mit Einschluss bekannter klassischer Risikofaktoren für die Letalität bei Sepsis zeigte sich das T-Allel als unabhängiger Prädiktor für die 30-Tage-Letalität (Hazard Ratio: 2,88; 95 % Konfidenzintervall 1,3–6,2;  $p = 0,007$ ). Während sich die Expression des gesamten Glucocorticoid-Rezeptors nicht genotypabhängig unterschied, wiesen Träger des TT-Genotyps eine erhöhte Expression des GR- $\alpha$  Isotyps auf ( $p = 0,018$ ; Abb. 1B), dieser Effekt war bei der GR- $\beta$ -Splicevariante nicht nachweisbar.

### Schlussfolgerungen

Es konnte gezeigt werden, dass das T-Allel des rs6198-SNP im Glucocorticoidrezeptorgen mit einer erhöhten Letalität der Sepsis assoziiert ist. Es stellt also einen unabhängigen Risikofaktor für die Letalität bei der Sepsis dar. Dies könnte durch eine erhöhte Expression der GR- $\alpha$ -Splicevariante bei T-Allelträgern vermittelt sein. GR- $\alpha$  vermittelt primär immunsuppressive und antiinflammatorische Wirkungen, während GR- $\beta$  als negativer Regulator zu GR- $\alpha$  fungiert. Der genaue molekulare Mechanismus, über den der SNP die differenzielle Expression der Splicevarianten beeinflusst, ist noch unbekannt; da er aber in der 3'-untranslatierten Region des Exons 9b liegt ist denkbar, dass hier ein Einfluss auf die Expression der Splicevarianten über eine unterschiedliche miRNA-Bindung in der 3'UTR genommen werden könnte [4]. Im Folgenden wäre es interessant zu untersuchen, ob sich genotypabhängig das Ansprechen auf eine

Abbildung 1



A) Kaplan-Meier-Kurve für das 30-Tage-Überleben bei Sepsis bezüglich des NR3C1 (rs6198)-Genotyps ( $n = 206$ ,  $p = 0,007$ ); B) genotypabhängige Expression der GR-alpha-Splicevariante im Vergleich zu ACTB ( $n = 44$ ,  $p = 0,018$ ).

Corticosteroid-Therapie unterscheidet und so Patientengruppen identifiziert werden könnten, die von einer systemischen Applikation von Corticosteroiden während der Sepsis profitieren könnten.

### Literatur

1. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al: The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016;315(8):801–810
2. Hotchkiss RS, Monneret G, Payen D: Sepsis-induced immunosuppression: from cellular dysfunctions to immunotherapy. *Nat Rev Immunol* 2013;13(12):862–874
3. Vandevyver S, Dejager L, Libert C: Comprehensive overview of the structure and regulation of the glucocorticoid receptor. *Endocr Rev* 2014;35(4):671–693
4. Oakley RH, Cidlowski JA: The biology of the glucocorticoid receptor: new signaling mechanisms in health and disease. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132(5):1033–1044.

### Effekte und Mechanismen der flusskontrollierten Beatmung mit negativem gegenüber positivem endexpiratorischen Druck auf Hämodynamik, Lungenmechanik und Gasaustausch in einem Modell des hämorrhagischen Schocks am Schwein

M. Scharffenberg<sup>1</sup> · J. Wittenstein<sup>1</sup> · M. Staevie<sup>1</sup> · X. Yang<sup>1</sup> · Y. Chai<sup>1</sup> · C. Rothmann<sup>1</sup> · J. Fröhlich<sup>1</sup> · T. Koch<sup>1</sup> · R. Huhle<sup>1</sup> · M. Gama de Abreu<sup>1,2,3</sup>

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

**Korrespondenz:** martin.scharffenberg@ukdd.de

### Fragestellung

Eine maschinelle Beatmung mit negativem gegenüber positivem endexpiratorischen Druck (NEEP vs. PEEP) kann das Herzzeitvolumen (CO) im hämorrhagischen Schock (HS) erhöhen [1]. Wir stellten die Hypothese auf, dass kontrollierte Beatmung mit NEEP gegenüber PEEP die Hämodynamik verbessert, dabei aber Lungenmechanik und Gasaustausch vorübergehend beeinträchtigt.

### Methodik

Nach behördlicher Genehmigung (Landesdirektion Sachsen, 25-5131/522/53) wurde

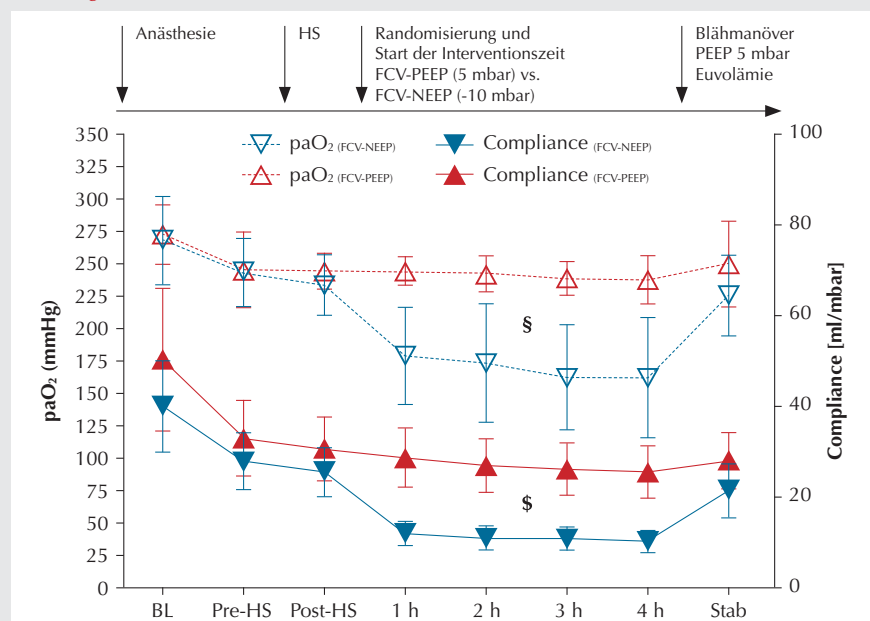
bei 18 anästhesierten Schweinen ( $41 \pm 10$  kg) mittels kontrollierter Reduktion des Blutvolumens um 30 % ein HS induziert. Es folgte eine vierstündige Intervention mit flusskontrollierter Beatmung (flow-controlled ventilation, FCV; Evone<sup>®</sup>, Ventinova) mit einem Tidalvolumen ( $V_T$ ) von 7 ml/kg, einer inspiratorischen Sauerstofffraktion von 0,5 und einer nach Normokapnie titrierten Atemfrequenz (Af), wobei entweder ein PEEP von 5 mbar oder ein NEEP von -10 mbar verwendet wurde (randomisierte Zuteilung). Danach wurde in beiden Gruppen die Hypovolämie mittels kolloidaler Infusion ausgeglichen, ein Lungenrekrutierungsmanöver durchgeführt und die FCV mit PEEP (5 mbar) für 30 min fortgesetzt. Wiederholte hämodynamische und respiratorische Messungen wurden als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung angegeben und mittels t-Tests und gemischt-linearem Modell mit Messwiederholung ausgewertet (Signifikanzniveau jeweils 5 %).

### Ergebnisse

Im HS waren der mittlere arterielle (MAP), pulmonalkapilläre Wedge- (PCWP) und zentralvenöse Druck (ZVD) sowie der globale enddiastolische Volumenindex (GEDVI), das CO, das Schlagvolumen (SV) und die Hä-

moglobinkonzentration signifikant niedriger als zuvor. Der über 4 h gemittelte endexpiratorische Druck betrug  $-11 \pm 1$  mbar während NEEP und  $5 \pm 0$  mbar während PEEP ( $p < 0,001$ ). Während der MAP nach HS-Induktion bei  $50 \pm 8$  mmHg lag, betrug dieser 1 h nach Randomisierung  $59 \pm 6$  mmHg unter PEEP und  $70 \pm 5$  mmHg unter NEEP. Bezogen auf den Ausgangspunkt vor Randomisierung erhöhte NEEP gegenüber PEEP während der Interventionszeit signifikant MAP ( $p = 0,002$ ), CO ( $p = 0,030$ ), Herzindex ( $p = 0,008$ ), SV ( $p = 0,004$ ) sowie SV-Index ( $p = 0,018$ ) und reduzierte PCWP ( $p = 0,003$ ) und ZVD ( $p < 0,001$ ). Atemwegsspitzen- und -mittlerer pulmonalarterieller Druck, GEDVI, Index des extravasikulären Lungenwassers, Volumen infundierter Vollelektrolytlösung, Urinausscheidung sowie arterieller  $\text{CO}_2$ -Partialdruck und pH-Wert unterschieden sich währenddessen zwischen den Gruppen nicht signifikant. Unter Beatmung mit NEEP waren der arterielle  $\text{O}_2$ -Partialdruck ( $32 \pm 1$  vs.  $23 \pm 1$  kPa,  $p < 0,001$ ) sowie die Compliance des respiratorischen Systems ( $27 \pm 1$  vs.  $11 \pm 1$  ml/mbar,  $p < 0,001$ ) niedriger (Abb. 1) und die Resistance höher ( $p < 0,001$ ) als mit PEEP. 30 min nach Ende der Interventionszeit unterschieden sich MAP, CO, ZVD,

Abbildung 1



**Ablauf der Experimente sowie arterieller Sauerstoffpartialdruck (paO<sub>2</sub>) und Compliance des respiratorischen Systems.** Mittelwert und Standardabweichung. HS: Hämorrhagischer Schock; FCV: Flusskontrollierte Beatmung; NEEP: Negativer endexpiratorischer Druck; PEEP: Positiver endexpiratorischer Druck; BL: Baseline nach Narkoseeinleitung und Instrumentierung; Pre-HS: Vor Induktion des hämorrhagischen Schocks; Post-HS: Nach Induktion des hämorrhagischen Schocks; 1 h–4 h: Stündliche Messungen nach Start der Interventionszeit; Stab: 30 min nach Ende der Interventionszeit. § und § jeweils  $p < 0,001$  (Gemischt-lineares Modell mit Messwiederholung).

SV, PCWP, Oxygenierung sowie Compliance und Resistance nicht mehr zwischen den Gruppen (Abb. 1).

### Interpretation

In diesem Modell des hämorrhagischen Schocks am Schwein verbesserte die FCV mit NEEP im Vergleich zu PEEP die Hämodynamik und beeinträchtigte Oxygenierung sowie respiratorische Mechanik nur vorübergehend.

### Literatur

- Berlin DA, Manoch S, Oromendia C, Heerdt PM: Automated expiratory ventilation assistance through a small endotracheal tube can improve venous return and cardiac output. *Intensive Care Med Exp* 2019;7(1):6.

### Humane Spinalganglien nach Plexusläsion: vollständiger Erhalt oder kompletter Verlust der multizellulären Einheit

A. Schulte<sup>1,2,\*</sup> · J. Degenbeck<sup>1,\*</sup> · A. Aue<sup>1</sup> · M. Schindehütte<sup>3</sup> · F. Schlott<sup>1,2</sup> · M. Schneider<sup>6</sup> · C.M. Monoranu<sup>4</sup> · M. Bohnert<sup>5</sup> · M. Pham<sup>3</sup> · G. Antoniadis<sup>6</sup> · R. Blum<sup>2,#</sup> · H.L. Rittner<sup>1,#</sup>

- Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin und Schmerztherapie, Zentrum für interdisziplinäre Schmerzmedizin, Universitätsklinikum Würzburg
- Neurologische Klinik und Poliklinik, Universitätsklinikum Würzburg
- Institut für Neuroradiology, Universitätsklinikum Würzburg
- Institut für Pathologie, Abteilung für Neuropathologie, Universitätsklinikum Würzburg
- Institut für Rechtsmedizin, Universitätsklinikum Würzburg
- Periphere Nerven Chirurgie, Neurochirurgische Klinik, Universität Ulm, Günzburg

\* AS and JD teilen die Erstautorschaft.

# RB and HLR teilen die Seniorautorschaft.

**Korrespondenz:** Schulte\_A@ukw.de

### Fragestellung

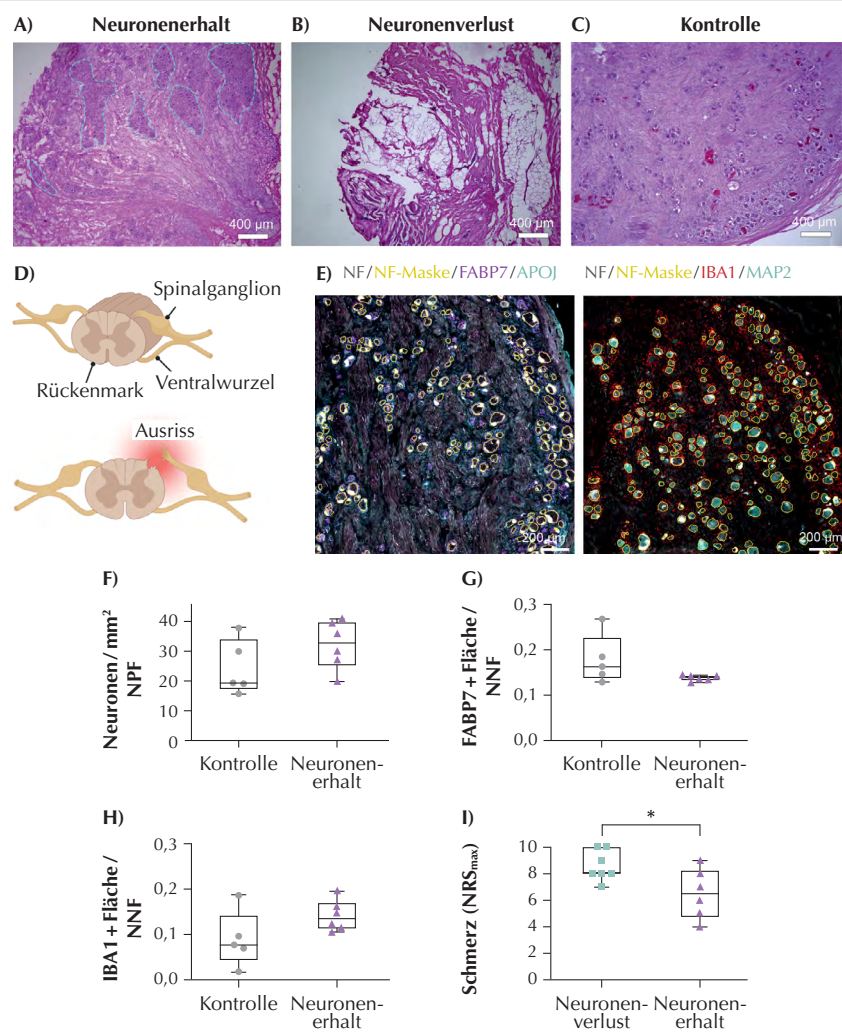
Patienten/-innen leiden nach Plexusläsion häufig lebenslang unter schlaffer Lähmung, Empfindungsverlust und unerträglichen Schmerzen. So sind 69–84 % der Patienten/-innen mit vollständiger Lähmung nach Verletzung des oberen supraklavikulären Plexus brachialis von Schmerzen betroffen [1,2]. Eine operative Behandlung kann die motorischen Funktionen zwar teilweise wiederherstellen, dennoch bleiben Verlust der Sensorik und neuropathische Schmerzen bestehen. Neue Ansätze der regenerativen Medizin könnten die Wiederherstellung der Funktion des Spinalganglions durch Zellersatztherapie ermöglichen. Jedoch ist völlig unklar, welche Zelltypen im Spinalganglion von einer Plexusläsion betroffen sind.

### Methoden

In diesem Projekt haben wir die zelluläre Zusammensetzung des menschlichen Spinalganglions in einer Kohorte mit einer Verletzung des Plexus brachialis untersucht. Dazu wurde 13 Patienten/-innen das abgerissene Spinalganglion während rekonstruktiver Nervenoperationen entnommen. Zuvor wurden sie klinisch charakterisiert und die Nerven-

verletzung mit Magnetresonanztomographie untersucht. Als Kontrollen wurden sieben Spinalganglien post mortem im Rahmen von forensischen Autopsien gewonnen. Die zelluläre Zusammensetzung der entnommenen Spinalganglien wurde anhand großflächiger Mikroskopiebilder mithilfe von Deep Learning objektiv analysiert. Dazu wurde eine zuvor etablierte Deep Learning-basierte Me-

Abbildung 1



### Klassifizierung in „Neuronenerhalt“ und „Neuronenverlust“ und zelluläre Zusammensetzung der Spinalganglien nach Plexusläsion.

A–C) Repräsentative Bilder von H&E-gefärbten Spinalganglien von Patienten/-innen und Kontrollen. A) Neuronenreiche Regionen sind in cyan markiert. D) Schema eines Spinalganglions mit Ausriss der Dorsalwurzel. E) Repräsentative Immunfluoreszenzbilder von Spinalganglien von Patienten/-innen mit „Neuronenerhalt“. Gefärbt sind Neurone (NF, grau; MAP2, cyan), Satellitengliazellen (FAPB7, magenta; APOJ, cyan) und Makrophagen (IBA1, rot). NF-positive Neurone wurden mithilfe einer Deep-Learning-Modelle segmentiert (NF-Maske, gelb). F) Neuronenzahl pro Neuronaler Polygonfläche (NPF). G) FAPB7-positive Satellitengliazellen-Fläche pro Neuronen-naher Fläche (NNF). H) IBA1-positive Makrophagen-Fläche pro NNF. I) Maximaler Schmerz auf der numerischen Rating-Skala (NRS) während der letzten vier Wochen vor der Operation von Patienten/-innen mit „Neuronenverlust“ und „Neuronenerhalt“ (ungepaarte, zweiseitige t-Tests, \*p = 0,0317).



thode zur Segmentierung und Analyse von Spinalganglien der Ratte [3] so adaptiert, dass auch Neurone, Satellitengliazellen und Makrophagen in humanen Spinalganglien quantifiziert werden konnten.

### Ergebnisse

Überraschenderweise enthielt das von der Verletzung betroffene Spinalganglion bei etwa der Hälfte der Patienten/-innen keine gewebetypischen Zellen mehr. Die komplette Einheit aus Neuronen, Satellitengliazellen und Makrophagen ging verloren und wurde durch mesodermales Bindegewebe ersetzt. Bei der anderen Hälfte der Patienten/-innen war die zelluläre Einheit des Spinalganglions gut erhalten und vergleichbar mit denen der Kontrollen (Abb. 1A–C). Entgegen den Erwartungen fanden wir keinen Verlust von Neuronen und keine Aktivierung und Proliferation von Gliazellen, genannt Gliose (Abb. 1E–G). Makrophagen befanden sich in der Nähe von einzelnen sensorischen Neuronen/Satelliten-Gliazellen-Einheiten und waren nicht signifikant erhöht (Abb. 1H). Patienten/-innen mit „Neuronenerhalt“ hatten weniger Schmerzen als Patienten/-innen mit „Neuronenverlust“ (Abb. 1I).

### Schlussfolgerungen

Patienten/-innen mit Plexusläsion teilen sich damit in zwei Kategorien ein: Typ I (Neuronenerhalt) und Typ II (Neuronenverlust). Zum Schutz des gesamten Spinalganglions empfehlen wir frühzeitige Interventionen direkt nach dem Unfall und eine verbesserte MRT-Diagnostik zur Erkennung des „Neuronenverlusts“. Zur Wiederherstellung der Spinalganglionfunktion sind in der regenerativen Medizin mindestens zwei translationale Forschungsrichtungen erforderlich: Reafferenzierung bestehender Spinalganglion-Einheiten bei Verletzungen des Typs I oder Ersatz der gesamten Spinalganglionstruktur bei Patienten/-innen des Typs II.

Mit Unterstützung der Deutschen Forschungsgemeinschaft (KFO5001 ResolvePAIN, ID: 426503586), dem Interdisziplinäres Zentrum für Klinische Forschung (IZKF) Würzburg (project N-D-368), dem Evangelischen Studienwerk Villigst (DoloRes) und der Graduate School of Life Sciences, Universität Würzburg.

### Literatur

1. Ciaramitaro P, Padua L, Devigili G, Rota E, Tamburin S, Eleopra R, et al: Neuropathic pain special interest group of the Italian Neurological, Prevalence of Neuropathic Pain in Patients with TraumatMortyNalaic Brachial Plexus Injury: A Multicenter Prospective Hospital-Based Study. *Pain Med* 2017;18:2428–2432
2. Bertelli JA, Ghizoni MF, Loure Iro Chaves DP: Sensory disturbances and pain complaints after brachial plexus root injury: a prospective study

involving 150 adult patients. *Microsurgery* 2011;31:93–97

3. Schulte A, Lohner H, Degenbeck J, Segebarth D, et al: Unbiased analysis of the dorsal root ganglion after peripheral nerve injury: no neuronal loss, no gliosis, but satellite glial cell plasticity. *Pain* 2022;164(4):728–740.

### Immunphänotypisierung 5 klinischer Endotypen der Sepsis

J. Krell<sup>1</sup> · S. Burdorf<sup>1</sup> · S. Fuchs<sup>1</sup> · M. Heim<sup>1</sup> · F. Schiefenhövel<sup>1</sup> · C. Klenk<sup>2</sup> · O. Hayden<sup>2</sup> · S. Rasch<sup>3</sup> · J. Erben<sup>3</sup> · G. Schneider<sup>1</sup> · M. Schlegel<sup>1</sup>

- 1 Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin, Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München
- 2 Heinz-Nixdorf-Lehrstuhl für Biomedizinische Elektronik, Technische Universität München
- 3 Klinik für Innere Medizin II, Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München

**Korrespondenz:** martin.schlegel@tum.de

### Einleitung

Zur Behandlung der Sepsis fehlen trotz vieler Fortschritte im pathophysiologischen Verständnis weiterhin spezifische Therapien. Ein Hauptproblem der spezifischen Sepsistherapie besteht in der Heterogenität der Erkrankung. Dabei spielen sowohl die Vielzahl der Erreger, Lokalisation der Infektion, Vorerkrankungen der Patienten als auch die Dynamik der Sepsis eine entscheidende Rolle. Immunpathophysiologisch folgt der initialen hyperinflammatorischen Phase die Immunsuppression. Dieser Wechsel erfolgt jedoch nicht generalisiert, sondern zeitlich versetzt in den unterschiedlichen Zelltypen. Deswegen blieben bisherige immunmodulatorische Therapieansätze an immunologisch unselektierten Patienten erfolglos [1]. Um spezifischere Sepsispatientengruppen zu identifizieren, wurden in den letzten Jahren anhand großer klinischer Datensätze verschiedene Subgruppen identifiziert [2]. Den meisten dieser Studien fehlt jedoch eine immunologische Beschreibung der Gruppen. Deshalb haben wir aus elektronischen Patientenakten der letzten 5 Jahre unserer Intensivstationen 1.405 Patienten im septischen Schock identifiziert und mittels unsupervised Clustering 5 Endotypen differenziert. Deren immunologische Unterschiede beschreiben wir an 40 kritisch kranken Sepsispatienten mittels 14-Parameter-Durchflusszytometrie.

### Methode

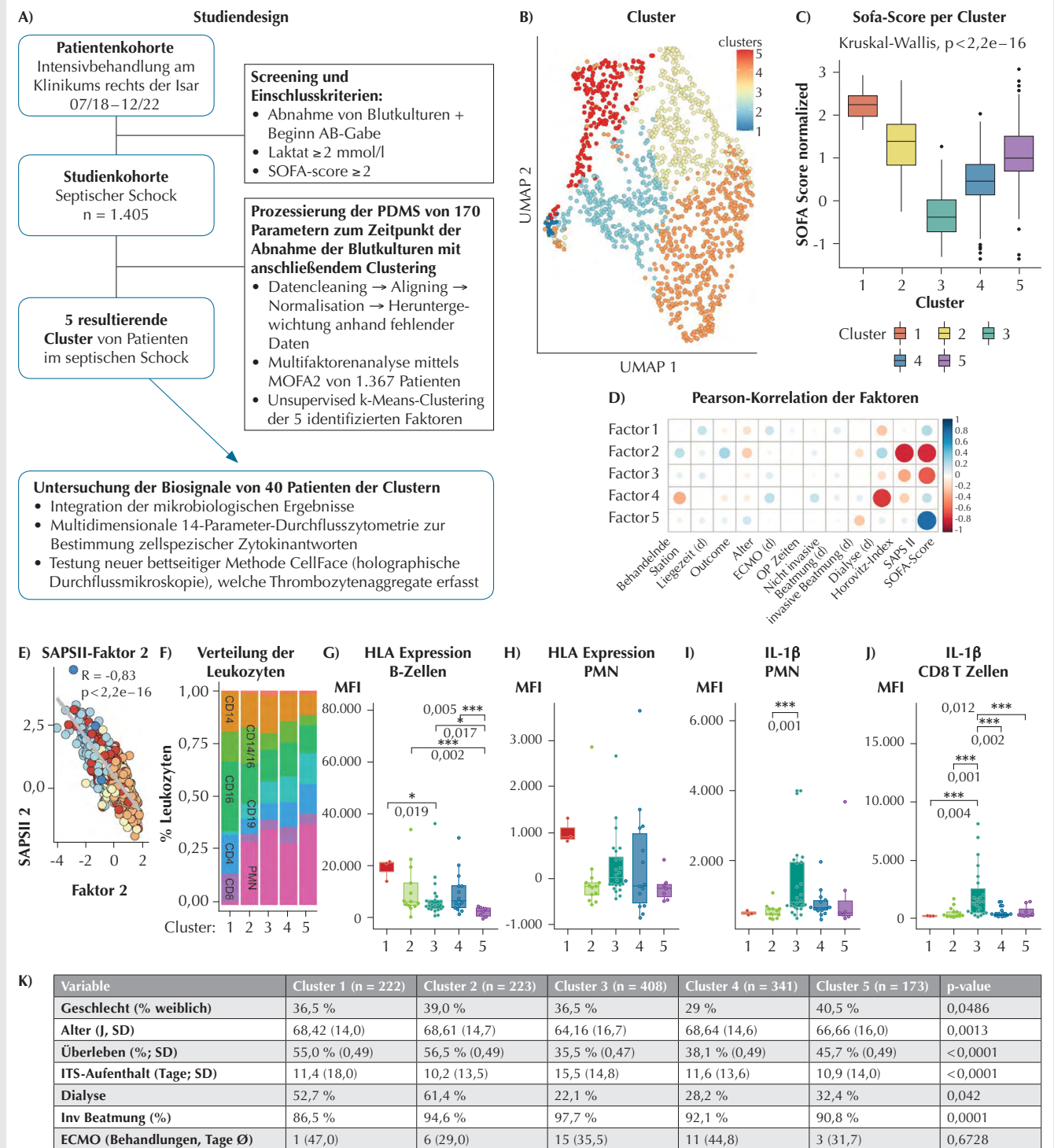
Aus elektronischen Patientenakten der Intensivstationen des Klinikums rechts der Isar identifizierten wir für den Zeitraum 07/18–12/22 gemäß der Sepsis-3-Leitlinien 1.405 Sepsispatienten durch Filtern der Parameter: 1) Abnahme von Blutkulturen und Beginn

einer antibiotischen Behandlung, 2) SOFA-Score >2, 3) Serumlaktat >2 mmol/l (Abb. 1A). Mit Hilfe einer neu etablierten Python-Pipeline wurden aus digitalen Patientenakten 170 Merkmale extrahiert und ohne Imputation normalisiert. Das multimodale Faktorenanalysemodell MOFA2 [3] identifizierte 5 Faktoren mit einer Varianz von mindestens 5 %, welche die Patienten beschreiben. Diese wurden mittels K-means Clustering der Faktoren in 5 Patientencluster unterschieden. Die immunologischen Unterschiede zwischen den Clustern ermittelten wir in 40 Patienten mittels 14-Parameter-Durchflusszytometrie an Tag 1, 3 und 7 nach Diagnosestellung. Die statistische Analyse erfolgte mit dem nicht-parametrischen Kruskal-Wallis-Test, gefolgt von einem Dunn's Test. Von allen Patienten und Kontrollen, die biologische Proben zur Verfügung stellten, wurde eine schriftliche Einverständniserklärung eingeholt. Die Studie wurde von der lokalen Ethikkommission genehmigt (249/20 S-EB).

### Ergebnisse

Durch die multimodale Multivarianzanalyse MOFA2 identifizierten wir 5 Faktoren, auf Grund welcher die 1.405 Sepsispatienten mittels k-Means-Clustering in 5 Endotypen unterschieden werden konnten (Abb. 1B). Klinisch zeigten sich schwer kranke Patienten mit hohem Schweregrad und hoher Mortalität (Abb. 1C–E+K) in Cluster 1 und 2, wobei sich in Cluster 1 überproportional viele Patienten im Multiorganversagen befanden, während in Cluster 2 die Lungenfunktion noch weitestgehend erhalten war. In Cluster 3 und 4 befanden sich die am wenigsten schwer betroffenen Patienten. Patienten in Cluster 5 waren besonders schwer pulmonal betroffen. Immunphänotypisch zeigten sich deutliche Unterschiede in der Verteilung der Leukozytenpopulationen zwischen den Clustern (Abb. 1F). Repräsentativ zeigen wir, dass Cluster 3 sich durch hyperinflammatorisch erhöhte IL-1β-Level der neutrophilen Granulozyten (PMN) und CD8 T-Zellen auszeichnete, während Cluster 1 eine signifikant vermehrte HLA-Expression der PMN und T-Zellen aufwies. Damit können wir zeigen, dass das von uns beschriebene Clusteringverfahren Patienten im septischen Schock nicht nur klinisch, sondern auch in immunologische Endotypen unterteilt. Zur Untersuchung der klinischen und gegebenenfalls therapeutischen Relevanz werden wir die Entwicklung der Sepsis in Verlaufskontrollen sowie In-vitro-Stimulationen auswerten.

Abbildung 1



**Immunphänotypisierung 5 klinischer Endotypen des septischen Schocks.**

A) Flussdiagramm des Studiendesigns; B) Visualisierung der dimensionsreduzierten Clusters mittels UMAP; C) Darstellung der SOFA-Scores je Cluster; D) Pearson-Korrelation der Faktoren mit ausgewählten klinischen Faktoren (R -1 rot bis +1 blau und Durchmesser der Punkte). E) Exemplarische Darstellung der Pearson-Korrelation von SAPS-Score mit Faktor 2 (Cluster farblich dargestellt). F) Verteilung der Leukozyten sowie die HLA-Expression (MFI); G) von B-Zellen und H) neutrophilen Granulozyten. Clusterspezifische IL-1 $\beta$  Expression von I) PMN und J) CD8 T-Zellen. K) Patientencharakteristika der Cluster. G–H Darstellung der Daten als Mittelwert  $\pm$  SEM (box) und 95%-CI, alle Statistik Kruskal-Wallis mit Dunn's Test.  $p < 0,05$ ;  $**p < 0,01$ ;  $***p < 0,005$ .

## Inflamationsbedingte Induktion und pharmakologische Hemmung der Indolamindioxygenase (IDO) im Zellkulturmodell pulmonalarterieller Gefäßzellen

M.T. Völker<sup>1</sup> · J. Bender<sup>1</sup> · R. Werdehausen<sup>1</sup> · V. Eulenburg<sup>1,2</sup> · S. Trump<sup>3</sup> · S. Stehr<sup>1</sup> · S. Laudi<sup>1</sup>

- 1 Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie Leipzig, Universitätsklinikum Leipzig
- 2 Translationale Anästhesiologie und Intensivmedizin, Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin, Universitätsklinikum Augsburg
- 3 Berliner Institut für Gesundheitsforschung in der Charité-Universitätsmedizin Berlin

### Korrespondenz:

Theresa.Voelker@medizin.uni-leipzig.de

### Fragestellung

Das akute Lungenversagen (ARDS) ist gekennzeichnet durch eine Inflammation mit eingeschränkter hypoxisch pulmonaler Vasokonstriktion und konsekutiver schwerer Hypoxämie [1]. Die Aminosäure Kynurenin wird durch die ausschließlich in der Inflammation induzierte Indoleamin-2,3-Dioxygenase (IDO) aus Tryptophan gebildet und ist systemisch ein starker Vasodilatator [2,3].

Kynurenin könnte somit zur pathologischen Vasodilatation und zum konsekutiv deutlich erhöhten Rechts-Links-Shunt als Ursache für die Hypoxämie im ARDS beitragen. Ziel dieser Untersuchung ist es, die Bildung von Kynurenin durch Aktivierung von IDO im Zellkulturmodell kleiner pulmonalarterieller Gefäße nachzuweisen und die Effekte einer pharmakologischen Hemmung mittels IDO-Inhibitoren zu evaluieren.

### Methodik

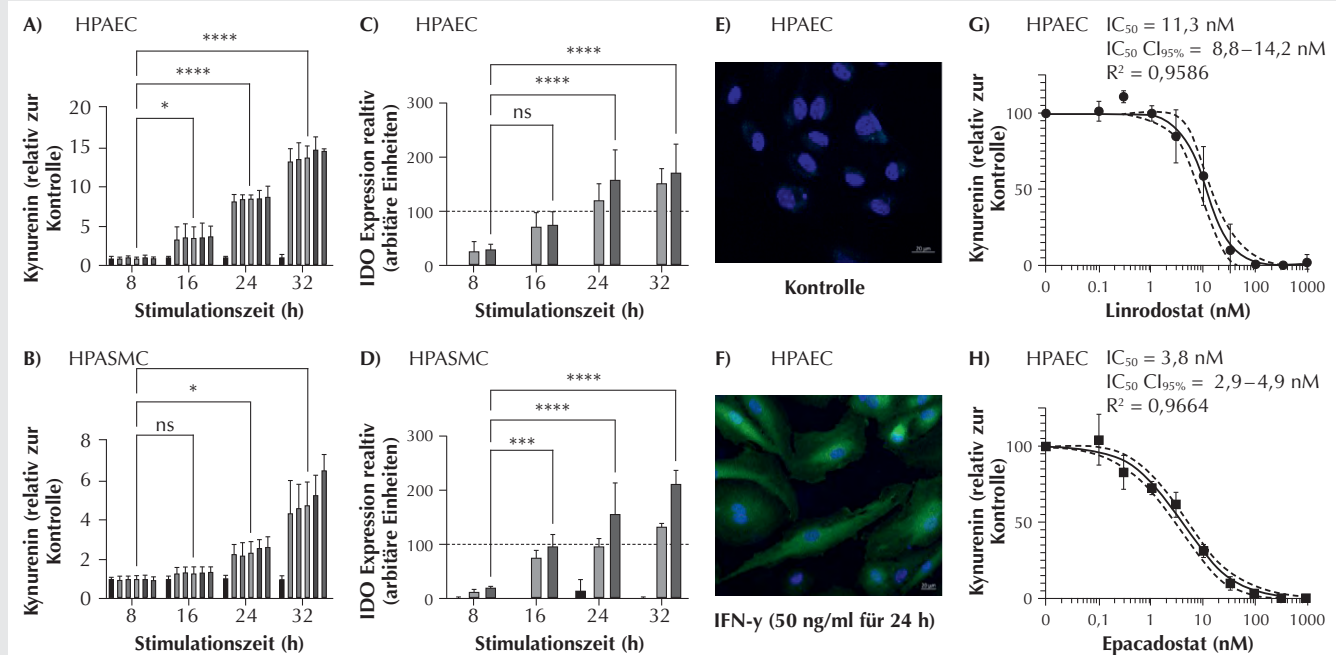
Primäre humane Endothel- (Human Pulmonary Artery Endothelial Cells; HPAEC) und glatte Muskelzellen pulmonalarterieller Gefäße (Human Pulmonary Artery Smooth Muscle Cells, HPAEC) wurden *in vitro* für 8–32 Stunden mit IFN- $\gamma$  stimuliert. Kynurenin wurde mittels Ehrlich-Reagenz und HPLC im Überstand gemessen. Die Expression der IDO wurde mittels Westernblot in Zellhomogenisat gemessen und durch Immunhistochemie optisch nachgewiesen. Die Aktivierung des Kynurenin-Rezeptors Arylhydrocarbonrezeptor (AhR) wurde mittels qPCR-Nachweis spezifischer Ziel-Gen mRNA nach 32 h Stimulation mit IFN- $\gamma$  ermittelt und mit der Expression in der Kontrollgruppe verglichen. In einer weiteren Versuchsreihe wurde die Wirkung der IDO-Inhibitoren Linrodostat

und Epacadostat auf die Kynureninsynthese im Zellkulturmodell beider Zellarten untersucht. Statistisch wurden die Ergebnisse mittels ANOVA und post-hoc Turkeys-Test verglichen. Als statistisch signifikant wurde  $p < 0,05$  angenommen.

### Ergebnisse

In beiden untersuchten Zellarten konnte nach Stimulation mittels IFN- $\gamma$  ein Anstieg von Kynurenin in den Überständen nachgewiesen werden. Diese Anstiege zeigten sich zeitabhängig (8, 16, 24, 32 Stunden nach Stimulation;  $p < 0,01$ ) signifikant unterschiedlich (Abb. 1A). In Endothelzellen waren die Veränderungen stärker ausgeprägt als in glatten Muskelzellen ( $15,7 \pm 1$ -facher vs.  $6,2 \pm 1$ -facher Anstieg im Vergleich zur Kontrolle; über alle Dosierungen zum Zeitpunkt 32 h Abb. 1B). In Lysaten beider Zelltypen konnten wir die Expression von IDO ebenfalls zeitabhängig nach Stimulation nachweisen (8 vs. 24 und 32 h;  $p < 0,01$ ; Abb. 1C,D). Die immunhistochemischen Untersuchungen bestätigten die Expression der IDO nach inflammatorischer Stimulation im Zytosol beider Zellarten optisch (Abb. 1E,F). In der qPCR-Analyse der vom AhR induzierten Genexpression zeigte sich ein typisches Expressionsmuster aus zeit- und dosisabhängiger Hochregulation folgender Gene: IL4-induced protein 1 (3,9-fach),

Abbildung 1



A) und B): Kynureninkonzentrationen im Überstand nach IFN- $\gamma$ -Simulation zu unterschiedlichen Zeitpunkten; Ehrlich-Reagenz-Reaktion; Dosierung IFN- $\gamma$  jeweils aufsteigend von links nach rechts: 0; 12,5; 25; 50; 125; 250 ng/ml; C) und D): IDO Expression; Westernblot; Dosierungen IFN- $\gamma$  jeweils aufsteigend von links nach rechts: 0; 12,5; 250 ng/ml; E) und F): Immunhistochemische Analysen von HPAEC, grün: IDO nach Anfärbung mittels IDO-1 Antikörper, blau: Kernfärbung mittels 4',6-diamidino-2-phenylindole (DAPI); G) und H): Kynureninkonzentrationen nach Hemmung mit Epacadostat und Linrodostat unterschiedlicher Dosierungen als Dosis-Wirkungs-Kurve; HPAEC: Human Pulmonary Artery Endothelial Cells; HPASMC: Human Pulmonary Artery Smooth Muscle Cells.

PRDM1 (Positive Regulatory domain zinc finger protein 1; 1,8-fach), SERPINB2 (Plasminogen Activator Inhibitor 2; 4,3-fach) und TIPARP (Tetrachloro-p-dioxin-inducible poly (ADP ribose) polymerase; 3,7-fach).

Beide IDO-Inhibitoren hemmten die Bildung von Kynurenin mit einer monotonen Dosis-Wirkungs-Beziehung. Hierbei zeigte Linrodostat eine mittlere inhibitorische Konzentration ( $IC_{50}$ ) von 11,3 nM (99 % CI: 8,8–14,2 nM,  $R^2 = 0,96$ ; Abb. 1G) und Epacadostat von 3,8 nM (95 % CI: 2,9–4,9 nM,  $R^2 = 0,97$ ; Abb. 1H).

### Interpretation

Die Daten dieser Untersuchungen konnten zeigen, dass der IDO-vermittelte Abbauweg von Tryptophan im Zellkulturmodell der kleinen arteriellen Gefäße der Lunge nach inflammatorischem Stimulus aktiviert und Kynurenin gebildet wird. Der Nachweis spezifischer mRNA zeigt die nachfolgende Aktivierung des Kynurenin-Rezeptors AhR. Kynurenin könnte somit als bekannter Vasodilatator eine wichtige Rolle in der pathologisch aufgehobenen hypoxisch pulmonalen Vasokonstriktion im ARDS spielen. Die beiden spezifischen IDO-Inhibitoren Epacadostat und Linrodostat konnten die Bildung von Kynurenin unterdrücken.

### Literatur

1. Sylvester JT, Shimoda LA, Aaronson PI, Ward JPT: Hypoxic Pulmonary Vasoconstriction, *Physiological Reviews* 2012;92:367–520. DOI: 10.1152/physrev.00041.2010
2. Wang Y, Liu H, McKenzie G, Witting PK, Stasch J-P, M. Hahn, et al: Kynurenine is an endothelium-derived relaxing factor produced during inflammation, *Nat Med* 2010;16:279–285. DOI: 10.1038/nm.2092
3. Changsirivathanathamrong D, Wang Y, Rajbhandari D, Maghazal GJ, Mak WM, Woolfe C, et al: Tryptophan metabolism to kynurenine is a potential novel contributor to hypotension in human sepsis. *Crit Care Med* 2011;39:2678–2683. DOI: 10.1097/CCM.0b013e31822827f2.

### Effekte von inhaliertem Stickstoffmonoxid auf Gasaustausch, pulmonale Perfusion und Hämodynamik während Einlungenbeatmung in Rückenlage am Schwein

J. Wittenstein<sup>1</sup> · M. Scharffenberg<sup>1</sup> · C. Rothmann · T. Koch<sup>1</sup> · R. Huhle<sup>1</sup> · M. Gama de Abreu<sup>1,2,3</sup>

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

**Korrespondenz:** Jakob.Wittenstein@ukdd.de

### Fragestellung

Die Einlungenbeatmung (OLV) beeinträchtigt den Gasaustausch und die Hämodynamik aufgrund einer Störung der Ventilations-Perfusions-Verteilung [1]. Diese Beeinträchtigung kann theoretisch mittels inhaliertem Stickstoffmonoxid (iNO) abgeschwächt werden, jedoch haben Studien widersprüchliche Ergebnisse gezeigt [2]. Außerdem wurden die Effekte von iNO bisher in Rückenlage, welche häufiger bei Intensivpatienten aber auch intraoperativ verwendet wird, nicht untersucht. Wir stellten die Hypothese auf, dass iNO während OLV in Rückenlage dosisabhängig den Gasaustausch verbessert und den mittleren pulmonalarteriellen Druck senkt.

### Methodik

Nach behördlicher Genehmigung (Landesdirektion Sachsen, DD25-5131/496/33) wurden acht Schweine in Rückenlage anästhesiert und einer OLV der linken Lunge unterzogen. Daraufhin wurden die Tiere nach dem Zufallsprinzip einer von vier Latin-Square-Sequenzen von iNO null (iNO0), 5 (iNO5), 10 (iNO10) und 20 ppm (iNO20) für jeweils 30 Minuten zugewiesen. Zwischen der jeweiligen iNO-Applikation wurde eine 30-minütige Washout-Phase mit iNO = 0 ppm eingehalten. Um einen thorakalen Eingriff und die damit verbundene Entzündungsreaktion zu simulieren, wurde eine rechtsseitige Thorakotomie durchgeführt und 0,5 µg/kg/h Lipopolysaccharid (E. coli O111:B4, Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, USA) intravenös verabreicht. Wir untersuchten die Veränderungen des Gasaustauschs und der Hämodynamik bei iNO0, iNO5, iNO10 und iNO20 im Vergleich zur jeweiligen Ausgangssituation (Baseline 0, 5, 10, 20). Die Bestimmung der pulmonalen Perfusion zu den Zeitpunkten iNO0, iNO5, iNO10 und iNO20 erfolgte mittels Dual-Energy Computertomographie (DECT) und

der Belüftung mittels Computertomographie (CT). Die statistische Auswertung erfolgte mit SPSS (Version 27, IBM Corp., USA) mittels allgemeinen linearen Modells für wiederholte Messungen (Innersubjektvariable: iNO-Konzentration; Kontrast: polynomial); Zwischen-subjektvariable: Randomisierungssequenz) und gepaarter t-Tests (jeweils Baseline 0, 5, 10, 20 vs iNO0, 5, 10 und 20) ( $p \leq 0,05$ , Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung).

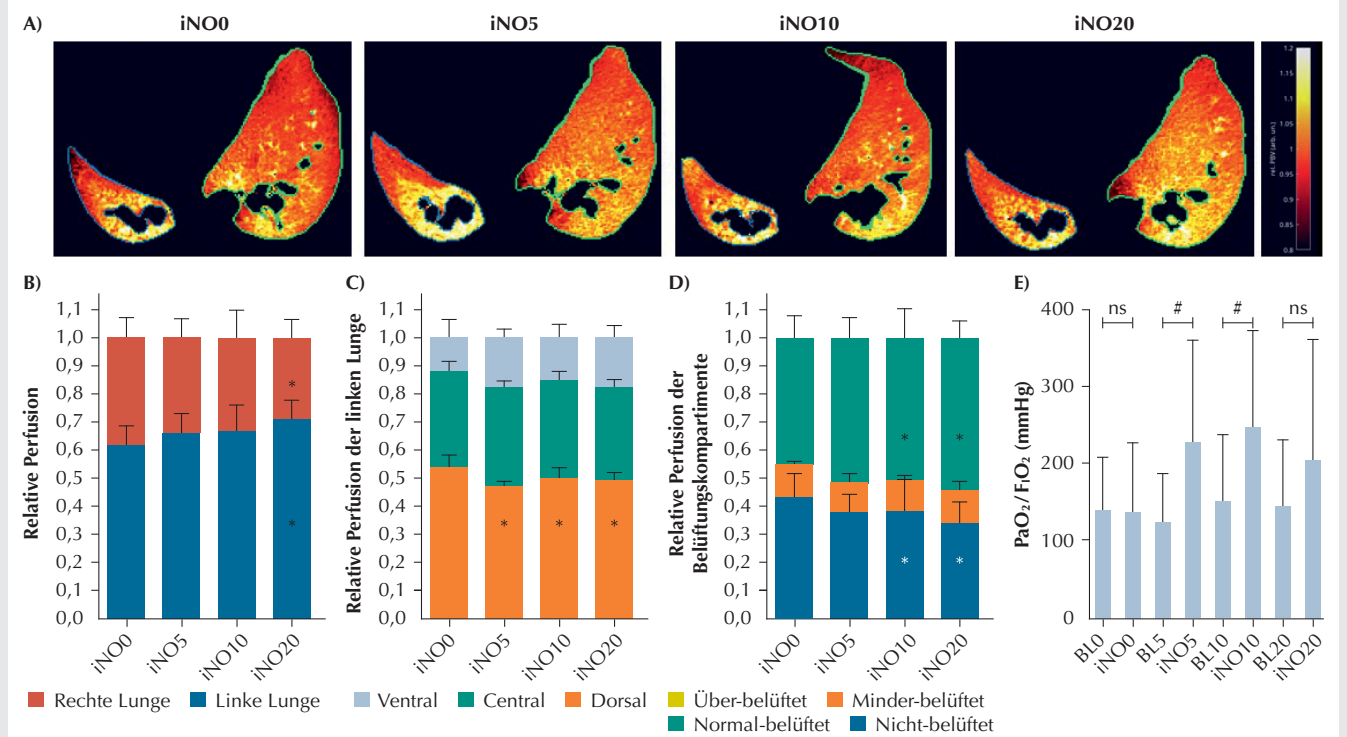
### Ergebnisse

Abbildung 1 zeigt die Perfusionsverteilung eines repräsentativen Tiers. Im Vergleich zu iNO0 führte nur iNO20 zu einer signifikanten Perfusionsreduktion der nicht-ventilierten und Perfusionszunahme der ventilierten Lunge (Abb. 1). Sowohl iNO5, 10 und 20 führten zu einer signifikanten Perfusionsreduktion des dorsalen Kompartiments der ventilierten Lunge im Vergleich zu iNO0 (Abb. 1). iNO10 und 20 führten zu einer Perfusionsreduktion des nicht belüfteten und Perfusionszunahme des normal belüfteten Lungenkompartiments im Vergleich zu iNO0 (Abb. 1). iNO5 ( $\Delta PaO_2/FiO_2$ :  $102 \pm 102$  mmHg,  $p = 0,025$ ) und iNO10 ( $\Delta PaO_2/FiO_2$ :  $95 \pm 81$  mmHg;  $p = 0,013$ ), nicht jedoch iNO20 ( $\Delta PaO_2/FiO_2$ :  $60 \pm 102$  mmHg,  $p = 0,138$ ) führten zu einem signifikanten Anstieg des  $PaO_2/FiO_2$  im Vergleich zur jeweiligen Baseline (Abb. 1). iNO hatte keinen signifikanten Einfluss auf den arteriellen  $CO_2$ -Partialdruck und pH-Wert. iNO führte zu einer signifikanten Reduktion des mittleren pulmonalarteriellen Drucks gegenüber der jeweiligen Baseline: iNO5 ( $-5 \pm 3$  mmHg,  $p = 0,031$ ), iNO10 ( $-6 \pm 3$  mmHg,  $p = 0,004$ ), iNO20 ( $-8 \pm 3$  mmHg,  $p = 0,032$ ) und einer signifikanten Reduktion des pulmonalen Gefäßwiderstands iNO5 ( $-119 \pm 133$  dyn·s·cm<sup>-5</sup>,  $p = 0,05$ ), iNO10 ( $-164 \pm 100$  dyn·s·cm<sup>-5</sup>,  $p = 0,003$ ), iNO20 ( $-121 \pm 174$  dyn s cm<sup>-5</sup>,  $p = 0,007$ ). iNO hatte keine signifikanten Auswirkungen auf das Herzzeitvolumen, die Herzfrequenz, den mittleren arteriellen Blutdruck, den pulmonalen Kapillarverschlussdruck und den systemischen Gefäßwiderstand.

### Interpretation

Während OLV am Schwein in Rückenlage führte iNO mit steigender Dosis zur Perfusionszunahme normal belüfteter Lungenkompartimente und einer Senkung des mittleren pulmonalarteriellen Drucks. Unterdessen führten nur 5 und 10 ppm iNO, nicht aber 20 ppm zu einer Verbesserung der Oxygenierung.

Abbildung 1



A) Perfluationsverteilung eines repräsentativen Tiers mittels Dual-Energy Computer-Tomographie während Einlungen-Beatmung der linken Lunge mit inhalativem Stickstoffmonoxid 0, 5, 10 und 20 ppm (iNO0,5,10 und 20); **PBV**: relatives Lungen-Perfluations-Volumen. **B–E)** Mittelwert ± Standardabweichung; **BL**: Baseline; \*p < 0,05 v.s. iNO0; #p < 0,05; **ns**: nicht signifikant.

## Literatur

- 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
- Schorer R, Dombret AL, Hagerman A, Bédar B, Putzu A: Impact of pharmacological interventions on intrapulmonary shunt during one-lung ventilation in adult thoracic surgery: a systematic review and component network meta-analysis. *Br J Anaesth* 2023;130(1):e92–105.

## Die Konzentration des Apoptosis inhibitor of macrophages (AIM)-Proteins ist bei Patienten mit einer COVID-19-Sepsis mit dem 30-Tage-Überleben assoziiert

D. Ziehe<sup>1</sup> · C. Müller<sup>2</sup> · B. Koos<sup>1</sup> · T. Rahmel<sup>1</sup> · K. Rump<sup>1</sup> · M. Bazzi<sup>1</sup> · A. Zarbock<sup>3</sup> · C. Putensen<sup>4</sup> · S.F. Ehrentraut<sup>4</sup> · U. Bosch dos Santos<sup>2</sup> · K. Zimmermann<sup>3</sup> · M. Adamzik<sup>1</sup>

- Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie, Universitätsklinikum Knappschaftskrankenhaus Bochum
- Biotest AG, Dreieich
- Klinik für Anästhesiologie, operative Intensivmedizin und Schmerztherapie, Universitätsklinikum Münster
- Operative Intensivmedizin, Universitätsklinikum Bonn
- Hochschule Biberach, Biberach

### Korrespondenz:

Dominik.Ziehe@ruhr-uni-bochum.de

### Fragestellung

Das Apoptosis inhibitor of macrophages (AIM)-Protein wird von gewebespezifischen Makrophagen exprimiert und ins Blut sezerniert. Vor allem bei inflammatorischen Er-

krankungen wird AIM eine Schlüsselfunktion zugeschrieben, sodass AIM auch bei einer Sepsis bereits als wichtiger immunologischer Mediator beschrieben wurde [1,2,3]. Es spielt u. a. eine wichtige Rolle bei der Makrophagenpolarisation von M1 zu M2 [4] und verändert somit die Balance zwischen Pro- und Antiinflammation. Außerdem schützt AIM Makrophagen, T-Zellen und natürliche Killerzellen vor Apoptose. Studien haben gezeigt, dass die AIM-Konzentration bei Sepsis mit dem Überleben assoziiert ist [3]. Deshalb wurde die Hypothese getestet, dass die AIM-Konzentration im Serum von Patienten auch bei einer COVID-19-Sepsis mit dem 30-Tage-Überleben assoziiert ist.

### Methodik

Hierzu wurden 46 Patienten mit einer schweren COVID-19-Erkrankung aus der Covid-DataNet.NRW-Studie gemäß Ethikvotum (5047-14) eingeschlossen. Zusätzlich wurden 86 Patienten mit einer bakteriellen Sepsis (Sepsis-3) resultierend aus einer Peritonitis oder einer nosokomialen Pneumonie aus der SepsisDataNet.NRW Studie (18-6606-BR) untersucht. Die AIM-Konzentrationen im Serum der Patienten wurden anschließend im

longitudinalen Verlauf (Tag 1,4) mittels eines ELISA bestimmt. Als primärer Endpunkt wurde das 30-Tage-Überleben definiert. Zunächst wurde eine Receiver operator characteristic (ROC)-Analyse durchgeführt, in welcher der Punkt der besten Diskriminierung (Youden-Index) identifiziert wurde. Um den Zusammenhang zwischen der AIM-Konzentration und dem Überleben zu evaluieren, wurden anschließend Kaplan-Meier-Analysen und eine multivariable Cox-Regression durchgeführt.

**Ergebnisse**

Das mediane Alter der 46 Patienten mit einer COVID-19-Sepsis betrug 56 Jahre (IQR: 49–67) und war damit etwas geringer als das der Patienten mit einer bakteriellen Sepsis (64 Jahre; IQR: 53–72;  $p = 0,088$ , Abb. 1C). Beide Kohorten unterschieden sich kaum im Anteil männlicher Patienten (COVID-19: 46 % vs. bakterielle Sepsis 45 %;  $p = 1,000$ ) und zeigten bei Aufnahme eine ausgeprägte Organdysfunktion, verdeutlicht durch den medianen SOFA-Score der beiden Kohorten (COVID-19: 9 (IQR: 4–12) vs. bakterielle Sepsis: 9 (IQR: 6–12),  $p = 0,224$ ). Das mittlere Überleben der Patienten war zwischen beiden Kohorten ebenfalls nicht unterschiedlich (COVID-19: 61 % vs. bakterielle Sepsis: 62 %,  $p = 1,000$ ). In der ROC-Analyse ergaben sich für die Konzentration von AIM als Punkte der besten Diskriminierung 82 ng/ml für die COVID-19-Sepsis (Sensitivität 83 %/Spezifität 68 %) und 85 ng/ml für die bakterielle Sepsis (Sensitivität 92 %/Spezifität 35 %). In der Kaplan-Meier-Analyse zeigte sich unter Verwendung dieser Werte, dass eine verringerte AIM-Konzentration im Serum der Patienten sowohl bei bakterieller Sepsis ( $p = 0,013$ , HR: 3,949, 95 %-CI: 1,202–12,973, Abb. 1A) als auch bei COVID-19-Sepsis ( $p = 0,004$ , HR: 4,511, 95 %-CI: 1,461–13,926, Abb. 1B) mit einem schlechteren Überleben assoziiert war. So verstarben Patienten mit einer COVID-19-Sepsis und einer AIM-Konzentration <82 ng/ml etwa 4-mal häufiger als Patienten mit einer AIM-Konzentration >82 ng/ml. Diese Assoziation blieb auch im Verlauf stabil (Tag 4,  $p = 0,003$ , HR: 7,233, 95 %-CI: 1,549–33,770). In der multivariablen Cox-Regressionsanalyse konnten wir die AIM-Konzentration an Tag 1 im Serum als unabhängigen prognostischen Faktor für die 30-Tage-Letalität bestätigen (Abb. 1D). In COVID-19-Patienten konnte die Bedeutung darüber hinaus als unabhängiger Risikofaktor auch mit den Serumkonzentrationen an Tag 4 bestätigt werden.

**Schlussfolgerung**

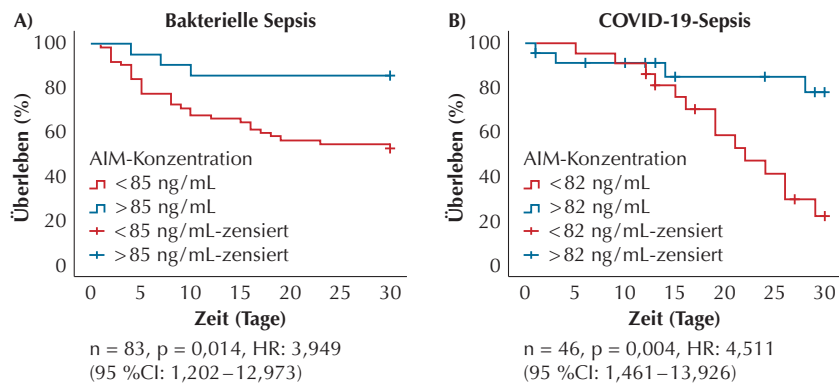
Eine verminderte AIM-Serum-Konzentration in den ersten Tagen ist ein unabhängiger Risikofaktor für das 30-Tage-Überleben in der

bakteriellen Sepsis und der COVID-19-Sepsis, sodass der zugrundeliegende Pathomechanismus und die klinische Implikation weiter erforscht werden sollten.

**Literatur**

- Sanjurjo L, Aran G, Roher N, Valledor AF, Sarrias MR: AIM/CD5L: a key protein in the control of immune homeostasis and inflammatory disease. *J Leukoc Biol* 2015;98:173–184. DOI: 10.1189/jlb.3RU0215-074R
- Gao X, Yan X, Yin Y, Lin X, Zhang Q, Xia Y, et al: Therapeutic Targeting of Apoptosis Inhibitor of Macrophage/CD5L in Sepsis. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2019;60:323–334. DOI: 10.1165/rcmb.2018-0272OC
- Gao X, Liu Y, Xu F, Lin S, Song Z, Duan J, et al: Assessment of Apoptosis Inhibitor of Macrophage/CD5L as a Biomarker to Predict Mortality in the Critically Ill With Sepsis. *Chest* 2019;156:696–705. DOI: 10.1016/j.chest.2019.04.134
- Sanjurjo L, Aran G, Téllez É, Amézagá N, Armengol C, López D, et al: CD5L Promotes M2 Macrophage Polarization through Autophagy-Mediated Upregulation of ID3. *Front Immunol* 2018;9:480. DOI: 10.3389/fimmu.2018.004.

**Abbildung 1**



**C)**

	Gesamtkohorte	bakterielle Sepsis	COVID-19-Sepsis
n	132	86	46
männliches Geschlecht n (%)	60 (45 %)	39 (45 %)	21 (46 %)
Alter Median (IQR)	62 (51–71)	64 (53–72)	56 (49–67)
Admission SOFA Score Median (IQR)	9 (5–12)	9 (6–12)	9 (4–12)
Infektfokus n (%)			
→ Lunge	73 (56 %)	27 (31 %)	46 (100 %)
→ abdominal	59 (44 %)	59 (69 %)	0 (0 %)
ICU LOS Median Tage (IQR)	10 (4–21)	9 (4–16)	14 (5–29)
30-Tage Letalität n (%)	50 (38 %)	32 (38 %)	18 (39 %)

**D) Multivariate Cox-Regression**

	bakterielle Sepsis	COVID-19-Sepsis
AIM-Konzentration	$p = 0,036$ HR: 3,752 (1,091–12,9)	$p = 0,008$ HR: 5,718 (1,579–20,704)
Alter	$p = 0,072$ HR: 1,028 (0,998–1,060)	$p = 0,621$ HR: 1,008 (0,976–1,042)
Admission SOFA-Score	$p < 0,001$ HR: 1,278 (1,148–1,422)	$p = 0,023$ HR: 1,162 (1,021–1,323)
Geschlecht	$p = 0,356$ HR: 1,389 (0,691–2,792)	$p = 0,420$ HR: 0,655 (0,234–1,834)

Einfluss der AIM-Konzentration auf das 30-Tage-Überleben von septischen Patienten sowie COVID-19-Patienten. Eine erhöhte AIM-Konzentration führt an Tag 1 und Tag 4 (nicht gezeigt) zu einem signifikanten Überleben der Patienten (**A**) Kaplan-Meier-Analyse bakterielle Sepsis ( $p = 0,013$ , HR: 3,949 95 %-CI: 1,202–12,973,  $n = 83$ ); **B**) Kaplan-Meier-Analyse COVID-19-Sepsis ( $p = 0,004$ , HR: 4,511 95 %-CI: 1,461–13,926;  $n = 46$ ); **blaue Linie**: AIM-Konzentration erhöht; **rote Linie**: AIM-Konzentration verringert; **C**) Basischarakteristika; **D**) multivariate Cox-Regression).

## Ein Modell des porkinen polymikrobiellen septischen Schocks mit erweitertem hämodynamischem Monitoring

F.M. Zurek-Leffers<sup>1</sup> · S. Kintrup<sup>1</sup> · L. Brabenec<sup>1</sup> · K.E.M. Hellenthal<sup>1</sup> · C. Ertmer<sup>1</sup> · N.-M. Wagner<sup>1</sup>

Klinik für Anästhesiologie, operative Intensivmedizin und Schmerztherapie, Universitätsklinikum Münster

Korrespondenz: nmwagner@uni-muenster.de

### Fragestellung

Sepsis und der septische Schock gehen mit einer lebensbedrohlichen Organdysfunktion und hoher Morbidität und Letalität einher [1]. Tiermodelle der Sepsis zeigen präklinisch vielversprechende Therapieoptionen, die Translation experimenteller Behandlungsmethoden in die Klinik bleibt bislang jedoch gering [2]. Schweine zeigen gegenüber dem Mausmodell Vorteile bei der Erforschung humaner Infektionskrankheiten, da insbesondere das porkine Immunsystem dem des Menschen sehr ähnelt [3]. Bislang ist es jedoch nicht gelungen, ein Sepsismodell im Schwein zu etablieren, das die aktuell gültigen Kriterien des humanen septischen Schocks erfüllt. Ziel dieser Studie ist die Etablierung eines solchen Modells unter Verwendung der transpulmonalen Thermodilution zur Charakterisierung des Schockgeschehens.

### Methodik

Deutsche Landschweine (n = 10, Genehmigung LANUV NRW: AZ 81-02.04.2020. A428) wurden narkotisiert, intubiert und maschinell ventiliert sowie mit zentralvenösen und arteriellen Zugängen zur Etablierung

eines erweiterten hämodynamischen Monitorings mittels Thermodilution (PiCCO) instrumentiert. Durch Injektion von 3 g/kg Körpergewicht über Nacht bei 37°C inkubierten Faeces über die durch Laparotomie in die Bauchhöhle eingebrachte Drainage wurde eine polymikrobielle Sepsis induziert und ein septischer Schock gemäß der Sepsis-3-Kriterien abgewartet. Nach Eintritt des Schocks erfolgte die Umsetzung des 1-hour-Bundle mit antimikrobieller Therapie (Meropenem und Vancomycin), Vasopressoren (Noradrenalin) sowie initialer Volumentherapie (30 ml/kg), gefolgt von weiteren 7 Stunden hämodynamischer Optimierung durch differenzierte Katecholamin- und Volumentherapie. Statistik: rmANOVA mit Messwiederholung/Geisser-Greenhouse/Bonferroni.

### Ergebnisse

Alle Schweine entwickelten einen septischen Schock nach durchschnittlich  $4,8 \pm 0,3$  Stunden. Dieser war mit einem reproduzierbaren Blutdruckabfall (mittlerer arterieller Druck  $74 \pm 3$  mmHg vs.  $54 \pm 1$  mmHg,  $p < 0,001$ , Abb. A) und einer signifikanten Hyperlaktämie ( $3,76 \pm 0,65$  mmol/l) verbunden. Es zeigte sich eine anfängliche hypodynamische Phase mit signifikant reduziertem Herzindex (HI), gefolgt von einer hyperdynamischen Phase mit signifikantem Verlust des systemischen Gefäßwiderstandsindex (SVRI) und signifikantem Anstieg des Herzindex nach Umsetzung des 1-hour-Bundle und steigendem Vasopressorbedarf über die Zeit (Abb. A, B). Die Parameter des pulmonalen Ödems (pulmonalvaskulärer Permeabilitätsindex (PVPI) und extravaskulärer Lungenwasserindex (EVLWI)) zeigten keine signifikanten Änderungen im Verlauf der 8-stündigen Therapie, der

Volumenbedarf war jedoch deutlich erhöht, gemessen an der Schlagvolumenvarianz (>12 %). Darüber hinaus entwickelte sich eine akute Nierenschädigung.

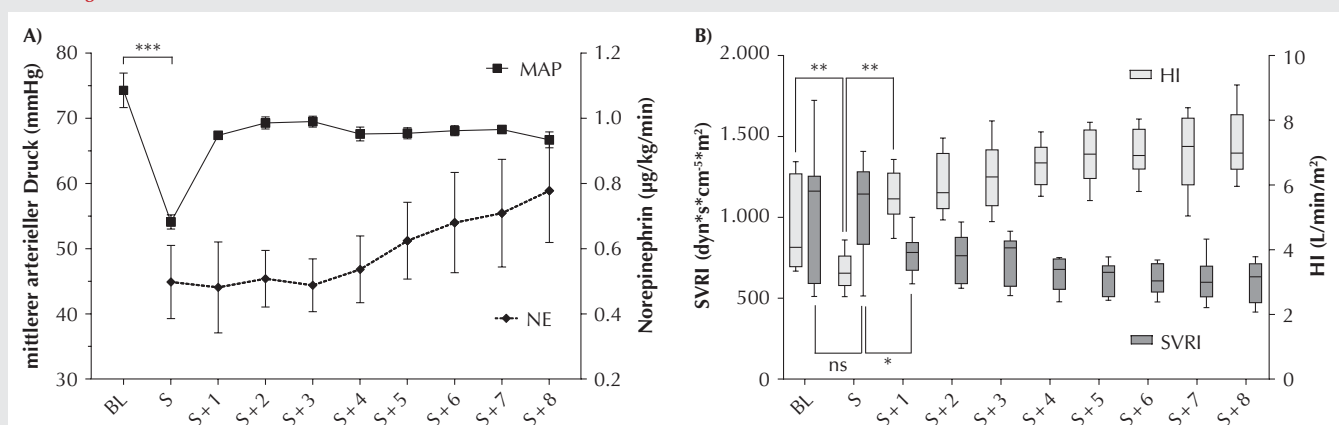
### Interpretation

Es konnte ein Modell des septischen Schocks bei Schweinen etabliert werden, das den klinischen Kriterien des septischen Schocks beim Menschen mit relevanter Organdysfunktion entspricht. Dieses Modell zeigt das Schockgeschehen in einer initial hypodynamischen und einer hyperdynamischen Phase unter Therapie und kann als Referenz für weitere Untersuchungen unter Verwendung eines Schockmodells dienen.

### Literatur

1. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al: The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA 2016;315(8):801–810. DOI:10.1001/jama.2016.0287
2. Fink MP: Animal models of sepsis. Virulence 2014;5(1):143–153. DOI:10.4161/viru.26083
3. Lunney JK, Van Goor A, Walker KE, et al: Importance of the pig as a human biomedical model. Sci Transl Med 2021;13(621):eabd5758. DOI: 10.1126/scitranslmed.abd5758.

Abbildung 1



A: Mittlerer arterieller Druck, Baseline-Werte (BL) in der physiologischen Norm, im Schock (S) MAP < 60 mmHg und folgend MAP > 65 mmHg unter eskalierender Norepinephrintherapie (NE). B: Monitoring des systemvaskulären Widerstands (SVRI) mit signifikanter Abnahme nach Umsetzung des 1-h-Bundle sowie weiterem Widerstandsverlust während des Versuchs als auch des Herzindex (HI) mit initial hypodynamischen Abfall und folgendem Anstieg als Zeichen einer hyperdynamischen Phase der Sepsis. N = 10; \*p < 0,05; \*\*p < 0,01; \*\*\*p < 0,001; ns = nicht signifikant.