

Ausschreibung des DGAI-Forschungsstipendiums der Fresenius-Stiftung

Die 41. Wissenschaftlichen Arbeitstage der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin e. V. (DGAi) werden vom **05.–06.03.2027** 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.

2026 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

E-Mail: wat_wuerzburg@ukw.de

Abstracts der 40. Wissenschaftlichen Arbeitstage der DGAI

06.–07.03.2026, Würzburg

Inhalt

Eine Stimulation von A_{2B}-Rezeptoren steigert die mikrovaskuläre Oxygenierung des Kolons und verbessert die lokale Mikrozirkulation während Hämorrhagie und nachfolgender Bluttransfusion in Ratten	
S. Hof · C. Marcus · L. Koellmann · A. Herminghaus · C. Vollmer · I. Bauer · O. Picker · R. Truse	213
Assoziation zwischen eingeschränktem Sauerstoffangebot während extrakorporaler Zirkulation und postoperativer Letalität und Morbidität: Eine retrospektive Kohortenstudie	
C. Marcus · M. J. Robitaille · S. D. Sahli · J. Student · L. J. Wachtendorf · K. R. Khabbaz · F. Mahmood · O. Picker · M. S. Schaefer	213
Target-Controlled Dialysis for Antibiotics (TCD-ABx) – a pilot study in critically ill patients	
J. Rosenberger · C. Dorn · M. Gruber · M. G. Kees · B. M. Graf · A. Dejaco	215
Latente HCMV-Infektion erzeugt zytokinbasierte Endotypen, welche die Leistungsfähigkeit prognostischer Sepsis-Modelle bestimmen können	
S. Rusev · F. Krause · B. Dyck · K. Kappler · M. Unterberg · H. Nowak · T. Rahmel · L. Bergmann · L. Palmowski · B. Westhus · A. Wolf · A. von Busch · B. Sitek · P. Thon · K. Rump · D. Ziehe · F. Wappler · C. Putensen · S. F. Ehrentraut · A. Zarbock · D. Henzler · N. Babel · M. Eisenacher · K. Marcus · B. Ellger · B. Koos · M. Adamzik · A. Witowski	217
Mechanismen des beeinträchtigten Proteinimports des mitochondrialen Transkriptionsfaktors A (TFAM) in der Sepsis: Hinweise einer Dysfunktion der ATP-abhängigen Matrixproteine	
B. Westhus · P. Thon · M. Bayer · K. Schork · A. M. Kobas · V. Bader · D. Ziehe · B. Dyck · K. Rump · A. Witowski · M. Adamzik · B. Koos · T. Rahmel	218
Immunologische Signaturen durch Organtransplantation: eine multiparametrische Analyse der Sepsisimmunantwort	
A. Witowski · T. Bracht · B. Dyck · L. Kröger · K. Rump · H. Gülmez · N. Lipp · H. Nowak · M. Unterberg · T. Rahmel · B. Westhus · C. Putensen · A. Zarbock · F. Wappler · D. Henzler · B. Sitek · A. Schnitzbauer · N. Babel · M. Adamzik · B. Koos	220

Die Vorträge, deren Abstracts nachfolgend publiziert werden, wurden in einem verblindeten Verfahren von sieben Gutachtern ausgewählt und auf den Wissenschaftlichen Arbeitstagen der DGAI am 06.–07.03.2026 gehalten und diskutiert.

Die Ausschreibung für die Wissenschaftlichen Arbeitstage 2027 der Fresenius-Stiftung und das DGAI-Forschungsstipendium der Fresenius-Stiftung finden Sie auf der Seite 211.

Eine Stimulation von A_{2B}-Rezeptoren steigert die mikrovaskuläre Oxygenierung des Kolons und verbessert die lokale Mikrozirkulation während Häorrhagie und nachfolgender Bluttransfusion in Ratten

S. Hof¹ · C. Marcus¹ · L. Koellmann¹ · A. Herminghaus¹ · C. Vollmer¹ · I. Bauer¹ · O. Picker¹ · R. Truse¹

¹ Klinik für Anästhesiologie, Universitätsklinikum Düsseldorf

Korrespondenz:
stefan.hof@med.uni-duesseldorf.de

Fragestellung

Eine purinerge Signaltransduktion reduziert unter experimentellen Bedingungen den Gewebeschaden einer vollständigen vaskulären Ischämie und Reperfusion und moduliert die konsekutive Inflammationsreaktion [1,2]. Diese günstigen Effekte werden hauptsächlich über eine Aktivierung des A_{2B}-Rezeptors vermittelt [3,4]. Gleichzeitig gelten Purine wie Adenosin auch als regionale Modulatoren der Mikrozirkulation und könnten somit auch unter Bedingungen mit kritisch eingeschränkter Organperfusion die lokale Sauerstoffreserve optimieren [5]. In der vorliegenden Studie wurde daher untersucht, ob eine pharmakologische Stimulation von A_{2B}-Rezeptoren die regionale Sauerstoffreserve und Mikrozirkulation des Kolons während Häorrhagie und nachfolgender Bluttransfusion verbessert.

Methoden

Nach Genehmigung durch die zuständige Behörde (AZ.81-02.04.2022.A105) wurde ein hämorrhagischer Schock bei männlichen narkotisierten Wistar-Ratten durch arteriellen Blutentzug induziert (Ziel-MAP: 40 ± 5 mmHg; 1 h). Anschließend wurde das entnommene Blut transfundiert, und die Versuche wurden für weitere 2 h fortgeführt. Kontrolltiere wurden ohne Induktion einer akuten Häorrhagie über denselben Zeitraum beobachtet. Um den Einfluss einer purinergen Signaltransduktion über den A_{2B}-Rezeptor auf die regionale Sauerstoffreserve und Mikrozirkulation des Kolons zu untersuchen, wurde ein selektiver A_{2B}-Rezeptoragonist (BAY60-6583, 0,2 mg·kg⁻¹ i.v.) 30 Minuten vor Induktion der Häorrhagie appliziert. Äquivalente Volumina der Trägerlösung (DMSO 2 %, 1 ml i.v.) wurden als Kontrollsubstanz appliziert. Die mikrovaskuläre Oxygenierung (μHbO₂) des Kolons wurde als Indikator für die regionale Sauerstoffreserve mittels Spektrophotometrie gemessen. Außerdem wurden der mikrovaskuläre Flussindex (MFI) und der mikrovaskuläre Heterogenitätsindex (HGI) durch Incident-darkfield (IDF)-Bildgebung evaluiert. Signifikante Ergebnisse bezogen

auf die individuellen Ausgangswerte und zwischen den Versuchsgruppen wurden für p ≤ 0,05 in der zweifaktoriellen Varianzanalyse und nach Bonferroni-post-hoc-Korrektur angenommen. Die Darstellung der Werte erfolgt als MW ± SD, n = 12 je Gruppe.

Ergebnisse

Die Induktion einer akuten Häorrhagie führte zu einem Abfall des mittleren arteriellen Blutdrucks (A). Dies ging mit einer Reduktion der μHbO₂ des Kolons (68 ± 11 % vs. 20 ± 12 %, B) und einer Verringerung des mikrovaskulären Flussindex (2,9 ± 0,1 vs. 1,2 ± 0,3, C) einher. Eine anschließende Transfusion des entnommenen Blutes führte zu einer unvollständigen Rekonstitution der genannten Messvariablen. Eine pharmakologische Stimulation des A_{2B}-Rezeptors verbesserte sowohl die μHbO₂ (20 ± 12 % vs. 36 ± 13 %) als auch den mikrovaskulären Flussindex (1,2 ± 0,3 vs. 1,8 ± 0,6) sowohl während Häorrhagie als auch 2 Stunden nach Transfusion des entnommenen Blutes (μHbO₂: 51 ± 16 % vs. 63 ± 9 %; MFI: 1,5 ± 1,2 vs. 2,3 ± 0,5). Weiterhin führte die selektive Stimulation von A_{2B}-Rezeptoren zu einem verminderten Anstieg des mikrovaskulären Heterogenitätsindex nach einständiger Häorrhagie (4,7 ± 4,3 vs. 0,8 ± 0,5) und während Bluttransfusion (3,1 ± 4,7 vs. 0,6 ± 0,4; D).

Schlussfolgerung

Häorrhagie führt zu einer Abnahme der mikrovaskulären Perfusion des Kolons und einer Erschöpfung der regionalen Sauerstoffreserve. Die Transfusion des entnommenen Blutes führt nur zu einer partiellen Rekonstitution der regionalen Homöostase. Eine pharmakologische Stimulation von A_{2B}-Rezeptoren verbessert die regionale Sauerstoffreserve und Mikrozirkulation des Kolons während Häorrhagie und optimiert den Effekt einer nachfolgenden Bluttransfusion. Die Modulation einer purinergen Signaltransduktion über den A_{2B}-Rezeptor stellt somit einen möglichen Ansatz zur Organprotektion bei erwartbarer Blutung und nachfolgender Bluttransfusion dar.

Literatur

1. Köhler D, et al: CD39/ectonucleoside triphosphate diphosphohydrolase 1 provides myocardial protection during cardiac ischemia/reperfusion injury. *Circulation* 2007;116(16):1784–1794
2. Grenz A, et al: Contribution of E-NTPDase1 (CD39) to renal protection from ischemia-reperfusion injury. *FASEB J* 2007;21(11):2863–2873
3. T. Eckle T, et al: Cardioprotection by Ecto-5'-Nucleotidase (CD73) and A_{2B} Adenosine Receptors. *Circulation* 2007;115(12):1581–1590

4. Grenz A, et al: The Reno-Vascular A_{2B} Adenosine Receptor Protects the Kidney from Ischemia. *PLOS Med* 2008;5(6):e137
5. Hof S, et al: Local Mucosal CO₂ but Not O₂ Insufflation Improves Gastric and Oral Microcirculatory Oxygenation in a Canine Model of Mild Hemorrhagic Shock. *Front Med* 2022;9:867298.

Assoziation zwischen eingeschränktem Sauerstoffangebot während extrakorporaler Zirkulation und postoperativer Letalität und Morbidität: Eine retrospektive Kohortenstudie

C. Marcus^{1,2} · M. J. Robitaille¹ · S. D. Sahli¹ · J. Student^{1,3} · L. J. Wachtendorf¹ · K. R. Khabbazi⁴ · F. Mahmood¹ · O. Picker² · M. S. Schaefer^{1,2}

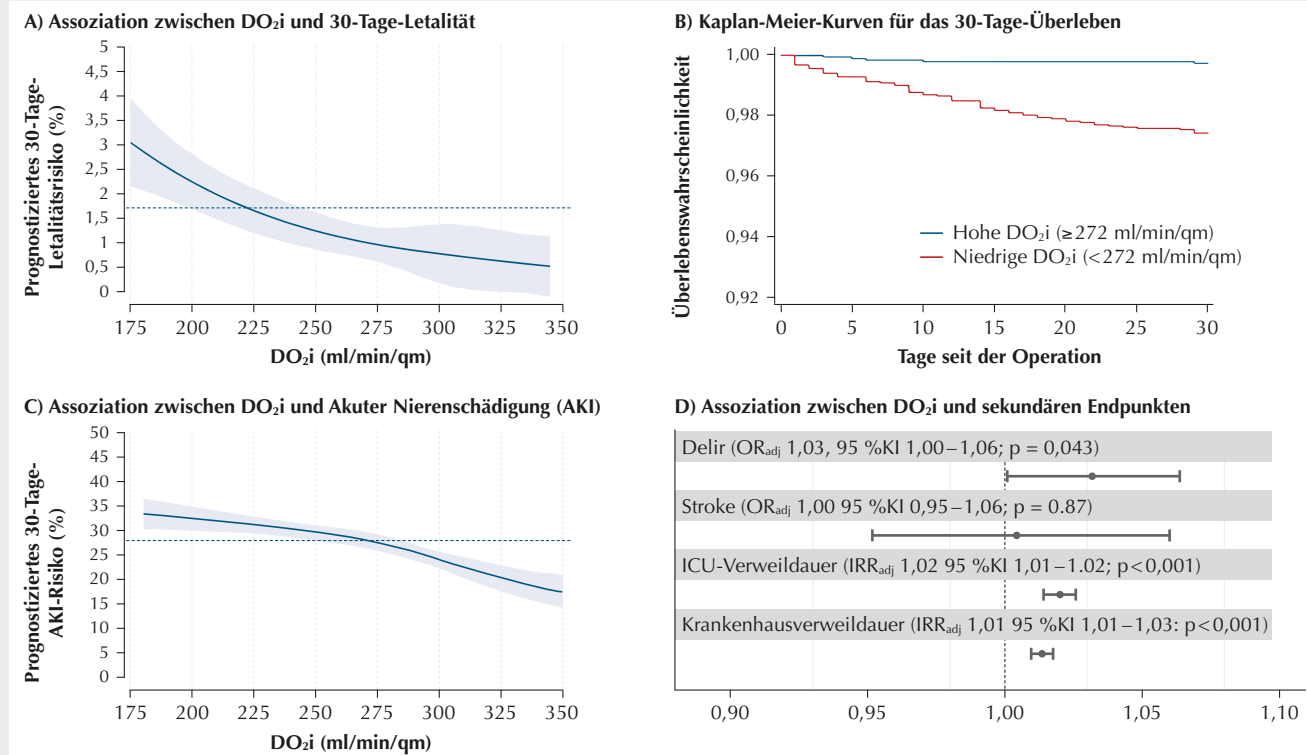
- 1 Department of Anesthesia, Critical Care and Pain Medicine, Beth Israel Deaconess Medical Center, Boston, MA, USA
- 2 Klinik für Anästhesiologie, Universitätsklinikum Düsseldorf
- 3 Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck
- 4 Department of Thoracic and Cardiac Surgery, Beth Israel Deaconess Medical Center, Boston, MA, USA

Korrespondenz:
carsten.marcus@med.uni-duesseldorf.de

Einleitung

Trotz steigender Implementierung und Durchführungen von Off-Pump-Verfahren in der Kardiochirurgie erfolgt weiterhin der überwiegende Teil der kardiologischen Eingriffe in Deutschland sowie in den USA unter Einsatz einer Herz-Lungen-Maschine (HLM) [1]. Zahlreiche Studien fokussierten sich bislang auf technische Optimierungen der HLM, etwa durch verbesserte Oberflächenbeschichtungen, Perfusionslösungen und Kanülierungstechniken [2]. Demgegenüber ist die gezielte Steuerung des Sauerstoffangebots (DO₂), basierend auf dem Fickschen Prinzip des Sauerstofftransports, während der extrakorporalen Zirkulation ein vergleichsweise jüngerer Ansatz. Beobachtungsstudien weisen auf einen kritischen indexierten Schwellenwert des Sauerstoffangebots (DO_{2i}) von etwa 272–280 ml/min/m² hin, unterhalb dessen ein erhöhtes Risiko für unerwünschte Ereignisse wie akute Nierenschädigung (AKI) und prolongierte Beatmungsdauer besteht [3]. Während der Zusammenhang zwischen einem verminderten DO_{2i} und AKI in mehreren Studien beschrieben wurde, liegen bislang nur begrenzte und teils inkonsistente Daten zum Einfluss des intraoperativen DO_{2i} auf die Letalität vor. Vor diesem Hintergrund stellten wir die Hypothese auf, dass ein nied-

Abbildung 1



Zusammenhang zwischen zeitgewichteten DO_{2i}-Werten während der Herz-Lungen-Maschine und postoperativen Endpunkten. **A,C**) Adjustierte Vorhersagen für 30-Tage-Letalität bzw. akute Nierenschädigung (AKI) aus logistischen Regressionsmodellen mit restricted cubic splines für DO_{2i} (Durchgezogene Linie = vorhergesagte Wahrscheinlichkeit, Fläche = 95%-KI, gestrichelte Linie = Durchschnittsinzidenz in der Gesamtkohorte). **B**) Kaplan-Meier-Kurven für das 30-Tage-Überleben nach hohem vs. niedrigem DO_{2i}. **D**) Forest-Plot der adjustierten Zusammenhänge zwischen DO_{2i} und sekundären Endpunkten (Delir, Schlaganfall, Intensiv- und Krankenverweildauer).

riger intraoperativer DO_{2i} mit einer erhöhten Letalität und Morbidität nach kardiochirurgischen Eingriffen unter Verwendung einer HLM assoziiert ist.

Methoden

In dieser retrospektiven Kohortenstudie (Ethikvotum: IRB2025P000847) wurden 4.358 erwachsene Patientinnen und Patienten (≥ 18 Jahre) eingeschlossen, die zwischen Januar 2018 und Juli 2024 am Beth Israel Deaconess Medical Center (BIDMC), einem Universitätsklinikum in Boston (USA), unter Verwendung einer HLM operiert wurden. Das Sauerstoffangebot wurde anhand minutengenauer Perfusionsdaten während der HLM bestimmt, das DO_{2i} wurde als zeitgewichteter Mittelwert sowie als Fläche unterhalb des kritischen Schwellenwerts von 272 ml/min/m² berechnet. Primärer Endpunkt war die 30-Tage-Letalität. Sekundäre Endpunkte umfassten postoperative AKI und Schlaganfall innerhalb von 30 Tagen, postoperatives Delir nach 7 Tagen und die Dauer des Aufenthalts auf Intensivstation und im Krankenhaus. Assoziationen wurden mittels multipler Regressionsmodelle

analysiert, adjustierte Odds Ratios (OR_{adj}) und Inzidenzratenverhältnisse (IRR_{adj}) sind jeweils pro Abnahme des DO_{2i} um 10 ml/min/m² angegeben.

Ergebnisse

Innerhalb von 30 Tagen nach der Operation verstarben 75 (1,6 %) Patientinnen und Patienten. Eine Abnahme des zeitgewichteten DO_{2i} war signifikant mit einer erhöhten 30-Tage-Letalität assoziiert (OR_{adj} 1,16; 95%-KI 1,09–1,23 pro Abnahme um 10 ml/min/m²; p < 0,001; AD_{adj} +0,29 %; 95%-KI 0,21–0,37 %; Abb. 1A+B). Ein niedrigerer DO_{2i} war zudem mit einem erhöhten Risiko für Delir (OR_{adj} 1,03; 95%-KI 1,00–1,06; p = 0,034; AD_{adj} +0,23 %; 95%-KI 0,06–0,43 %; Abb. 1C), AKI (OR_{adj} 1,05; 95%-KI 1,03–1,07; p < 0,001; AD_{adj} +0,84 %; 95%-KI 0,57–1,12) sowie mit verlängerten Intensiv- (IRR_{adj} 1,02; 95%-KI 1,01–1,02; p < 0,001; AD_{adj} +0,068 Tage; 95%-KI 0,048–0,088) und Krankenhausaufenthalt (IRR_{adj} 1,01; 95%-KI 1,01–1,03; p < 0,001; AD_{adj} +0,105 Tage; 95%-KI 0,074–0,135) assoziiert. Keine Assoziation bestand zwischen verringer-

tem Sauerstoffangebot und postoperativem Schlaganfall (Abb. 1D).

Schlussfolgerung

Ein niedrigeres Sauerstoffangebot während der HLM war mit erhöhter Letalität und Morbidität assoziiert. Diese Ergebnisse unterstützen die Implementierung DO_{2i}-gesteuerter Perfusionsstrategien in der Herzchirurgie.

Literatur

1. Beckmann A, Meyer R, Eberhardt J, Gummert J, Falk V: German Heart Surgery Report 2023: The Annual Updated Registry of the German Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery. Thorac Cardiovasc Surg 2024;72(5):329–345
2. Ranucci M, Balduini A, Ditta A, Boncilli A, Brozzi S: A systematic review of biocompatible cardiopulmonary bypass circuits and clinical outcome. Ann Thorac Surg 2009;87(4):1311–1319
3. Smoor RM, van Dongen EPA, Verwijmeren L, et al: Critical oxygen delivery threshold during cardiopulmonary bypass in older cardiac surgery patients with increased frailty risk. Eur J Cardiothorac Surg 2022;61(3):685–692.

Target-Controlled Dialysis for Antibiotics (TCD-ABx) – a pilot study in critically ill patients

J. Rosenberger¹ · C. Dorn² · M. Gruber¹ ·
M. G. Kees¹ · B. M. Graf¹ · A. Dejaco¹

1 Abteilung für Anästhesiologie, Universitäts-
klinikum Regensburg

2 Lehrstuhl für Pharmazeutische und Medizi-
nische Chemie I, Universität Regensburg

Korrespondenz: johanna.rosenberger@ukr.de

Background

Achieving adequate antibiotic plasma concentrations in critically ill patients during renal replacement therapy (RRT) is essential but challenging. Altered volume of distribution, hypoalbuminemia, organ dysfunction, and RRT all influence pharmacokinetics [1,2]. While RRT is traditionally viewed as a route of drug elimination, its overarching purpose

is homeostasis. Target-Controlled Dialysis of Antibiotics (TCD-ABx) leverages this concept by adjusting antibiotic concentrations in the dialysate to achieve predefined plasma targets for time-dependent agents (beta-lactams and vancomycin). Our previous *in vitro* work demonstrated that stable plasma concentrations can be maintained when dialysate bags are spiked with antibiotic solutions [3]. Here, we report preliminary clinical data from a pilot study evaluating feasibility, safety, and early effectiveness of TCD-ABx in patients undergoing continuous RRT.

Methods

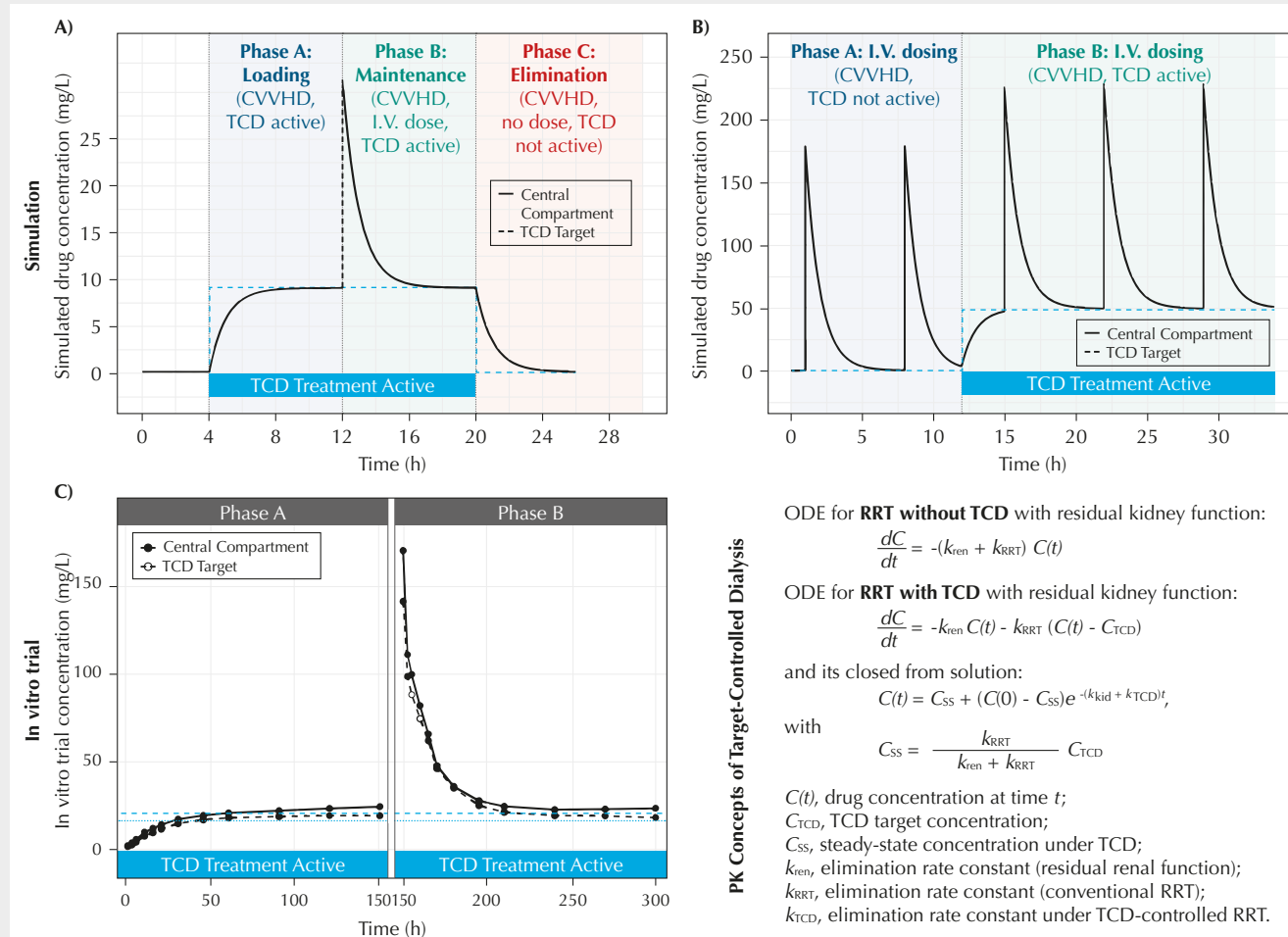
For simulation of TCD-ABx, a modified pharmacokinetic model is applied, described by $dC/dt = -k_{RRT}(C(t) - C_{TCD})$, with C_{TCD} as the targeted level [3]. Following ethical approval (EK Regensburg, 24-3677-101), ICU patients receiving continuous RRT (MultiFil-

tratePRO®, Fresenius Medical Care) and one of the candidate antibiotics (vancomycin, piperacillin, ceftazidime, flucloxacillin, meropenem) are enrolled after informed consent. Clinical decisions regarding RRT and antibiotic choice are made independently of the study. TCD-ABx is then initiated using the same antibiotic as prescribed intravenously. Target plasma concentrations are defined by established PK/PD thresholds (e.g. beta-lactams: 4–5 × MIC). Dialysate solution is spiked accordingly. Serial plasma and filtrate samples are stored at -80 °C and quantified by validated HPLC methods.

Results

The TCD-ABx principle is illustrated in Figures 1A–B using a simulated one-compartment model with dialysis as the sole elimination pathway. The conceptual validity of this approach has been confirmed by a recently

Figure 1

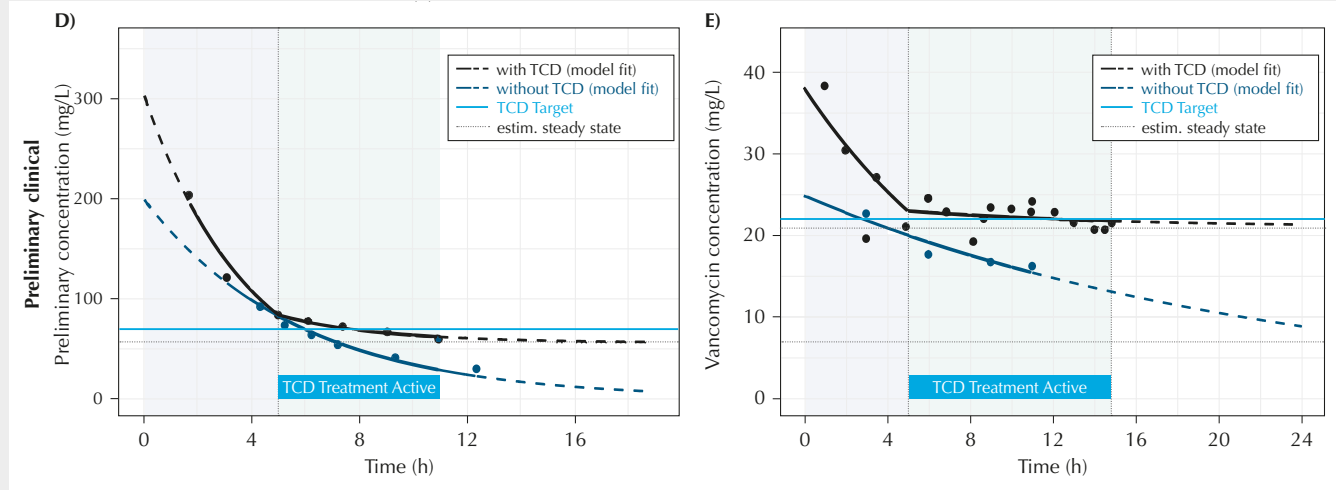


A: TCD-ABx model simulation for “loading” (Phase A) via TCD, clearance towards the target level C_{TCD} following a single iv. dose (Phase B), and clearance with conventional RRT without TCD (Phase C). B) Simulated multiple iv. bolus dosing scheme with and without TCD-ABx. C) In vitro study of Phases A and B demonstrating convergence towards C_{TCD} .

Fortsetzung auf der nächsten Seite

Fortsetzung von vorheriger Seite

Figure 1



D–E Preliminary clinical TCD-ABx data of piperacillin (D) and vancomycin (E). Typical plasma clearance profiles with RRT without TCD (blue) and with TCD (black) are shown. Model fitting allows residual kidney function superimposed on the RRT clearance, resulting in an estimated steady-state CSS shifted from CTCD.

published in vitro trial (Fig. 1C) [3]. Figures 1D and 1E present two clinical applications of TCD-ABx, comparing drug clearances with and without TCD. In both cases, TCD-ABx results in convergence towards a stable target concentration, supporting the feasibility of maintaining levels close to a predefined target.

Conclusions

This pilot trial represents the first clinical application of TCD-ABx. The procedure was technically straightforward, introduced no unexpected safety concerns, and was easily integrated into routine RRT workflows. While covariates such as residual renal function and extrarenal clearance need to be further in-

vestigated and might influence performance, the principle was previously demonstrated in vitro and now appears to also translate safely into clinical practice. Larger studies including additional antibiotics are needed to characterize precision, robustness, and limits of the method. Based on these initial results, the protocol will be refined and evaluated in expanded cohorts. Whereas TCD-ABx appears feasible, its potential to replace conventional dosing during RRT remains uncertain and requires more experience.

Literatur

1. Roberts JA, Ulldemolins M, Liu X, Baptista JP, Bilgrami I, Boidin C, et al: Meropenem and

piperacillin/tazobactam optimised dosing regimens for critically ill patients receiving renal replacement therapy. *Intensive Care Med* 2025;51(9):1628–1640

2. Hoff BM, Maker JH, Dager WE, Heintz BH: Antibiotic Dosing for Critically Ill Adult Patients Receiving Intermittent Hemodialysis, Prolonged Intermittent Renal Replacement Therapy, and Continuous Renal Replacement Therapy: An Update. *Ann Pharmacother* 2020;54(1):43–55
3. DeJaco A, Dorn C, Lier C, Fleischmann D, Kratzer A, Habler K, et al: Target-controlled dialysis for antibiotics (TCD-ABx). *Intensive Care Med Exp* 2024;12(1):108.

Latente HCMV-Infektion erzeugt zytokinbasierte Endotypen, welche die Leistungsfähigkeit prognostischer Sepsis-Modelle bestimmen können

S. Rusev¹ · F. Krause¹ · B. Dyck² · K. Kappler³ · M. Unterberg¹ · H. Nowak^{1,3} · T. Rahmel¹ · L. Bergmann¹ · L. Palmowski¹ · B. Westhus¹ · A. Wolf¹ · A. von Busch¹ · B. Sitek^{4,5} · P. Thon² · K. Rump² · D. Ziehe² · F. Wappler⁶ · C. Putensen⁷ · S. F. Ehrentraut² · A. Zarbock⁸ · D. Henzler⁹ · N. Babel¹⁰ · M. Eisenacher^{5,11,12} · K. Marcus⁵ · B. Ellger¹³ · B. Koos² · M. Adamzik¹ · A. Witowski^{1,2}

1 Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie, Ruhr-Universität Bochum, Knappschaft Kliniken Universitätsklinikum Bochum

2 Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie, Zentrum für perioperative Präzisionsmedizin, Ruhr-Universität Bochum, Knappschaft Kliniken Universitätsklinikum Bochum

3 Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie, Zentrum für Künstliche Intelligenz, Medizininformatik und Datenwissenschaften, Ruhr-Universität Bochum, Knappschaft Kliniken Universitätsklinikum Bochum

4 Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie, Zentrum für klinische Proteomik und Metabolomik, Ruhr-Universität Bochum, Knappschaft Kliniken Universitätsklinikum Bochum

5 Medizinische Fakultät, Medizinisches Proteom-Center, Ruhr-Universität Bochum

6 Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin, Klinikum Merheim, Universität Witten/Herdecke, Köln

7 Klinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin, Universitätsklinikum Bonn

8 Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie, Universitätsklinikum Münster

9 Klinik für Anästhesiologie, Chirurgische Intensivmedizin, Notfall- und Schmerzmedizin, Klinikum Herford, Ruhr-Universität Bochum, Herford

10 Centrum für Translationale Medizin mit Schwerpunkt Immunologie und Transplantation, Marien Hospital Herne, Universitätsklinikum der Ruhr-Universität Bochum, Herne

11 Medizinische Fakultät, CUBiMed.RUB, Core Unit Bioinformatik, Ruhr-Universität Bochum

12 Zentrum für Proteomdiagnostik, Medizinische Proteomanalyse (PRODI), Ruhr-Universität Bochum

13 Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie, Klinikum Westfalen, Dortmund

Korrespondenz:

andrea.witowski@knappschaft-kliniken.de

Fragestellung

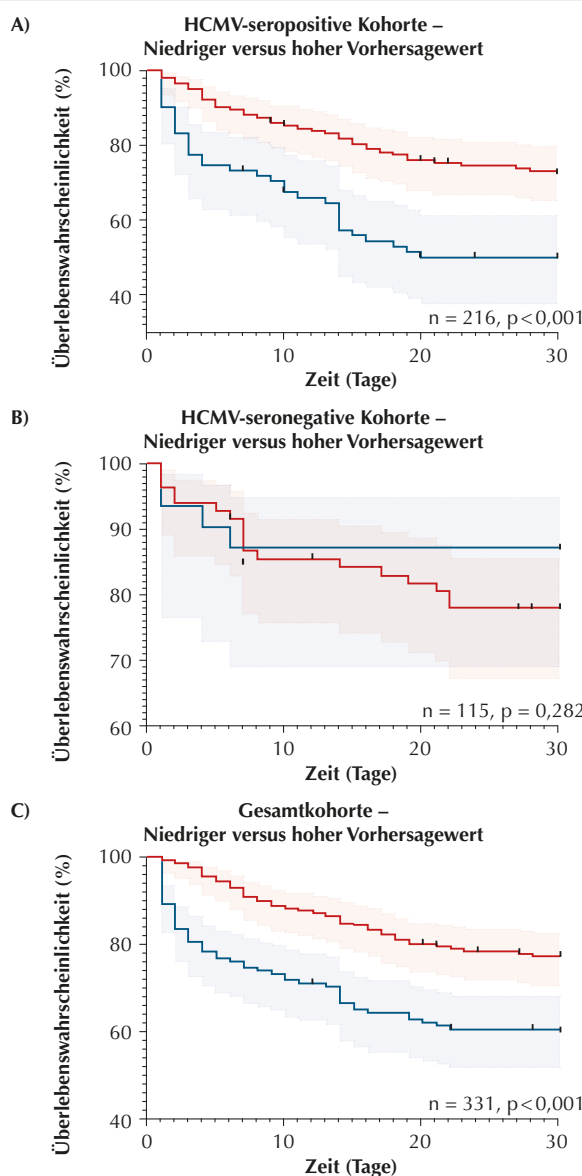
Die Sepsis ist ein nicht-lineares, multifaktorielles und hochkomplexes immunologisches Syndrom, welches durch eine schwere Immun dysregulation und ausgeprägte Heterogenität des Verlaufs gekennzeichnet ist. Die Komplexität und die dadurch bedingte He-

terogenität erschweren die Entwicklung verlässlicher, biomarkerbasierter Risikomodelle [1]. Obwohl Prognosemodelle häufig auf zytokinbasierten Profilen septischer Verläufe beruhen, könnten latente Infektionen – wie das humane Cytomegalovirus (HCMV) – zur interindividuellen Variabilität der Zytokinexpression beitragen. Jüngste Befunde deuten darauf hin, dass HCMV-induzierte Immunreprogrammierung die Assoziation zwischen Zytokinkonzentrationen und Überleben ver-

ändert und damit Serostatus-abhängige immunologische Endotypen prägt [2].

Vor diesem Hintergrund untersuchten wir in einer multizentrischen Sepsiskohorte die Hypothese, dass die Berücksichtigung des HCMV-IgG-Status die prädiktive Aussagekraft zytokinbasierter Mortalitätsmodelle verbessert.

Abbildung 1



→ Niedriger Wert für die Vorhersage aus den äußeren Datenaufteilungen
→ Hoher Wert für die Vorhersage aus den äußeren Datenaufteilungen

Kaplan-Meier-Überlebensanalyse der HCMV-seropositiven (A) und HCMV-seronegativen (B) Patienten sowie der Gesamtkohorte (C) basierend auf modellbasierten Überlebensscores. Die Kaplan-Meier-Kurven zeigen die 30-Tage-Überlebenswahrscheinlichkeiten dieser Gruppen, stratifiziert in eine Niedrigrisiko-Gruppe (rot) und eine Hochrisikogruppe (blau) gemäß dem auf 13 Zytokinen trainierten logistischen Regressionsmodell. Die Überlebenswahrscheinlichkeiten stammen aus Out-of-Fold-Vorhersagen (äußere Datenaufteilung), die im Rahmen einer fünffachen Kreuzvalidierung erzeugt wurden. Die schattierten Bereiche stellen 95%-Konfidenzintervalle dar. Bei den HCMV-seropositiven Patienten (A) sowie denjenigen der Gesamtkohorte (C) zeigte sich ein signifikanter Überlebensunterschied zwischen den risikostratifizierten Gruppen ($p < 0,001$ jeweils für (A) und (C)). Zwischen den Gruppen der HCMV-seronegativen Patienten zeigte sich kein signifikanter Überlebensunterschied ($p = 0,282$ für (B)).

Methodik

Diese Post-hoc-Analyse basiert auf Daten von 331 Patienten mit Sepsis der multizentrischen Kohorte SepsisDataNet.NRW, die innerhalb von 36 Stunden nach Sepsisdiagnose gemäß der Sepsis-3-Kriterien eingeschlossen wurden. Für alle Teilnehmenden lag ein positives Ethikvotum vor (18-6606-BR, DRKS00018871). Am Aufnahmetag wurden 13 Serumzytokine mittels Multiplex-Immunoassay (LEGENDplex-Panel) quantifiziert; der HCMV-IgG-Status wurde durch einen standardisierten Enzymimmunoassay (ERION-ELISA) bestimmt. Zur Identifikation überlebensrelevanter Muster wurden alle Zytokine in jedem Trainingsfold z-standardisiert und in einer verschachtelten logistischen Regression mit Exhaustive Feature Selection (1–5 Zytokine) analysiert. Die verschachtelte Kreuzvalidierung umfasste fünf äußere und fünf innere Folds. In jedem äußeren Split bestimmte die innere Kreuzvalidierung das optimale Panel, das anschließend modelliert und auf den Testfold angewandt wurde, sodass Out-of-Fold(OOF)-Vorhersagen für alle Patienten entstanden. Ein globaler Schwellenwert wurde aus den OOF-Wahrscheinlichkeiten mittels maximalen Youden-Index bestimmt. Die Diskriminationsfähigkeit wurde anhand der OOF-AUC bewertet; 95%-Konfidenzintervalle basierten auf 2.000 Bootstraps. Auf Basis der unabhängigen Vorhersagen wurden Risikogruppen definiert und mittels Kaplan-Meier-Analyse verglichen. Regressionskoeffizienten wurden in Odds Ratios überführt. Gruppenunterschiede der Zytokine wurden mit Mann-Whitney-U-Tests analysiert und mittels Benjamini-Hochberg korrigiert. Alle Analysen erfolgten in Python 3.12.

Ergebnisse

In der Gesamtkohorte von 331 Patienten wurde ein Panel aus vier Zytokinen (IL-6, IL-10, TNF- α , IL-12p70) identifiziert, welches das 30-Tage-Überleben auf Basis der OOFs diskriminierte (AUC 0,660 [95%-KI 0,594–0,721]), (Abb. 1, C). IL-10 und IL-6 waren am stärksten mit einem erhöhten Sterberisiko assoziiert (OR_IL10: 2,49 [95%-KI 2,36–3,29]; $p < 0,001$), während IL-12p70 einen protektiven Effekt zeigte (OR 0,46 [95%-KI 0,39–0,82]; $p < 0,001$). Die Kaplan-Meier-Analyse zeigte eine Trennung zwischen einer Hochrisikogruppe mit erhöhter Mortalität und einer Niedrigrisikogruppe mit günstigerem Verlauf ($p < 0,001$). Bei HCMV-seropositiven ($n = 216$) Patienten zeigte sogar ein Panel aus zwei Zytokinen (IL-10 und IL-23) eine prognostische Aussagekraft (AUC 0,689 [95%-KI 0,608–0,766]), wobei IL-10 wieder den stärksten Einfluss auf die Mortalität zeigte (OR_IL10: 4,33 [95%-KI 1,67–7,95], $p < 0,001$), (Abb. 1, A). Die Anwendung derselben Methodik auf die HCMV-seronegativen ($n = 113$) Patienten

identifizierte kein robustes Modell (AUC: 0,466 [95%-KI 0,326–0,608]; $p = 0,282$), (Abb. 1, B).

Schlussfolgerung

Die Ergebnisse zeigen, dass latente HCMV-Infektionen die Zytokinantwort bei Sepsis wesentlich beeinflussen können. Ein prognostisches Muster war ausschließlich bei HCMV-Seropositiven nachweisbar, während in der seronegativen Gruppe keine stabilen Signaturen identifiziert wurden. Dies spricht dafür, dass HCMV immunologische Endotypen mitprägen und die Grundlage für Serostatus-abhängige Prognosemodelle schaffen könnte.

Mechanismen des beeinträchtigten Proteinimports des mitochondrialen Transkriptionsfaktors A (TFAM) in der Sepsis: Hinweise einer Dysfunktion der ATP-abhängigen Matrixproteine

B. Westhus¹ · P. Thon² · M. Bayer³ · K. Schork^{4,5} · A. M. Kobas⁶ · V. Bader⁷ · D. Ziehe² · B. Dyck² · K. Rump² · A. Witowski¹ · M. Adamzik¹ · B. Koos² · T. Rahmel¹

- 1 Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie, Ruhr-Universität Bochum, Knappschaft Kliniken Universitätsklinikum Bochum
- 2 Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie, Zentrum für Präzisionsmedizin, Ruhr-Universität Bochum, Knappschaft Kliniken Universitätsklinikum Bochum
- 3 Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie, Zentrum für klinische Proteomik und Metabolomik, Ruhr-Universität Bochum, Knappschaft Kliniken Universitätsklinikum Bochum
- 4 Medizinische Fakultät, Medizinisches Proteom-Center, Ruhr-Universität Bochum
- 5 Core Unit for Bioinformatics (CUBiMed.RUB), Ruhr-Universität Bochum, Bochum
- 6 Medizinische Fakultät, Institut für Biochemie und Pathobiochemie, Zellbiochemie, Ruhr-Universität Bochum
- 7 Medizinische Fakultät, Institut für Biochemie und Pathobiochemie, Molekulare Zellbiologie, Ruhr-Universität Bochum

Korrespondenz:

Britta.Westhus@Knappschaft-Kliniken.de

Fragestellung

Die Sepsis-assoziierte Organdysfunktion ist durch die mitochondriale Dysfunktion gekennzeichnet. Die Wiederherstellung der mitochondrialen Funktion erfolgt über spezifische Reparaturprozesse, für deren Initiation der nukleär kodierte mitochondriale Transkriptionsfaktor A (TFAM) unverzichtbar ist [1]. Unsere Vorarbeiten deuten auf eine Fehlregulation des mitochondrialen TFAM-Proteinimports hin, die eine effiziente mito-

chondriale Biogenese beeinträchtigen könnte [2,3]. Ziel der vorliegenden Studie war es, den mitochondrialen Proteinimport am Beispiel von TFAM zu untersuchen und mögliche Ursachen der Proteinimportstörung zu identifizieren.

Methodik

Die humane Zelllinie A549 wurde mit Lipopolysacchariden (LPS) und 1-Methyl-4-phenylpyridinium (MPP⁺) behandelt, um eine mitochondriale Dysfunktion im In-vitro-Sepsis-Modell zu induzieren. Unbehandelte Zellen dienten als Kontrolle. Der mitochondriale Proteinimport wurde über einen Import-Assay mit ³⁵S-Methionin-markierten Proteinen (TFAM und Su9-DHFR) quantifiziert. Die mitochondriale Biogenese wurde mittels TFAM/TFB2M-Proximity-Ligation-Assay (PLA) erfasst. Zur Beurteilung des energieabhängigen Imports wurden das Membranpotenzial ($\Delta\psi$ m) durchflusszytometrisch sowie die mitochondriale ATP-Produktionsrate mittels Seahorse bestimmt. Anschließend erfolgte die Quantifizierung zentraler mitochondrialer Transportproteine (z. B. TOM20/40, TIM23) mittels Western Blot und die Interaktion von TFAM mit dem Transportprotein 75 kDa Glucose-regulated protein (GRP75) mittels PLA. Das mitochondriale Proteom wurde mithilfe der Massenspektrometrie analysiert. Die statistische Auswertung erfolgte in GraphPad Prism unter Verwendung normalitätsabhängiger Tests und einer Z-Score-Standardisierung. Mikroskopiebilder wurden mit ImageJ und CellProfiler ausgewertet.

Ergebnisse

In den behandelten Zellen zeigte sich ein reduzierter Import von prozessiertem TFAM (-1,30; 95%-KI: -1,62 bis -0,32 vs. Kontrolle 1,25; 95%-KI: 0,32 bis 1,70; $p < 0,001$) und Su9-DHFR (-0,89; 95%-KI: -1,25 bis 0,97 vs. Kontrolle 1,46; 95%-KI: 0,20 bis 1,72; $p < 0,001$; Abb. 1A), begleitet von einer verminderten TFAM-TFB2M-Interaktion (-0,42 $\pm$ 0,09 vs. Kontrolle 0,26 $\pm$ 0,08; $p < 0,001$; Abb. 1B). Das mitochondriale Membranpotenzial blieb unverändert ($p = 0,320$; Abb. 1C). Hingegen war die ATP-Produktionsrate signifikant reduziert (2,44 pmol O₂/min/1.000 Zellen; 95%-KI: 2,01–4,44 vs. Kontrolle 6,17 pmol O₂/min/1.000 Zellen; 95%-KI: 4,16–7,88; $p < 0,001$; Abb. 1D). Die Proteinmengen zentraler mitochondrialer Transportproteine blieben unverändert. Dennoch zeigte sich eine gesteigerte TFAM-GRP75-Interaktion in den behandelten Zellen (0,42 $\pm$ 0,32 vs. Kontrolle -0,32 $\pm$ 0,13; $p = 0,001$; Abb. 1E). Massenspektrometrisch wurde zudem eine verminderte Abundanz matrixlokalisierter Metalloproteasen detektiert, darunter MPP⁺ ($p = 0,002$), XPP3 ($p = 0,001$) und MIPEP ($p = 0,025$; Abb. 1F).

Schlussfolgerung

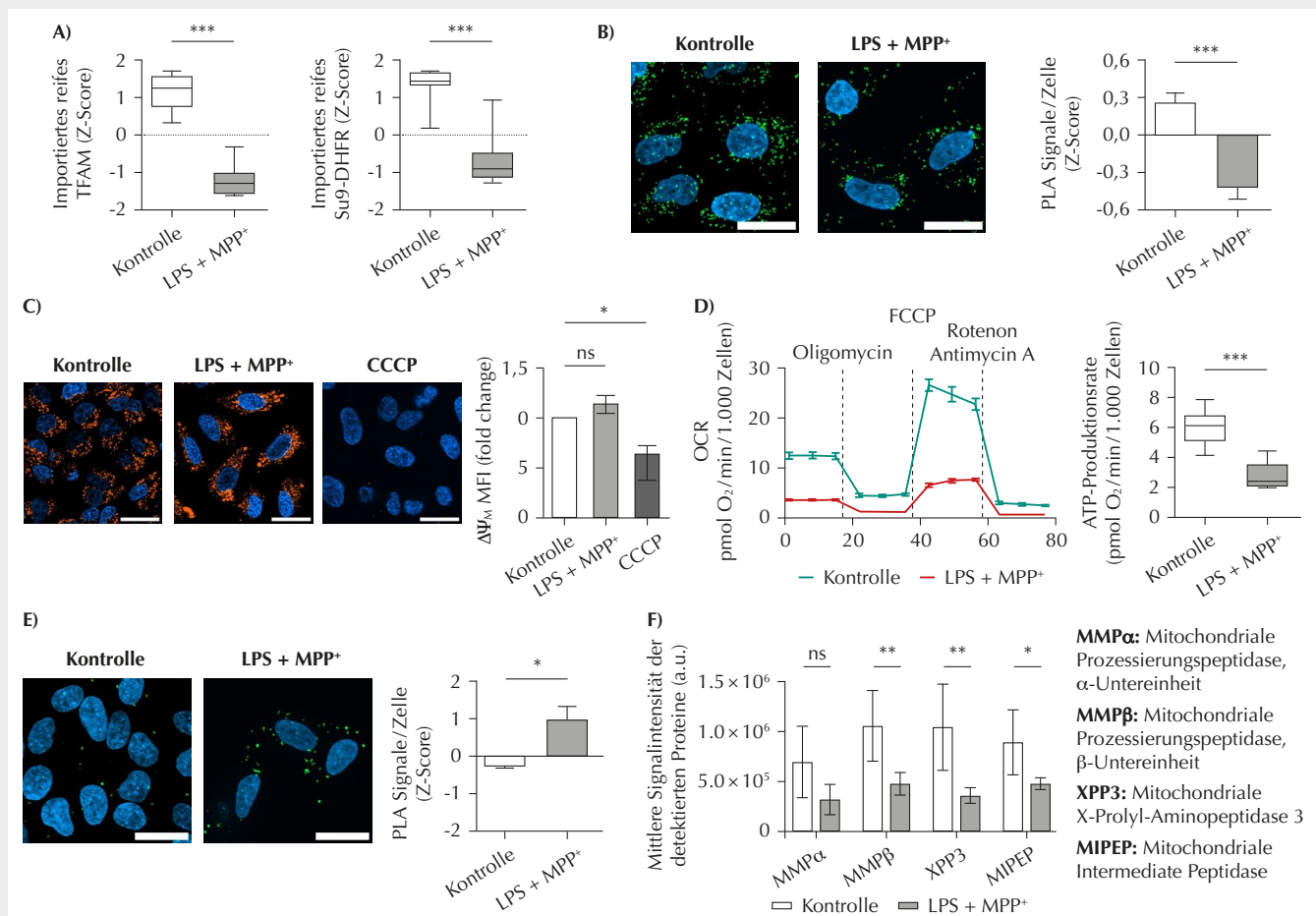
Unsere Daten zeigen, dass trotz erhöhter TFAM–GRP75-Interaktion weniger prozessiertes TFAM die mitochondriale Matrix erreicht, was sich in einer reduzierten Biogeneseaktivität durch die verminderte TFAM–TFB2M-Interaktion widerspiegelt. Wir postulieren, dass eine verstärkte ATP-unabhängige TFAM-Bindung an GRP75 zwar nachweisbar ist, die ATP-abhängige Motorfunktion von

GRP75 jedoch eingeschränkt sein könnte und dadurch ein funktioneller „Importstau“ entsteht. Zusätzlich könnte eine beeinträchtigte Proteinprozessierung infolge reduzierter Metalloproteasen zur beobachteten Importstörung sowie mitochondrialer Dysfunktion beitragen. Eine weiterführende detaillierte Analyse mitochondrialer Matrixproteine erscheint daher essenziell, um therapeutische Ansatzpunkte zu identifizieren.

Literatur

1. Dai XG, Li T, Huang WB, Zeng ZH, Li Q, Yang Y, et al: Upregulation of Mitochondrial Transcription Factor A Promotes the Repair of Renal Tubular Epithelial Cells in Sepsis by Inhibiting Reactive Oxygen Species-Mediated Toll-Like Receptor 4/p38MAPK Signaling. *Pathobiology* 2019;86(5-6):263–73
2. Thon P, Trübner E, Zimmer F, Palmowski L, Ehrentraut SF, Putensen C, et al: Protein

Abbildung 1



TFAM: mitochondrialer Transkriptionsfaktor A; **SU9-DHFR:** mitochondriale Targeting-Sequenz der Untereinheit 9 fusioniert mit Dihydrofolatreduktase; **LPS:** Lipopolysaccharide; **MPP⁺:** 1-Methyl-4-phenylpyridinium; **TFB2M:** mitochondrialer Transkriptionsfaktor 2B; **GRP75:** 75 kDa Glukosereguliertes Protein; **PLA:** Proximity Ligation Assay; **ΔΨ_m:** mitochondriales Membranpotenzial; **CCCP:** Carbonylcyanid-m-Chlorphenylhydrazon; **OCR:** Sauerstoffverbrauchsrate; **MFI:** mittlere Fluoreszenzintensität.

Interaction Assessing Mitochondrial Biogenesis as a Next Generation Biomarker in Sepsis. CHEST Critical Care 2024;2(2):100065

3. Rahmel T, Marko B, Nowak H, Bergmann L, Thon P, Rump K, et al: Mitochondrial dysfunction in sepsis is associated with diminished intramitochondrial TFAM despite its increased cellular expression. Sci Rep 2020;10(1):21029.

Immunologische Signaturen durch Organtransplantation: eine multiparametrische Analyse der Sepsisimmunantwort

A. Witowski^{1,2} · T. Bracht^{1,3,4} · B. Dyck² · L. Kröger² · K. Rump² · H. Gülmez² · N. Lipp² · H. Nowak^{1,5} · M. Unterberg¹ · T. Rahmel¹ · B. Westhus¹ · C. Putensen⁵ · A. Zarbock⁶ · F. Wappler⁷ · D. Henzler⁸ · B. Sitek^{1,2,3} · A. Schnitzbauer⁹ · N. Babel¹⁰ · M. Adamzik¹ · B. Koos^{1,2}

- 1 Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie, Ruhr-Universität Bochum, Knappschaft Kliniken Universitätsklinikum Bochum
- 2 Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie, Zentrum für Präzisionsmedizin Bochum, Knappschaft Kliniken Universitätsklinikum Bochum, Ruhr-Universität Bochum
- 3 Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie, Zentrum für Proteomik und Metabolomik, Knappschaft Kliniken Universitätsklinikum Bochum, Ruhr-Universität Bochum
- 4 Medizinische Fakultät, Medizinisches Proteom-Center, Ruhr Universität Bochum
- 5 Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie, Zentrum für Künstliche Intelligenz, Medizinische Informatik und Datenwissenschaften, Knappschaft Kliniken Universitätsklinikum Bochum, Ruhr-Universität Bochum
- 6 Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin, Universitätsklinikum Bonn
- 7 Klinik für Anästhesiologie, operative Intensivmedizin und Schmerztherapie, Universitätsklinikum Münster, Münster, Deutschland
- 8 Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin, Klinikum der Universität Witten/Herdecke – Köln
- 9 Klinik für Anästhesiologie, operative Intensiv-, Rettungsmedizin und Schmerztherapie, Universitätsklinikum Klinikum Herford
- 10 Klinik für Chirurgie, Bochum, Knappschaft Kliniken Universitätsklinikum Bochum, Ruhr-Universität Bochum
- 11 Centrum für Translationale Medizin, Medizinische Klinik I, Marien Hospital Herne, Universitätsklinikum der Ruhr-Universität Bochum, Herne

Korrespondenz:

Andrea.witowski@knappschaft-kliniken.de

Hintergrund

Trotz intensiver Forschung ist die Sepsis mit einer hohen Mortalität assoziiert. Immunmodulatorische Therapien, die kausal an der

Immundysregulation ansetzen, fehlen [1]. Studien zeigen, dass Sepsispatienten mit einer soliden Organtransplantation ein geringeres Mortalitätsrisiko aufweisen [2,3]. Die zugrundeliegenden Mechanismen sind unklar. Daher wurde die Hypothese geprüft, dass sich die Sepsisimmunantwort, objektiviert durch Zytokinkonzentrationen, Plasmaproteomics und Proteinaktivitäten, zwischen Patienten mit und ohne Organtransplantation unterscheidet.

Methodik

Im Rahmen des multizentrischen SepsisData-Net.NRW (Ethik: 22-7477) wurden zwischen 2018 und 2022 538 Sepsispatienten eingeschlossen. Innerhalb von 36 h nach Diagnose erfolgte die Blutentnahme und Isolation peripherer mononukleärer Zellen (PBMCs) mittels Ficoll-Dichtegradientenzentrifugation. In 328 Patienten wurden Plasma-Proteomanalysen per Massenspektrometrie durchgeführt. Bei 162 Patienten wurden Proximity Ligation Assays (PLA) durchgeführt, um zentrale Proteinnetzwerke zu quantifizieren: HIF-1 α /HIF-1 β - und TFAM/TFB2M-Interaktion, GLUT1-Expression, p52/p50- und p65/p50-NF- κ B-Aktivität, mTORC1-, ERK- und TLR4-Aktivität. Zytokinmessungen erfolgten per LegendPlex-Assay in 278 Proben an Sepsis-Tag 1 und 4. Die statistische Auswertung erfolgte mit R. Ein p-Wert <0,05 galt als signifikant. Neben deskriptiver Statistik wurden ROC-, Kaplan-Meier-Analysen und multivariate Cox-Regressionen angewandt.

Ergebnisse

Von 538 Patienten hatten 50 (9,2 %) eine solide Organtransplantation. Die Sepsis trat im Median 6,9 (0,92–10,66) Jahre nach Transplantation auf. Eine Transplantation war mit einem erhöhten Überleben assoziiert (80,4 % vs. 66 %; p = 0,01) (Abb. 1A). Beide Gruppen unterschieden sich in mehreren klinischen Basischarakteristika (Tab. 1). Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede im medianen SOFA-Score (6 (5–12) vs. 9 (5–11); p = 0,1). Die Organtransplantation zeigte sich in der multivariaten Cox-Regression als unabhängiger protektiver Faktor adjustiert zu SOFA-Score und Alter (HR: 0,49; 95%-KI 0,25–0,95; p = 0,03).

Die medianen IL-6-Konzentrationen waren am 1. und 4. Tag nach Sepsis signifikant niedriger bei transplantierten Patienten (Tag 1: 87,4 [33,78–255,42] vs. 234,55 [74,83–576,11] pg/mL, p = 0,013; Tag 4: 27,50 [15,83–63,56] vs. 67,8 [26,8–171,79] pg/mL, p = 0,005). Die mediane TNF- α -Konzentration war initial vergleichbar, im Verlauf zeigten sich niedrigere Werte bei Transplantierten (4,6 [0–7,2] pg/ml vs. 6,6 [0,76–9,26] pg/ml; p = 0,054). Der IL-18-Spiegel lag an Tag 4 signifikant hö-

her (650,95 [336,48–1.659,433] vs. 332,61 [153,68–688,7] pg/mL, p = 0,03).

In der Plasmaproteomanalyse wiesen mehrere Proteine am 1. Tag nach Sepsis signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen auf, unter anderem Retinol-bindendes Protein 4, Transthyretin, Komplement-Faktor D und Cystatin-C (Abb. 1B).

In den PLA-Analysen zeigten transplantierte Patienten eine signifikant erhöhte mediane GLUT1-Expression (9,74 [4,18–21,17] vs. 3,90 [1,42–7,61] PLA-Signale/Zelle; p = 0,0001) bei gleichzeitig erhöhter TFAM/TFB2M-Interaktion (4,7 [2,44–8,85] vs. 3,22 [1,56–5,42] PLA-Signale/Zelle; p = 0,03). Die mediane ERK-Aktivität zeigte sich nicht signifikant erhöht (2,7 (1,14–3,5) vs. 1,5 (0,65–2,4) PLA-Signale/Zelle; p = 0,0654) (Abb. 1C).

Schlussfolgerung

Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass der Transplantationsstatus mit einer modifizierten Immunantwort und einer verbesserten Sepsisprognose assoziiert ist. Ein besseres Verständnis dieser Mechanismen könnte neue immunmodulatorische Therapieansätze eröffnen und helfen, Patienten mit besonderem Nutzenpotenzial zu identifizieren. Weitere Analysen sind erforderlich, um die Ergebnisse zu validieren und den Einfluss der immunsuppressiven Therapien differenzierter zu untersuchen.

Literatur

1. Seymour CW, Kennedy JN, Wang S, Chang CCH, Elliott CF, Xu Z, et al: Derivation, Validation, and Potential Treatment Implications of Novel Clinical Phenotypes for Sepsis. JAMA 2019;321(20):2003–2017
2. Ackerman KS, Hoffman KL, Díaz I, Simmons W, Ballman KV, Kodyanplakal RP, et al: Effect of Sepsis on Death as Modified by Solid Organ Transplantation. Open Forum Infectious Diseases 2023;10(4):ofad148
3. Kalil AC, Syed A, Rupp ME, Chambers H, Vargas L, Maskin A, et al: Is Bacteremic Sepsis Associated with Higher Mortality in Transplant Recipients Than in Nontransplant Patients? A Matched Case-Control Propensity-Adjusted Study. Clinical Infectious Diseases 2015;60(2):216–222.

Tabelle 1

Basischarakteristika der Sepsis-Kohorte, n = 530, Immunsuppressive Vorthherapie in 38 Patienten vollständig, Daten präsentiert als: n (%); Mittelwert ($\pm$ SD); Median (IQR (25., 75. Perzentile). Die p-Werte wurden für kontinuierliche Variablen mit dem zweiseitigen Mann-Whitney-U-Test berechnet. Die Analyse binärer Variablen erfolgte mittels Chi²-Test bzw. Fisher-Exakt-Test.

	Patienten ohne Transplantation		Patienten mit Transplantation		p-Werte	
Basischarakteristika						
Alter, Jahre (IQR)	66 (55–77)		61 (54–70)		0,036	
Weibliches Geschlecht, n (%)	163 (33,8)		23 (46,9)		0,094	
SOFA Score (IQR)	9 (6–11) 6		(5–11)		0,1	
SAPS-II Score (IQR)	39 (29–47,2) 3		4 (27–43)		0,082	
ITS-Aufenthaltsdauer, Tage (IQR)	7,3 (2,6–16,8)		4,2 (2,8–10,2)		0,105	
30-Tage Mortalität, n (%)	166 (34)		8 (16)		0,015	
Vorerkrankungen, n (%)						
Arterielle Hypertonie	306 (62)		44 (88)		0,001	
Chronische Niereninsuffizienz	79 (13,3)		41 (82)		<0,001	
COPD	65 (13,3)		3 (6)		0,208	
Andere Lungenerkrankungen	80 (16,4)		4 (8)		0,176	
Diabetes mellitus	128 (26,2)		34 (64)		<0,001	
Adipositas	142 (29,1)		14 (28)		1,000	
Kardiovaskuläre Vorerkrankung	184 (37,7)		31 (62)		0,001	
Maligne Vorerkrankung	110 (22,5)		4 (8,0)		0,098	
Z.n. Transplantation	0 (0)		50 (100)			
Alkohol-Abusus	40 (8,2)		2 (4)		0,411	
Nikotinabusus	90 (18,4)		4 (8)		0,098	
Dialyse-pflichtig	7 (1,4)		16 (32)		<0,001	
Infektfokus, n (%)						
ZNS	12 (2,6)		0 (0)		0,616	
Untere Atemwege	179 (38,2)		17 (34,7)		0,739	
Haut- und Weichteilinfektion	13 (2,8)		1 (2)		1	
Harnwegsinfektion	21 (4,5)		7 (14,3)		0,011	
Kardiovaskuläre Infektion	16 (3,4)		2 (4)		0,684	
Intraabdominal	96 (20,5)		12 (24,5)		0,641	
Muskuloskelettal	12 (2,6)		0 (0)		0,616	
COVID-19	32 (6,8)		1 (2)		0,350	
Andere	87 (18,6)		9 (18,4)		1	
Laborwerte Tag 1 (IQR)						
C-reaktives Protein, mg/dl	16,5 (9,5–27,1)		14,1 (9,3–21,7)		0,172	
Procalcitonin, ng/dl	2,7 (0,5–12,9)		2,5 (0,4–11)		0,934	
Laktat, mmol/L	1,5 (1–2,4)		0,9 (0,7–1,7)		0,005	
Leukozyten, x³/µL	13,6 (9,5–19,3)		112,5 (6,6–16,6)		0,217	
pH	7,4 (7,3–7,4)		7,4 (7,4–7,4)		0,669	
signifikante Zytokine pg/ml (IQR)	Tag 1	Tag 4	Tag 1	Tag 4	Tag 1	Tag 4
Interleukin-6	234,55 (74,83–576,11)	67,8 (26,8–171,79)	87,4 (33,78–255,42)	27,5 (15,8–63,56)	0,013	0,005
TNF-α	6,6 (0–11,18)	6,6 (0,76-9,26)	6,7 (0–11,25)	4,6 (0–7,2)	0,74	0,054
Interleukin-18	271,8 (138,0–688,7)	332,61 (153,68–666,24)	530,9 (171,5–676,84)	650,95 (336,48–1659,43)	0,07	0,03

Fortsetzung auf der nächsten Seite

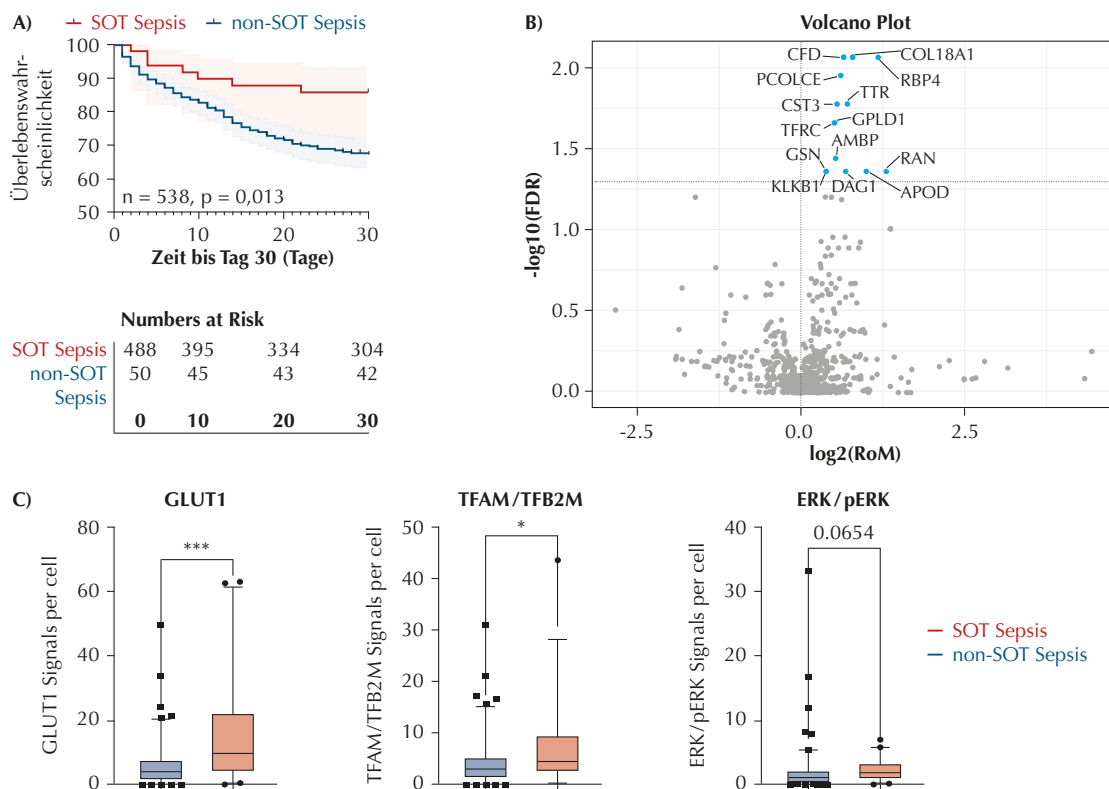
Fortsetzung von vorheriger Seite

Tabelle 1

Basiskarakteristika der Sepsis-Kohorte, n = 530, Immunsuppressive Vortherapie in 38 Patienten vollständig, Daten präsentiert als: n (%); Mittelwert ($\pm$ SD); Median (IQR (25., 75. Perzentile). Die p-Werte wurden für kontinuierliche Variablen mit dem zweiseitigen Mann-Whitney-U-Test berechnet. Die Analyse binärer Variablen erfolgte mittels Chi²-Test bzw. Fisher-Exakt-Test.

	Patienten ohne Transplantation	Patienten mit Transplantation	p-Werte
Immunsuppressive Vortherapie der Transplantationspatienten			
Dexamethason, n (%)		37 (97,4)	
Tacrolimus gesamt, n (%)		26 (70,3)	
MMF-Cellcept, n (%)		21 (55,3)	
Myfortic, n (%)		7 (18,9)	
Azathioprin, n (%)		1 (2,7)	
Ciclosporin A, n (%)		8 (21,6)	
Everolimus, n (%)		1 (2,7)	
Rapamycin, n (%)		1 (2,7)	
Belatacept, n (%)		2 (5,4)	

ITS: Intensivstation; SOFA: Sequential Organ Failure Assessment Score; ZNS: Zentrales Nervensystem.

Abbildung 1

A) Kaplan-Meier-Überlebenskurve der Sepsispatienten nach Transplantationsstatus. B) Volcano Plot der differentiell exprimierten Proteine. Proteine mit FDR < 0,05 sind farblich hervorgehoben und beschriftet. Die x-Achse zeigt den log₂(Ratio-of-Means), die y-Achse den -log₁₀(FDR). C) Boxplots der GLUT1-Expression (links), TFAM/TFB2M-Interaktion (Mitte) und phospho-ERK (rechts) PLA-Mittelwerte nach Transplantationsstatus.

CFD: Complement factor D; CST3: Cystatin-C; RBP4: Retinol-binding protein 4; AMBP: Protein AMBP; TTR: Transthyretin; TFRC: Transferrin receptor protein 1; KLKB1: Plasma kallikrein; APOD: Apolipoprotein D; GSN: Gelsolin; COL18A1: Collagen alpha-1(XVIII) chain; RAN: GTPbinding nuclear protein Ran; GPLD1: Phosphatidylinositol-glycan-specific phospholipase D; DAG1: Dystroglycan 1; PCOLCE: Procollagen Cendopeptidase enhancer 1.