

**Diplomarbeit**

**Die Rolle von Lipoproteinen und deren Subklassen in  
der Intensivmedizin**

eingereicht von

**Meral Saraci**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor der gesamten Heilkunde**

**(Dr. med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt an der

**Klinischen Abteilung für Anästhesiologie und Intensivmedizin**

unter der Anleitung von

Univ. FA Priv.-Doz. Dr.med.univ. Dr.scient.med. Martin Rief

Univ. OA Priv.-Doz. Dr.med.univ. Dr.scient.med. DESA Paul Zajic

Graz, 05.09.2025

## Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Des Weiteren erkläre ich hiermit, dass, sofern bei der Erstellung dieser Arbeit Künstliche Intelligenz (KI) Werkzeuge zur Generierung und/oder Korrektur bestimmter Textpassagen verwendet wurden, dieser Einsatz unter Einhaltung ethischer Grundsätze, akademischer Integrität und den Vorgaben meiner Universität erfolgte, sowie in Folge dies transparent gemacht und in angemessener Weise gekennzeichnet wurde.

Graz, 05.09.2025

Meral Saraci eh

## Danksagungen

Zuerst möchte ich mich bei meinen Diplomarbeitbetreuern Priv.-Doz. Dr. med. univ. Dr. scient. med. Paul Zajic DESA sowie Priv.-Doz. Dr. med. univ. Dr. scient. med. Martin Rief bedanken, die mich beim Verfassen dieser Arbeit geduldig unterstützt und mir immer mit Rat und Hilfe zur Seite gestanden haben.

Ein besonderer Dank gilt meiner Familie, insbesondere meiner Mutter Majlinda und Schwester Aurora, die mich immer bei meinem akademischen Werdegang unterstützt haben, und meinem Vater Hajrullah, der mich für die Medizin begeistert hat, bis zum Ende seines Lebens an meiner Seite war und ein Vorbild für mich ist.

Bedanken möchte ich mich darüber hinaus bei allen weiteren Mitgliedern meiner Familie, den vielen Freund\*innen, Kommiliton\*innen, Tutor\*innen und Professor\*innen, deren umfassende persönliche Aufzählung den Rahmen dieses Abschnitts sprengen würde und die mir immer unterstützend zur Seite gestanden haben. All ihnen gilt mein aufrichtiger Dank!

# Zusammenfassung

## Einführung:

Lipoproteine, insbesondere spezifische Subklassen, spielen eine zentrale Rolle im Lipidstoffwechsel und beeinflussen zahlreiche physiologische Prozesse, die für die Aufrechterhaltung der Homöostase entscheidend sind. In den letzten Jahren weisen mehrere Studien auf eine Assoziation von verschiedenen Lipoprotein-Subklassen mit der Immunregulation und einigen pathophysiologischen Prozessen hin. Weitere Studien bezogen sich auf die Rolle der Lipoprotein-Subklassen als Prognosemarker, deren Einfluss auf den Krankheitsverlauf bei Intensivpatient\*innen und deren möglichen Einfluss auf die Therapie und das Management. Das Ziel dieser Diplomarbeit ist es, aktuelle Erkenntnisse über die Rolle von Lipoproteinen in der Intensivmedizin, insbesondere bei Patient\*innen mit Sepsis, zusammenzufassen sowie Lücken im aktuellen Forschungsstand zu identifizieren und die wichtigsten Implikationen für den klinischen Alltag zu erfassen.

Methode: Diese Arbeit basiert auf den Methoden eines Scoping Reviews. Es wurde eine systematische Suche in den Datenbanken PubMed, Cochrane Library und Embase durchgeführt. Insgesamt wurden 754 Studien durch die Datenbankanalyse gefunden, von denen 28 Studien die Einschlusskriterien erfüllten und sich auf intensivmedizinische Krankheitsbilder wie Sepsis, Trauma, akute Pankreatitis und Pneumonie bezogen.

Ergebnisse: Spezifische Lipidparameter und ihre Veränderungen während des Aufenthaltes auf der Intensivstation korrelierten stark mit dem klinischen Outcome bei Sepsis-Patient\*innen. Sowohl eine Erniedrigung des HDL-Spiegels während des Aufenthalts auf der Intensivstation als auch ein niedriger HDL-Spiegel bei der Aufnahme sind mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko assoziiert. Auch eine Inhibition der antioxidativen Funktion sowie der Transport von spezifischen Signallipiden sind mit einer erhöhten Mortalität bei Intensivpatient\*innen assoziiert. Zudem sind niedrige LDL-C-Werte bei der Aufnahme sowohl mit erhöhter 28-Tage-Mortalität als auch mit erhöhter 1-Jahres-Mortalität assoziiert.

Schlussfolgerung: Lipoproteine stellen möglicherweise einen günstigen und zuverlässigen klinischen Parameter zur Stratifizierung und Erkennung von Hochrisikopatient\*innen auf der Intensivstation dar, insbesondere im Fall von Sepsis-Patient\*innen. Dies sollte in zukünftigen Studien weiter untersucht werden.

## **Abstract**

### **Introduction:**

Lipoproteins, especially specific subclasses, play a central role in lipid metabolism and influence numerous physiological processes that are crucial for the maintenance of homeostasis. In recent years, several studies have indicated an association of different lipoprotein subclasses with immune regulation and some pathophysiological processes. Further studies have focused on the role of lipoprotein subclasses as prognostic markers, their influence on disease progression in intensive care patients, and their potential impact on therapy and management. The aim of this thesis is to summarize current knowledge about the role of lipoproteins in intensive care medicine, especially in patients with sepsis, as well as to identify the gaps in current knowledge and the most important implications for everyday clinical practice.

**Methods:** This work is based on the methods of a scoping review. A systematic search of the PubMed, Cochrane Library, and Embase databases was conducted. A total of 754 studies were found through the database analysis, of which 28 studies met the inclusion criteria and were related to intensive care conditions such as sepsis, trauma, acute pancreatitis, and pneumonia.

**Results:** Specific lipid parameters and their changes during the stay in the intensive care unit correlated strongly with the clinical outcome of sepsis patients. Both a reduction in HDL levels during the ICU stay and a low HDL level on admission are associated with an increased risk of mortality. Inhibition of antioxidant function and the transport of specific signal lipids are also associated with increased mortality in intensive care patients. In addition, low LDL-C levels on admission are associated with both increased 28-day mortality and increased 1-year mortality.

**Conclusion:** Lipoproteins may represent a favorable and reliable clinical parameter for stratification and detection of high-risk patients in the ICU, especially in the case of sepsis patients. This should be further investigated in future studies.

# Inhaltsverzeichnis

Eidesstattliche Erklärung .....	II
Danksagungen .....	III
Abstract.....	V
Inhaltsverzeichnis .....	VI
Abkürzungsverzeichnis .....	1
Abbildungsverzeichnis .....	3
Tabellenverzeichnis.....	4
Kapitel 1: Einleitung.....	5
1.1 Lipoproteine: Funktion, Struktur und Einteilung .....	5
1.2 Apolipoproteine .....	7
1.3 Lipoproteinsubklassen .....	9
1.3.1 Chylomikronen .....	9
1.3.2 Very Low-Density Lipoproteins (VLDL) .....	9
1.3.3 Low-Density Lipoproteins (LDL) .....	10
1.3.4 High-Density Lipoproteins (HDL) .....	11
1.4 Physiologischer Stoffwechsel von Lipoproteinen .....	11
1.4.1 Exogener Weg .....	11
1.4.2 Endogener Lipoproteinweg .....	13
1.4.3 Reverse Cholesterinweg .....	15
1.5 Sepsis .....	18
1.5.1 Definition und Epidemiologie .....	18
1.5.2 Pathophysiologie und Klinik .....	20
1.6 Immunologische Eigenschaften von Lipoproteinen .....	22
1.6.1 Bindung und Neutralisierung von bakteriellen Endotoxinen .....	22
1.6.2 Eliminierung von Endotoxinen durch Abtransport .....	23
1.6.3 Direkte Antiinflammatorische Funktion.....	25
1.6.4 Rolle bei der Kortikosteroid-Produktion .....	26
Kapitel 2 Material und Methoden.....	27
Kapitel 3 Ergebnisse .....	29
3.1 Lipoproteine und Sepsis .....	34
3.2 Zusammenfassung von Studien zu Intensivpatient*innen bei anderen Krankheitsbildern und Lipoproteinen.....	45
3.2.1 Lipoproteine bei Traumapatient*innen im Vergleich zu Sepsis-Patient*innen .	45
3.2.2 Lipoproteine und Covid.....	46
3.2.3 Lipoproteine und Pneumonie in der Intensivmedizin.....	48
3.2.4 Lipoproteine und Pankreatitis in der Intensivmedizin.....	49
3.2.5 Lipoproteine und intrazerebrale Blutung.....	51
3.2.6 Veränderung der antioxidativen Eigenschaften von Lipoproteinen bei Intensivpatient*innen.....	51
3.2.7 Lipoproteine und Intensivpatient*innen mit extrakorporaler Membranoxygenierung (ECMO) .....	53
Kapitel 4 Diskussion.....	54
4.1 Lipoproteine und Sepsis .....	54
4.2 Lipoproteine und Mortalitätsrisiko .....	58
4.3 Covid-19, Pneumonie und Lipoproteine .....	59
4.4 Lipoproteine und Pankreatitis.....	60
4.5 Lipoproteine und intrazerebrale Blutungen.....	61
4.6 Lipoproteine und ECMO .....	61

Kapitel 5 Schlussfolgerung, Ausblick und Limitationen.....	62
Literaturverzeichnis .....	64

## Abkürzungsverzeichnis

ABCA1	ATP-Binding Cassette Transporter A1
ABCG1	ATP-Binding Cassette Sub-Family G member 1
Apo-AI	Apolipoprotein AI
Apo-AII	Apolipoprotein AII
Apo-AIV	Apolipoprotein AIV
Apo-B48	Apolipoprotein B48
Apo-B100	Apolipoprotein B100
Apo-CI	Apolipoprotein CI
Apo-CII	Apolipoprotein CII
Apo-CIII	Apolipoprotein CIII
Apo-E	Apolipoprotein E
Apo (a)	Apolipoprotein (a)
ASAT	Aspartat-Aminotransferase
ALAT	Alanin-Aminotransferase
ATF3	Activating Transcription Factor 3
AUC	Area Under the Curve
AUROC	Area Under Receiver Operating Characteristics Curve
CAP	Ambulant erworbene Pneumonie
CD14	Cluster of Differentiation 14
CD36	Cluster of Differentiation 36
CETP	Cholesteryl Ester Transfer Protein
CRP	C-reaktives Protein
ECMO	Extrakorporale Membranoxygenierung
FFS	Freie Fettsäuren
HDL	High Density Lipoprotein
HDL-C	High Density Lipoprotein Cholesterol
HOI	HDL-Oxidationsindex
ICH	Intrazerebrale Blutung
ICU	Intensivstation
IDL	Intermediate Density Lipoprotein
IL-6	Interleukin-6
Lp(a)	Lipoprotein (a)
LBP	Lipopolysaccharide Binding Protein
LCAT	Lecithin-Cholesterin-Acyltransferase
LDL	Low Density Lipoprotein
LDL-C	Low Density Lipoprotein Cholesterol

LHR	Low Lymphocyte to High-Density Lipoprotein Ratio
LPL	Lipoproteinlipase
LPS	Lipopolysaccharide
LTA	Lipoteichonsäuren
LXR	Liver X Receptor
MAP	Mittlerer Arterieller Druck
MODS	Multiorganversagen
MTTP	Microsomal Triglyceride Transfer Protein
NHHR	Non-High-Density Lipoprotein Cholesterol to High-Density Lipoprotein Cholesterol Ration
OD	Odds Ratio
PLTP	Phospholipid-Transfer-Proteins
PCSK9	Proteinkonvertase Subtilisin/Kexin Typ 9
ROC	Receiver Operating Characteristic
ROS	Reactive Oxygen Species
S1P	Sphingosine-1-phosphate
SIRS	Systemic Inflammatory Response Syndrome
SOFA	Sepsis Related Organ Failure Assessment
SR-B1	Scavenger receptor class B type 1
SREBP	Sterol Regulatory Element-Binding Proteins
TAG	Triglyceride
TC	Gesamtcholesterin
TLR4	Toll-Like Receptor 4
TNF $\alpha$	Tumour Necrosis Factor Alpha
VCAM-1	Vascular Cell Adhesion Protein 1

## **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: Eliminierungsweg von LPS mittels HDL durch den umgekehrten Lipopolysaccharid-Transportweg

Abbildung 2: Der Ablauf der Studienermittlung dargestellt als Flussdiagramm

## **Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1: Lipoprotein-Subklassen

Tabelle 2: SOFA-Score Punkteverteilung

Tabelle 3: Studien über Lipoproteine und Sepsis in der Intensivmedizin

Tabelle 4: Studien über Lipoproteine und anderen Krankheiten bei ICU-Patient\*innen oder speziellen Umständen in der Intensivmedizin

# Kapitel 1: Einleitung

## 1.1 Lipoproteine: Funktion, Struktur und Einteilung

Lipide erfüllen zahlreiche und sehr unterschiedliche Aufgaben im menschlichen Organismus. Neben ihren Funktionen als Baustein von Zellmembranen und als Energieträger sind Lipide ein wichtiger Bestandteil der Synthese von Steroidhormonen, Second Messengers, Retinal, Prostaglandinen, Leukotrienen etc. Lipide können durch die Ernährung (exogen) zugeführt werden oder durch Synthese (endogen) in der Leber entstehen. Zur Erfüllung ihrer Funktionen müssen sie in verschiedene Teile des Organismus transportiert werden. Jedoch können Lipide aufgrund ihres lipophilen (hydrophoben) Charakters nicht einfach im Blut gelöst und transportiert werden. Der Transport erfolgt daher in Form von Lipoproteinen. Diese sind Makromoleküle aus spezifischen Proteinen mit definierten Mischungen der einzelnen Lipide. (1)

Im Blutplasma können verschiedene Lipide identifiziert werden. Bezogen auf die Zusammensetzung der Lipide machen Triacylglyceride (16 % der Gesamtlipide im Blut), Phosphoglyceride (30 %), Cholesterin in freier oder veresterter Form (50 %) und freie Fettsäuren (4 %) den größten Anteil aus. Für die kleine Fraktion der freien Fettsäuren (FFS) steht als Transportvehikel das Serumalbumin zur Verfügung. Die an Albumin gebundenen FFS erreichen vor allem das Herz, die Skelettmuskulatur sowie die Nieren, wo sie für die Beta-Oxidation als Energiequelle dienen. Alle anderen Lipide müssen durch Bindung an spezifische Transportproteine in Form der Lipoproteine transportiert werden. (2)

Die Struktur der Lipoproteine beinhaltet einen lipophilen Kern und eine amphiphile Hülle, in der zusätzlich noch sogenannte Apolipoproteine (oder auch Apoproteine) eingelagert sind. Der Kern besteht aus unpolaren Lipiden (vorwiegend Triacylglyceriden und Cholesterinestern), die von einer etwa 2 nm dicken, einschichtigen Hülle aus amphipathischen (teilweise hydrophilen) Lipiden (Phospholipiden und Cholesterin) umgeben sind. Der hydrophile Anteil der Phospholipide präsentiert sich in der Hülle nach außen, während der hydrophobe Anteil nach innen gerichtet ist. Die Hülle, in die auch die Apolipoproteine eingelagert sind, verleiht der Oberfläche polare Eigenschaften und verhindert so ihre Aggregation zu größeren Teilchen und somit auch die Entstehung von

Fettembolien. Die Apolipoproteine zeigen ähnlich wie die Phospholipide amphipathische Eigenschaften in Form von amphiphilen  $\alpha$ -Helices. Das bedeutet, dass sich auf der einen Hälfte der Helix überwiegend hydrophile (Oberfläche) und auf der anderen Hälfte (Unterfläche) dagegen überwiegend hydrophobe Aminosäure-Seitenketten befinden. (3,4)

Lipoproteine unterscheiden sich in Zusammensetzung und Anteil ihrer Lipide und Apolipoproteine. Unterschiede im Lipid- bzw. Proteinanteil führen zu Unterschieden in der Dichte, anhand derer sich vier Hauptklassen von Lipoproteinen abgrenzen lassen. Da das Molekulargewicht von Proteinen im Allgemeinen größer ist als das der Lipide, sind Lipoproteine umso dichter, je größer der Proteinanteil ist. (4)

Die Hauptklassen von Lipoproteinen sind (4):

- 1) Chylomikronen,
- 2) Very Low Density Lipoproteine (VLDL),
- 3) Low Density Lipoproteine (LDL),
- 4) High Density Lipoproteine (HDL).

Die Eigenschaften der einzelnen Lipoproteine werden in Tabelle 1 zusammengefasst (4).

Dass sich die einzelnen Lipoproteinklassen auch hinsichtlich ihrer Proteinzusammensetzung unterscheiden, zeigt sich in ihrem Verhalten in der Gelelektrophorese, die somit eine weitere Einteilungsmöglichkeit liefert. Während Chylomikronen keine elektrophoretische Beweglichkeit haben, wandern LDL mit den  $\beta$ -Globulinen und HDL mit den  $\alpha$ -Globulinen mit. Sie werden dementsprechend als  $\beta$ - bzw.  $\alpha$ -Lipoproteine bezeichnet. VLDL sind dagegen in der Elektrophorese den  $\beta$ -Globulinen voraus und werden als Prä- $\beta$ -Lipoproteine bezeichnet. Zu beachten ist, dass jede Lipoprotein-Klasse eine spezifische Zusammensetzung von Apolipoproteinen aufweist, die charakteristisch für die Klasse ist. Im klinischen Alltag wird die Konzentration von LDL und HDL im Blut durch ihren Zusammenhang mit Cholesterin gemessen. Diese Parameter sind als LDL-Cholesterin oder LDL-C und HDL-Cholesterin oder HDL-C bekannt und werden oft in der Literatur als Synonym für die LDL- und HDL-Konzentration verwendet. (2-4)

Tabelle 1. Lipoprotein-Subklassen (adaptiert von Heinrich, P. C., & Löffler, G. (2022).

*Biochemie und Pathobiochemie)*

Lipoproteine	Chylomikronen	VLDL	LDL	HDL
Dichte (g/ml)	<0.930	0.93-1.006	1.019-1.063	1.063-1.21
Diameter (nm)	75-1200	30-80	18-25	5-12
TAG (%)	86	55	6	4
Cholesterin und Cholesterinester (%)	5	19	50	19
Phospholipidgehalt (%)	7	18	22	34
Proteingehalt (%)	2	8	22	42
Apolipoproteine	AI, AII, AIV, B48, CI, CII, CIII, E	B100, CI, CII, CIII	B100	AI, AII, AIV, CI, CII, CIII, E

## 1.2 Apolipoproteine

Die wichtigsten Funktionen der Apolipoproteine sind die Strukturstabilisierung der Lipoproteine, die Ligandenfunktion für Rezeptoren, die Aktivierung oder Inhibition von Enzymen sowie die Transportfunktion für verschiedene Substanzen. Viele Störungen im Lipidmetabolismus werden durch Defekte oder Dysregulationen der Apolipoproteine verursacht. (5)

Je nach Funktion, Aufbau und Lokalisation unterscheidet man diese wichtigen Apolipoproteine (4-11):

1. Apolipoprotein AI (Apo-AI): Ein aus 243 Aminosäuren bestehendes Protein. Es ist ein Strukturprotein des HDL und macht 70 % der gesamten Apo-Proteine im HDL aus. Es wird in der Leber und im Dünndarm synthetisiert. Die Hauptfunktion ist die Aktivierung der Lecithin-Cholesterin-Acyltransferase (LCAT) (6). Es dient damit als Kofaktor zur Veresterung von Cholesterin mit Fettsäuren. Apo-AI spielt auch eine Rolle in der Interaktion von HDL und verschiedenen Lipoproteinrezeptoren wie z. B. dem ATP-binding cassette transporter A1 (ABCA1), ATP-binding cassette sub-family G member 1 (ABCG1) und Scavenger receptor class B type 1 (SR-B1) Rezeptoren. (4,6)

2. Apolipoprotein AII (Apo-AII): Besteht aus 77 Aminosäuren und wird in der Leber synthetisiert. Auch Apo-AII dient als Strukturprotein für das HDL, dient zudem der Aktivierung der hepatischen Lipase (HL) und inhibiert die Funktion der Lipoproteinlipase (LPL). (7)
3. Apolipoprotein AIV: Apo-AIV ist ein Glykoprotein, das im Darm synthetisiert wird und ist im HDL und in Chylomikronen aufzufinden. Da es hydrophil ist, kann es auch in lipidfreier Form im Blut gefunden werden. Die Hauptfunktion des Apo-AIV besteht in der Lipidaufnahme im Darm als Teil der Chylomikronen und als Aktivator von LPL und LCAT. (8)
4. Apolipoprotein B48 und B100: Beide Apolipoproteine werden vom gleichen Gen am kurzen Arm des Chromosoms 2 transkribiert. Apo-B48 fungiert als Trägerprotein und ist ausschließlich auf den Chylomikronen und ihren Resten (im Englischen „Chylomicron Remnants“) zu finden. Es wird nur in den Mukosazellen des Darms hergestellt. Da immer nur ein Molekül pro Chylomikron zu beobachten ist, kann Apo-B48 für das Messen der Chylomikron-Konzentration und ihrer Reste genutzt werden. Apo-B100 entsteht in der Leber. Es dient als Rezeptor-Ligand und befindet sich sowohl auf VLDL als auch auf LDL. (5)
5. Apolipoprotein CI: Apo-CI hemmt die Bindung TAG-reicher Lipoproteine (Chylomikronen, VLDL) an den Rezeptoren der Leber und garantiert so einen ausreichenden TAG-Abbau in der Peripherie. Außerdem aktiviert es die LCAT. (9)
6. Apolipoprotein CII: Dieses Apolipoprotein dient als Cofaktor für die Lipoproteinlipase (LPL). Die LPL sitzt insbesondere am kapillaren Endothel von Muskel- und Fettzellen und spaltet TAG in Glycerin und freie Fettsäuren, die dann beide von den Zellen aufgenommen werden können. Apo-CII befindet sich hauptsächlich auf den TAG-reichen Lipoproteinen (Chylomikronen, VLDL) und Chylomikron-Resten, aber auch auf den HDL. (10)

7. Apolipoprotein CIII: Apo-CIII dient als Inhibitor der LPL-vermittelten Lipolyse. (4)
8. Apolipoprotein E: Apolipoprotein E ist für die Endozytose der Lipoproteine in der Leber zuständig, indem es dort die Bindung an den Apo-E/Apo-B100-Rezeptor vermittelt. Dieser Rezeptor wird auf nahezu allen Geweben des Körpers exprimiert, wobei sich die größte Anzahl auf den Zellen der Nebennierenrinde und der Gonaden befindet, da diese das Cholesterin zur Produktion von Steroidhormonen benötigen. In der Leber können beide Apolipoproteine (E und B-100) binden, in der Peripherie jedoch ist Apo-B100 der wichtigste Ligand, weshalb er dort als LDL-Rezeptor bezeichnet wird. Das Apo-E zeigt drei verschiedene Allele in seinem Gen (E2, E3, E4), die sich in ihrer Bindungsaffinität an Rezeptoren und in der Assoziation mit verschiedenen Krankheitsbildern unterscheiden. (11)

Eine wichtige Eigenschaft der Apolipoproteine ist, dass viele von ihnen während des Lipidtransports – mit Ausnahme von Apo-B48 und B100 – zwischen verschiedenen Lipoproteinen ausgetauscht werden, um eine unnötige Neusynthese zu verhindern (4).

### 1.3 Lipoproteinsubklassen

#### 1.3.1 Chylomikronen

Die Chylomikronen sind Lipoproteine, die Cholesterin und Triglyzeride aus der Nahrung aufnehmen und sie zur Leber sowie in die Peripherie transportieren. Apolipoproteine AI, AII, AIV, AV, B48, CII, CIII und E sind auf Chylomikronen zu finden, wobei Apo-B48 das wichtigste Strukturprotein ist. Die Größe der Chylomikronen wird stark vom Fettgehalt der Ernährung beeinflusst. Durch die Wirkung des Enzyms Lipoproteinlipase (LPL) wird der Triglyzerid-Anteil der Chylomikronen gespalten und von den peripheren Geweben aufgenommen. Infolge dieses Prozesses verliert das Chylomikron seinen Triglyzerid-Anteil und es entstehen Chylomikron-Reste, die von der Leber aufgenommen werden. Diese Reste sind sehr cholesterinreich und wirken proatherosklerotisch. (12)

#### 1.3.2 Very Low-Density Lipoproteins (VLDL)

VLDL sind triglyceridreiche Lipoproteine, die von der Leber synthetisiert werden. Die VLDL enthalten Apolipoprotein-B100, -CI, -CII, -CIII und -E, wobei Apo-B100 als Hauptstrukturprotein fungiert. Ihre Größe hängt, ähnlich wie bei den Chylomikronen, vom

Fettgehalt der Ernährung ab, während ihre Plasmakonzentration von den Syntheseraten in der Leber bestimmt wird. Das VLDL fungiert als Transporter von Triglyceriden von der Leber zum peripheren Gewebe. Nach der Sekretion durch die Leber, wobei das VLDL-Partikel zunächst nur Apo-B100 enthält, erfolgt durch Wechselwirkung mit HDL-Partikeln eine Anreicherung mit Cholesterinestern sowie den Apolipoproteinen E, CI und CII. Somit kann durch LPL an verschiedenen Geweben eine Lipolyse erfolgen. (3)

Durch die Entfernung von Triglyceriden durch Lipolyse im peripheren Gewebe entsteht aus VLDL ein Restmolekül, das als „Intermediate-Density Lipoprotein“ (IDL) bekannt ist. Die Partikel werden physiologisch von der Leber absorbiert und abgebaut. Diese beinhalten nur Apo-B100 und Apo-E und haben proatherosklerotische Eigenschaften. (13)

### 1.3.3 Low-Density Lipoproteins (LDL)

LDL sind Lipoproteine, die in der Leber beim Abbau von IDL und VLDL entstehen. LDL dienen als wichtigste Transporter des Cholesterins im Organismus. Das prominenteste Apolipoprotein in LDL ist Apo-B100, wobei pro LDL-Partikel nur ein Apo-B100 zu finden ist. Die kleineren, cholesterinreichen LDL zirkulieren im Gegensatz zu VLDL einige Tage im Blut und sind deshalb besonders für steroidhormonsynthetisierendes Gewebe ein schnell verfügbares Cholesterinreservoir. Als metabolische Endstation von LDL dient entweder das periphere Gewebe oder die Leber, da beide den LDL-Rezeptor auf ihrer Oberfläche aufweisen. Die Aufnahme von LDL durch die Leber dient der Überwachung und Regulation des Cholesterinspiegels im Blut. (3)

Bei LDL-Partikeln zeigen sich starke Variationen in Größe und Dichte, wobei kleine LDL-Partikel mit Hypertriglyzeridämie, Typ-2-Diabetes, dem metabolischen Syndrom, infektiösen und inflammatorischen Erkrankungen assoziiert sind und eine stärkere proatherosklerotische Eigenschaft als größere LDL-Partikel aufweisen. Dies lässt sich durch eine erniedrigte Affinität des LDL-Rezeptors erklären, die eine längere Zirkulationszeit sowie eine größere Affinität zur Oxidation und eine erhöhte Aufnahme durch Makrophagen bedingt. (14)

Eine spezielle Untergruppe des LDL ist das Lipoprotein(a) oder Lp(a). Lp(a) besteht aus einem LDL-Partikel und dem Apolipoprotein(a), das sich über eine Disulfidbrücke an Apo-B100 des LDL bindet. Erhöhte Plasmakonzentrationen von Lp(a) sind mit einem erhöhten Risiko für Atherosklerose assoziiert. Apo-(a) inhibiert die Fibrinolyse und

stimuliert die Aufnahme von Lipoproteinen durch Makrophagen. Somit können diese Prozesse das erhöhte Risiko für Atherosklerose erklären. Zudem ist Lp(a) ein wichtiger Träger von oxidierten Phospholipiden, die proinflammatorisch wirken und das Risiko für Atherosklerose erhöhen. Die genaue physiologische Funktion von Apo-(a) ist nach aktuellem Wissensstand noch unklar. (15,16)

#### 1.3.4 High-Density Lipoproteins (HDL)

HDL sind cholesterin- und phospholipidreiche Lipoproteine, die eine wichtige Rolle beim Transport von Cholesterin vom peripheren Gewebe zur Leber spielen. Des Weiteren dient HDL als wichtiger „Spender“ von Apolipoproteinen an andere Lipoproteine. Im HDL finden sich Apo-AI, -AII, -AIV, -E, -CI, -CII, -CIII und -E, wobei Apo-AI als wichtigstes Strukturprotein für HDL gilt. (3)

Wegen seiner zentralen Rolle im Cholesterintransport vom peripheren Gewebe zur Leber hat HDL einen anti-atherogenen Effekt. Darüber hinaus zeigen HDL-Partikel antioxidative, antiinflammatorische, antithrombotische und antiapoptotische Eigenschaften, die ihren anti-atherogenen Effekt unterstützen. HDL-Partikel sind sehr heterogen und können je nach Dichte, Größe und Verhalten in der Gelelektrophorese oder Apolipoproteininhalt unterteilt werden. (17,18)

#### 1.4 Physiologischer Stoffwechsel von Lipoproteinen

Der Lipidmetabolismus und Lipoproteinstoffwechsel unterteilen sich beim Menschen in drei miteinander verknüpfte Pfade: den exogenen Weg (Aufnahme von Cholesterin, FFS und fettlöslichen Vitaminen aus der Nahrung), den endogenen Weg (Transport von Triglyzeriden, Cholesterin und fettlöslichen Vitaminen von der Leber in die peripheren Gewebe) und den reversen Cholesterintransport (Transport von Cholesterin von den peripheren Geweben in die Leber und den Darm). (2–4)

##### 1.4.1 Exogener Weg

Der exogene Lipidstoffwechsel beginnt im Gastrointestinaltrakt, wo TAG durch Lipasen des Duodenums zu FFS und Monoacylglycerin abgebaut werden. Diese werden dann durch die Produktion von Gallensäuren aus der Leber emulgiert und in Form von Mizellen durch den Dünndarm absorbiert. Cholesterin und fettlösliche Vitamine werden zusammen mit den Mizellen aufgenommen, wobei das Transportprotein Niemann-Pick-C1-like-1-Protein

(NPC1L1) den Transport vom Darmlumen in die Darmepithelzellen ermöglicht. Hier wird Cholesterin zusammen mit anderen Sterolen durch das Enzym Acyl-CoA-Cholesterin-Acyltransferase (ACAT) verestert und für den weiteren Transport bereitgemacht.

Cholesterin (zusammen mit anderen Sterolen), das nicht verestert wird, wird durch die ATP-Binding-Cassette-Transporter G5 und G8 (ABCG5/ABCG8) wieder ins Darmlumen rücktransportiert und stellt zusammen mit ACAT ein „Tor“ für die Cholesterinaufnahme dar. (19)

Der Mechanismus der Absorption der FFS ist nicht vollständig geklärt, jedoch scheint eine Kombination aus passiver Diffusion und aktivem Transport für diesen Prozess verantwortlich zu sein. Beim aktiven Transport zeigen sich die Proteine „Cluster of Differentiation 36“ (CD36) und das „Fatty Acid Transport Protein 4“ (FATP4) als einige der vielen Transporter im Darmtrakt. (20)

Nach der Absorption von FFS und Monoacylglycerin kommt es zur Synthese von TAG durch die Enzyme Monoacylglycerin-Acyltransferase (MGAT) und Diacylglycerol-Acyltransferase (DGAT). Die Mehrheit des Cholesterins wird in veresteter Form vom Darm absorbiert. Dieses wird in Chylomikronen im endoplasmatischen Retikulum verpackt, jedoch wird für diesen Prozess Apo-B48 benötigt. Die Größe und Zusammensetzung der Chylomikronen wird von der Verfügbarkeit verschiedener Fette in der Nahrung bestimmt. Für den Transport und den anschließenden Einbau von Lipiden in Lipoproteine ist das Enzym Microsomal Triglyceride Transfer Protein (MTTP) zuständig, wobei ein Defekt oder das Fehlen dieses Proteins zur Unfähigkeit führt, Chylomikronen zu bilden. (19,20)

Chylomikronen werden durch den Ductus thoracicus in das Lymphsystem sezerniert. Dieser Weg führt zum Transport der Chylomikronen zur Peripherie des Körpers (insbesondere Muskel- und Fettgewebe) und erst später in die Leber. Im peripheren Gewebe ist die LPL sehr stark auf den Zelloberflächen von Endothelzellen exprimiert. LPL wird zuerst in den Muskel- und Fettzellen synthetisiert und danach in die Oberfläche von Endothelzellen eingebaut. Der Lipase Maturation Factor 1 (LMF1) spielt beim Transport von LPL von Muskel- und Fettzellen zu Endothelzellen eine entscheidende Rolle. Das Glycosylphosphatidylinositol-anchored High-Density Lipoprotein Binding Protein 1 (GPIHBP1) bindet das LPL und integriert es in das Endothel der Kapillaren. Die LPL wird durch das Apo-CII in den Chylomikronen aktiviert und es kommt zur Hydrolyse von TAG

in den Chylomikronen zu FFS, die durch das lokale Muskel- und Fettgewebe absorbiert werden. (21)

Der Metabolismus von TAGs in Chylomikronen führt zur Entstehung von Chylomikronresten und zum Transfer von Apo-CII zu HDL-Partikeln, wodurch die weitere Hydrolyse von TAGs durch LPL vermindert wird. Diese Chylomikronreste werden schließlich durch die Interaktion zwischen Apo-E und LDL-Rezeptoren von der Leber absorbiert. Hier spielt Apo-E eine entscheidende Rolle, da Mutationen in Apo-E zu einer erniedrigten Chylomikron-Clearance und zu erhöhtem Plasmacholesterin führen.

(3,4,19,20)

Der exogene Weg führt somit zu einem effizienten Transport von FFS zum Muskel- und Fettgewebe zu Energie- und Speicherzwecken, während das Cholesterin zur Leber für verschiedene Zwecke, z. B. die VLDL-Synthese oder Gallensäurensynthese, gelangt. In gesunden Menschen kann der exogene Weg rund 100 g Lipide ohne eine Erhöhung des TAG-Plasmaspiegels verarbeiten. (19,20)

#### 1.4.2 Endogener Lipoproteinweg

In der Leber werden TAGs und verestertes Cholesterin vom endoplasmatischen Retikulum zum neu synthetisierten Apo-B100 transferiert, wobei dieser Prozess – ähnlich wie im Darm – durch das MTTP vermittelt wird (19).

Die Menge der verfügbaren FFS zur TAG-Synthese ist der limitierende Faktor bei der Synthese in der Leber. Hauptquellen für FFS in der Leber sind die de-novo-FFS-Synthese, die Aufnahme durch lipidreiche Nahrung und die Lipidreserven des Fettgewebes. Diese Quellen werden durch Diabetes, Adipositas und das metabolische Syndrom stark beeinflusst. (22)

VLDL-Partikel werden zum peripheren Gewebe transportiert und durch die LPL werden TAGs zu FFS hydrolysiert, wobei dieser Prozess ähnlich wie bei den Chylomikronen abläuft. Durch das Hydrolysieren von TAGs in VLDLs entstehen IDLs, die reich an Cholesterinestern und Apo-E (von HDL-Partikeln gespendet) sind. Diese IDL-Partikel werden von der Leber aus dem Kreislauf entfernt, wobei es hier zwei Wege gibt: durch die direkte Absorption über LDL-Rezeptoren oder durch das weitere Hydrolysieren von TAGs durch hepatische Lipasen und den Austausch von Apolipoproteinen mit anderen Lipoproteinen. Das Endprodukt des zweiten Weges der IDLs ist die Entstehung von LDL. (23)

LDL-Partikel werden durch LDL-Rezeptoren auf dem peripheren Gewebe aufgenommen und sichern somit die Zufuhr von Cholesterin (2–4).

Der LDL-Spiegel im Blut ist dynamisch von der LDL-Syntheserate und der LDL-Clearance-Rate abhängig. Diese metabolischen Prozesse werden durch die LDL-Rezeptoren in der Leber reguliert. Die Synthese von LDL aus VLDL ist bei erhöhter Aktivität der LDL-Rezeptoren in der Leber reduziert, da mehr IDL aufgenommen wird, während bei erniedrigter LDL-Rezeptorenaktivität die IDL-Aufnahme sinkt und somit die LDL-Synthese steigt. (3,24)

Die LDL-Clearance korreliert mit der Anzahl der LDL-Rezeptoren in der Leber, da eine erhöhte Zahl an LDL-Rezeptoren die Endozytose des LDL begünstigt, während eine niedrige Zahl der LDL-Rezeptoren die Endozytose inhibiert. Somit sind die LDL-Rezeptoren der Hauptansatzpunkt des normalen LDL-Metabolismus und der Regulierung. Viele moderne Medikamente modifizieren den LDL-Plasmaspiegel durch die Beeinflussung der LDL-Rezeptoren wie Statine, Ezetimib und Proprotein-convertase-subtilisin/kexin-typ 9 (PCSK9)-Inhibitoren. (4,25)

Die Anzahl der LDL-Rezeptoren wird durch die Cholesterinmenge in den Hepatozyten reguliert. Bei niedrigen Mengen an Cholesterin wird inaktives Sterol Regulatory Element-Binding Protein (SREBP) – ein Transkriptionsfaktor für die Expression des LDL-Rezeptorgens und anderer Gene, die für den Cholesterinstoffwechsel wichtig sind wie z. B. HMG-CoA-Reduktase und HMG-CoA-Synthase – vom endoplasmatischen Retikulum zum Golgi-Apparat transportiert, wo es durch Proteasen zur aktiven Form umgebaut wird. Die nun aktivierten SREBPs werden zum Nukleus transportiert und stimulieren dort die Transkription des LDL-Rezeptors und der HMG-CoA-Reduktase. Bei großen Mengen an Cholesterin wird dieser Prozess inhibiert (inaktives SREBP bleibt im endoplasmatischen Retikulum) (3,24). Ein weiterer Regulierungsmechanismus ist oxidiertes Cholesterin in der Zelle. Dieses Cholesterin aktiviert das Nuklearhormon „Liver X Receptor“ (LXR), das die E3-Ubiquitin-Ligase reguliert und die für den Abbau von LDL-Rezeptoren nötig ist. Der Cholesterinhaushalt einer Zelle wird daher dynamisch von der Menge des Cholesterins in der Zelle reguliert. (26)

Somit ermöglicht der endogene Lipoproteinweg den Transport von Triglyzeriden von der Leber zu Muskel- und Fettgewebe. Darüber hinaus stellt er auch einen Weg für den Transport von Cholesterin von der Leber zu peripheren Geweben dar. (2–4)

### 1.4.3 Reverse Cholesterinweg

Beim reversen Cholesterintransport spielt HDL eine Schlüsselrolle. Die Bildung von HDL erfolgt in mehreren Schritten. Der erste Schritt ist die Synthese von Apo-AI durch den Darm oder die Leber und die Entstehung von diskoidalen HDL-Partikeln. Nachdem es sezerniert wurde, nimmt dieses Cholesterin und Phospholipide mithilfe von ABCA1 auf. Bei Patient\*innen mit einer Loss-of-Function-Mutation in ABCA1 (z. B. bei der Tangier-Krankheit) und bei Experimenten mit Mäusen zeigte sich das Fehlen der Beladung von HDL und der rapide Abbau von Apo-AI ohne funktionierendes ABCA1. Obwohl Cholesterin für HDL meist von der Leber oder dem Darm gewonnen wird, können auch andere Lipoproteine und periphere Gewebe als Quellen dienen. Im Muskel- und Fettgewebe sind ABCA1 und ABCG1 ebenfalls exprimiert. Somit können diese Cholesterin und Phospholipide zu Apo-AI übertragen. (2–4)

Wie bereits erwähnt, können auch andere Lipoproteine als Spender für Cholesterin dienen, meistens Chylomikronen und VLDL während der Lipolyse durch LPL. Phospholipide werden mithilfe des Phospholipid-Transfer-Proteins (PLTP) zwischen bestehenden Lipoproteinen transferiert. Dies zeigt sich in Studien an Mäusen, bei denen diese ohne PLTP eine niedrigere HDL- und Apo-AI-Konzentration im Plasma haben. Zum Schluss können Apo-Proteine bei der Lipolyse von TAG-reichen Lipoproteinen zu HDL transferiert werden. (3,27,28)

Cholesterin im HDL-Kern ist verestert. Das Cholesterin, das von Zellen sezerniert wird, liegt jedoch als freies Cholesterin vor und wird an der Oberfläche des HDL eingefangen. Zur Entstehung von reifem HDL muss das aufgenommene Cholesterin verestert werden. Die Lecithin-Cholesterin-Acyltransferase (LCAT) ist ein von der Leber produziertes Enzym, das die Veresterung von Cholesterin mit einer Fettsäure des Lecithins zu Cholesterinestern katalysiert. Für diesen Prozess wird Apo-AI als Aktivator benötigt. Somit kann das neu aufgenommene Cholesterin im Kern gespeichert werden. (2–4)

Eine Mutation im LCAT-codierenden Gen führt zu einem LCAT-Mangel. Phänotypisch äußert sich dies in einem HDL- und Apo-AI-Mangel mit oft sehr kleinen HDL-Partikeln. (3,4,29)

Lipasen und Transferproteine spielen eine wichtige Rolle in der Zusammensetzung und Größe von HDL-Partikeln. HDL-Partikel können mit Lipoproteinen, die Apo-B tragen, Cholesterinester gegen TAG austauschen. Dieser Austausch wird durch das

Cholesterinester-Transferprotein (CETP) ermöglicht und führt zu TAG-reichen HDL-Partikeln, die später durch Lipasen metabolisiert werden können. Bei defektem CETP zeigt sich ein hoher HDL-Spiegel mit großen HDL-Partikeln. Zudem beeinflusst CETP auch den LDL-Cholesterin-Gehalt, da beim Fehlen seiner Funktion der Cholesterinanteil im LDL sinkt. (3)

Hepatische Lipase hydrolysiert TAG und Phospholipide im HDL und es entstehen kleinere HDL-Partikel, wodurch Apo-AI einfacher abgeschieden wird. Da freies Apo-AI schneller abgebaut wird, besteht somit eine inverse Korrelation zwischen der hepatischen Lipaseaktivität und der HDL-Konzentration sowie der HDL-Größe. Dies zeigt sich besonders bei insulinresistenten Patient\*innen mit erhöhter Lipase-Aktivität. Die Lipase in Endothelzellen ist eine Phospholipase, die Phospholipide vom HDL hydrolysiert. In Studien an Mäusen zeigt sich ihre Aktivität in einer inversen Korrelation mit dem Cholesteringehalt in den HDL-Partikeln (je höher die Lipaseaktivität, desto kleiner ist der Cholesterinanteil). (30)

Das Cholesterin, das vom HDL getragen wird, wird primär zur Leber transportiert. Die Aufnahme von Cholesterin aus HDL-Partikeln wird durch den SR-B1 (Class-B-Scavenger-Receptor B1) ermöglicht, der die selektive Aufnahme des HDL-Cholesterins durchführt. Das HDL-Partikel bindet sich an SR-B1 und das Cholesterin im HDL wird in die Hepatozyten transportiert, ohne Absorption des HDL-Partikels. Das cholesterinarme HDL-Partikel wird danach wieder in der Zirkulation freigelassen. In Studien bei Mäusen zeigte sich, dass der Transport von Cholesterin aus dem peripheren Gewebe zur Leber nur durch SR-B1 erfolgt, während bei Menschen ein alternativer Weg durch CETP ermöglicht wird. (31)

Apo-AI wird unabhängig vom HDL-Cholesterin metabolisiert. Das meiste Apo-AI wird durch die Nieren katabolisiert, während der Rest von der Leber katabolisiert wird. Apo-AI mit keinem oder wenig Lipid wird durch die Nieren filtriert und durch den renalen Tubulus wieder aufgenommen. Hier ist die Größe des Apo-AI-Partikels entscheidend für die Filtrierung und renale Wiederaufnahme. Somit ist die Lipidladung von Apo-AI entscheidend. Bei Erkrankungen (z. B. Tangier Krankheit), bei denen HDL lipidarm ist, kommt es zu einem schnelleren Katabolismus von Apo-AI. Apo-AI bindet sich danach an Cubilin, wird durch den ABCA1-Rezeptor aufgenommen und in Nierentubuluszellen degradiert. (3,4,6,32)

In peripheren Zellen wird durch Lipoproteinaufnahme und de-novo-Synthese Cholesterin angesammelt. Die meisten Zellen besitzen jedoch keinen katabolen Mechanismus für Cholesterin. Die Zellen, die Cholesterin in signifikanten Mengen nutzen, sind die Zellen der Nebennierenrinde und der Gonaden für die Steroidhormonproduktion, während Enterozyten, Keratinozyten und Sebozyten Cholesterin ins Darmlumen oder auf die Hautoberfläche ausscheiden. Für das restliche periphere Gewebe bedarf es jedoch eines aktiven Abtransports des Cholesterins. In klinischer Hinsicht ist der aktive Abtransport des Cholesterins von Zellen in der arteriellen Wand durch Makrophagen ein wichtiger Weg der Atherosklerose-Prävention. (3,4,33)

Das ABCA1 spielt eine wichtige Rolle bei der Übertragung des Cholesterins zu lipidarmen Apo-AI-Partikeln, während ABCG1 Cholesterin zu reifen HDL-Partikeln transferiert (27,28). In einer Studie von Trigatti et al. zeigte sich, dass SR-B1 auch eine Rolle beim Transport von Cholesterin von peripheren Zellen zu reifen HDL-Partikeln spielt. Ebenso spielt die passive Diffusion von der Zellmembran zu HDL-Partikeln eine Rolle im Cholesterintransport. (31)

Wichtig zu beachten ist, dass die Expression von ABCA1 und ABCG1 vom LXR-Transkriptionsfaktor gesteuert wird. LXR ist ein nuklearer Hormonrezeptor, der die Gene für den Cholesterinabtransport stimuliert. LXR wird durch Oxysterole (oxidierte Derivate von Cholesterin) stimuliert. Somit kommt es bei großen Cholesterinmengen in den Zellen zu einem erhöhten Abtransport. (3,26)

Wenn Cholesterin von HDL-Partikeln aufgenommen wird, gibt es zwei Hauptwege, wie dieses in die Leber transportiert wird. Ein Weg entsteht durch die Wechselwirkung von HDL-Partikeln mit SR-B1-Rezeptoren, die zu einer selektiven Aufnahme von Cholesterin durch Hepatozyten führt. Der andere Weg besteht im Transfer von Cholesterin von HDL durch CETP zu anderen Lipoproteinen, die danach von der Leber absorbiert werden. Schließlich kann überschüssiges Cholesterin von der Leber durch die Produktion von Gallensäuren ausgeschieden werden. (2–4)

## 1.5 Sepsis

### 1.5.1 Definition und Epidemiologie

Die Sepsis wird nach der „Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3)“ als eine „akut lebensbedrohliche Organdysfunktion, hervorgerufen durch eine inadäquate Immunantwort auf eine Infektion“ definiert (34).

Zur genauen Bestimmung der Organdysfunktion im klinischen Setting werden die „Sequential [Sepsis-Related] Organ Failure Assessment“ (SOFA)-Kriterien bzw. der SOFA-Score genutzt. Dieser wird in Tabelle 2 zusammengefasst. (34)

Tabelle 2. SOFA-Score Punkteverteilung (abgeleitet von „The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock“). (34)

Parameter	Score:0	Score:1	Score:2	Score:3	Score:4
*PaO <sub>2</sub> /FIO <sub>2</sub>	≥ 400 mmHg (53,3 kPa)	< 400 mmHg (53,3 kPa)	< 300 mmHg (40 kPa)	< 200 mm Hg (26.7 kPa) mit Unterstützung der Atmung	< 100 mmHg (13,3 kPa) mit Unterstützung der Atmung
Thrombozyten	≥ 150 × 10 <sup>3</sup> /mcl (≥ 150 × 10 <sup>9</sup> /l)	< 150 × 10 <sup>3</sup> /mcl (< 150 × 10 <sup>9</sup> /l)	< 100 × 10 <sup>3</sup> /mcl (< 100 × 10 <sup>9</sup> /l)	< 50 × 10 <sup>3</sup> /mcl (< 50 × 10 <sup>9</sup> /l)	< 20 × 10 <sup>3</sup> /mcl (< 20 × 10 <sup>9</sup> /l)
Bilirubin	< 1,2 mg/dl (20 Mikromol/l)	1,2–1,9 mg/dl (20–32 Mikromol/l)	2,0–5,9 mg/dl (33–101 Mikromol/l)	6,0–11,9 mg/dl (102–204 Mikromol/l)	> 12,0 mg/dl (204 Mikromol/l)
Kardiovaskulär (mit Medikamentendosen, die ≥ 1 Stunde verabreicht werden).	**MAP ≥ 70 mmHg	MAP < 70 mmHg	Dopamin < 5 mcg/kg/Minute oder 1 Dosis von Dobutamin	Dopamin 5,1-15 mcg/kg/Min oder Epinephrin/Noradrenalin ≤ 0,1 mcg/kg/Min	Dopamin > 15 mcg/kg/Min oder Epinephrin/Noradrenalin > 0,1 mcg/kg/Min
Glasgow Coma Scale Score	15	13-14	10-12	6-9	Unter 6

Kreatinin	< 1,2 mg/dl (110 Mikromol/l)	1,2–1,9 mg/dl (110–170 Mikromol/l)	2,0–3,4 mg/dl (171–299 Mikromol/l)	3,5–4,9 mg/dl (300–400 Mikromol/l)	> 5,0 mg/dl (440 Mikromol/l)
Urinausscheidung				< 500 ml/Tag	< 200 ml/Tag < 200 ml/Tag

\*PaO<sub>2</sub>/FIO<sub>2</sub>: Arterieller Sauerstoffpartialdruck/inspiratorische Sauerstoffkonzentration (Horovitz-Quotient); \*\*MAP: Mittlerer Arterieller Druck

Durch diese SOFA-Kriterien kann eine Sepsis als eine Änderung des SOFA-Scores von mehr als zwei Punkten bei einer Infektion oder einem Infektionsverdacht definiert werden. Ein SOFA-Score von über zwei ist assoziiert mit einer Mortalität von über 10 %. (34)

Als „septischer Schock“ wird ein Schockzustand bei bestehender Sepsis beschrieben, bei dem, trotz adäquater Volumentherapie, eine persistierende arterielle Hypotonie besteht, die eine Therapie mit Vasopressoren benötigt, um einen MAP von über 65 mmHg zu erreichen. Hierbei zeigt sich zudem ein Laktatwert von über 2 mmol/l (18 mg/dl). (34)

Der „quick Sequential Organ Failure Assessment Score“ (qSOFA) wird vor allem in der präklinischen Notfallmedizin genutzt, um Patient\*innen mit einer hohen Wahrscheinlichkeit auf einen schlechten Outcome bei Verdacht auf Sepsis herauszufiltern. Bei Patient\*innen, die zwei der folgenden drei qSOFA-Kriterien erfüllen, ist von einem schlechteren Outcome (längere Aufenthalte auf der Intensivstation, erhöhte Mortalitätsrate von bis zu 54 %) auszugehen (34):

- Atemfrequenz  $\geq 22$ /min,
- verändertes Bewusstsein (Glasgow Coma Score < 15),
- systolischer Blutdruck  $\leq 100$  mmHg.

Im Jahr 2017 wurden global circa 50 Millionen Fälle von Sepsis mit 11 Millionen Todesfällen gemeldet. Dies entspricht einer Mortalität von circa 20 % (35).

In Österreich zeigten sich in den Jahren 2011 bis 2020 insgesamt rund 93.000 Entlassungen, bei denen Sepsis (ICD-10 A40 oder A41) als Hauptdiagnose oder Zusatzdiagnose dokumentiert wurde (36).

### 1.5.2 Pathophysiologie und Klinik

Zu Beginn der Sepsis steht eine Entzündungsreaktion durch ein Pathogen. In weiterer Folge werden durch verschiedenste Mechanismen humorale, immunologische und metabolische Reaktionskaskaden aktiviert. Respiratorische Infektionen, Harnwegsinfektionen (HWI), gastrointestinale Infektionen sowie Haut- und Schleimhautinfektionen gehören zu den häufigsten Primärinfektionsherden, die zu Sepsis führen können. Das Pathogen hat auf seiner Oberfläche pathogenassoziierte molekulare Muster (PAMPs). Diese PAMPs können in Form von Lipopolysacchariden (LPS) bei gramnegativen Bakterien, Lipoteichonsäuren bei grampositiven Bakterien oder Glykolipiden bei Pilzen wie z. B. Phospholipomannan bei *Candida albicans* sowie als bakterielle Endotoxine auftreten. Diese werden von Zellen des unspezifischen Immunsystems (Makrophagen, NK-Zellen und neutrophilen Granulozyten) durch Pattern-Recognition-Receptors (PRR) erkannt, die Pathogene phagozytieren und eine Entzündungsreaktion einleiten. Diese Entzündungsreaktion wird durch die Freisetzung verschiedener Mediatoren, z. B. Tumornekrosefaktor Alpha (TNF $\alpha$ ), Interleukin-1 (IL-1) oder Interleukin-6 (IL-6), ausgelöst. (37,38)

Die proinflammatorischen Mediatoren führen zur Proliferation und Aktivierung von Leukozyten, endothelialen Adhäsionsmolekülen und Chemokinen sowie zur Produktion von Akut-Phasen-Proteinen. Dies bewirkt, dass Immunzellen zum Entzündungsort geleitet werden und das Komplementsystem aktiviert wird. Makrophagen und ihre Vorläuferzellen, Monozyten, phagozytieren die Pathogene und sind für die Ausschüttung von proinflammatorischen Mediatoren verantwortlich. Durch diese Reaktion kommt es auch zu einer Vasodilatation im lokalen Gewebe. Endothelzellen exprimieren unter anderem Selektin 1, Vascular Cell Adhesion Protein 1 (VCAM-1) und interzelluläres Zelladhäsionsmolekül 1 (ICAM-1), die die Permeabilität beeinflussen. Selektin 1 ist ein Adhäsionsmolekül, das die Adhäsion von Immunzellen am Endothel erleichtert. Durch VCAM-1 weiten sich die Gap Junctions um die Leukozyten, um den Übertritt aus dem Blut ins Gewebe zu erleichtern. Die aktivierten Endothelzellen setzen auch vermehrt Mediatoren frei, die die Gerinnungskaskade aktivieren und Thrombozyten anlocken. Dies dient der Bildung von Thromben bei Verletzungen und verhindert die Ausbreitung von Pathogenen. (37,38)

Des Weiteren führt die Freisetzung von proinflammatorischen Zytokinen (Interleukin-1, Interleukin-6 und TNF- $\alpha$ ) zu organspezifischen Reaktionen, z. B. Fieberreaktion durch

Hypothalamusregulierung, Synthese von Akut-Phasen-Proteinen durch die Leber, Erhöhung der Permeabilität des Endothels etc. Hierbei ist zu beachten, dass diese Prozesse durch andere Faktoren balanciert werden. Als Gegenspieler werden Interleukin-10 (IL-10) und Prostaglandine ausgeschüttet, um die Entzündungsreaktion im Gleichgewicht zu halten. (37,38)

Bei der Sepsis gerät jedoch die Entzündungsreaktion aus diesem Gleichgewicht. Faktoren wie Lebensalter, Geschlecht, bestehende Vorerkrankungen, Gebrechlichkeit (im Englischen „frailty“), Vormedikation, Genetik und Umwelt des Individuums spielen eine Rolle. Außerdem sind die Virulenz des spezifischen Pathogens und die Erregerlast der Infektion von Bedeutung. (37)

Eine Überreaktion der Pattern-Recognition-Rezeptoren (PRR) führt zur Über- oder Untersteuerung der vielen simultanen Abläufe der Entzündungsreaktion. Es kann sowohl zu einer verstärkten Vasodilatation als auch zur Vasokonstriktion kommen. Das Gerinnungssystem kann mit vermehrter Thrombenbildung reagieren oder mit einer abgeschwächten Gerinnungsreaktion. Hierbei ist zu beachten, dass bei ungehemmten Koagulationskaskaden ein Verbrauch der Koagulationsfaktoren im Blut erfolgt und es zur Entstehung von Mikrothromben und disseminierter intravasaler Koagulopathie (DIC) kommt. (38)

Überexprimierte Zytokine können an unbeteiligten Orten im Körper eine Entzündungsreaktion auslösen. Eine Entzündungsreaktion, die den ganzen Körper und verschiedene Organe betrifft, führt zur möglichen Dysregulation unter anderem von Sympathikus und Parasympathikus sowie der Proteinsynthese und weiteren Immunreaktionen. (37)

Im Herz können mikro- und makrovaskuläre Veränderungen zur Einschränkung der Herzleistung führen. Mikrovaskuläre Veränderungen, die die verstärkte Adhäsion von Leukozyten und die Vasokonstriktion begünstigen, können in den Koronararterien eine verminderte Perfusion auslösen. Die Entzündungsreaktion in den Myokardzellen verringert die Kalziumsensitivität, was wiederum die Kontraktilität der Herzmuskelzellen reduziert. Außerdem haben septische Patient\*innen eine eingeschränkte Funktion der Mitochondrien, was bei einem energieintensiven Organ wie dem Herz zu einer verminderten Leistungsfähigkeit führen kann. Diese Verminderung kommt nach einigen Studien durch den Einfluss von TNF- $\alpha$  und Interleukin-1 Beta (IL-1 $\beta$ ) auf die Kardiomyozyten zustande. (38,39)

Durch die Verstärkung der Gefäßwanddurchlässigkeit kann es zum vermehrten Austritt von Flüssigkeit ins Gewebe kommen. Dies kann unter anderem die Perfusion, den kolloidosmotischen Druck und den Plasmaspiegel von Medikamenten beeinflussen. Bei septischen Patient\*innen kann es allerdings auch infolge von erhöhter Temperatur und Diarrhoe zu einem Flüssigkeitsverlust nach außen kommen. (37)

Der Sympathikus ist während der Sepsis hochreguliert, allerdings können die Katecholamin-Rezeptoren bei septischen Patient\*innen eine verminderte Sensibilität zeigen. Zusätzlich kann eine durch Zytokine stimulierte Überexpression von Stickstoffoxiden zur peripheren Vasodilatation und daraus resultierender Hypotonie führen. Die Hypotonie, gekoppelt an eine geringere Herzfunktion, kann zur Minderperfusion von Organen führen, was deren Funktion beeinträchtigt. (37,39)

## 1.6 Immunologische Eigenschaften von Lipoproteinen

In den letzten Jahrzehnten wurde in einigen Studien festgestellt, dass Lipoproteine immunmodulatorische Eigenschaften haben und eine mögliche Rolle im Immunsystem spielen. Einige dieser Eigenschaften sind (42-68):

### 1.6.1 Bindung und Neutralisierung von bakteriellen Endotoxinen

Lipoproteine können durch Bindung von verschiedenen bakteriellen Endotoxinen ihre schädlichen Eigenschaften neutralisieren und den Organismus schützen. Diese Eigenschaft zeigt sich insbesondere bei HDL. (40–42)

Verschiedene HDL-assoziierte Proteine erleichtern den Transfer von freien LPS zu Lipoproteinen, darunter das LPS-bindende Protein (LBP), das Cholesterinester-Transferprotein (CETP) und das Phospholipid-Transferprotein (PLTP). LBP scheint dabei von besonderer Bedeutung zu sein (42,43). Das LBP ermöglicht auch die Übertragung des LPS von HDL zu anderen Lipoproteinen, wobei VLDL und LDL die höchste Affinität nach dem HDL zeigen (44,45). Die Sequestrierung von Lipopolysacchariden in Lipoproteinen verhindert die Interaktion mit Toll-like-Rezeptoren (z. B. Toll-Like-Receptor 4 oder TLR4) und die Zytokinausschüttung (42,46). Da bakterielle Endotoxine zu einer Sepsis führen können, könnten die Lipoproteine einen möglichen Einfluss auf den Verlauf einer Sepsis haben (42). Die Affinität zur Bindung von LBP scheint mit dem Anteil an Phospholipiden in Lipoproteinen assoziiert zu sein (47).

Die Neutralisierungsfunktion von Lipoproteinen beschränkt sich nicht nur auf die Bindung von LPS in gramnegativen Bakterien. Lipoproteine können außerdem Lipoteichonsäuren (LTA), einen wichtigen Bestandteil der Zellwand grampositiver Bakterien, binden und neutralisieren. Hier zeigt sich HDL mit der größten Bindungsaffinität, wobei HDL die Aktivierung von Makrophagen durch LTA inhibiert. (41,48)

#### 1.6.2 Eliminierung von Endotoxinen durch Abtransport

Endotoxine können vom Organismus nicht metabolisiert werden und müssen durch Ausscheidung entfernt werden, wobei die Leber das Hauptorgan für die Eliminierung ist. Dies geschieht durch die Aufnahme von Endotoxinen durch Parenchymzellen und Zellen im Lebersinusoid (Kupffer-Zellen und Endothelzellen), wobei der Toll-Like-Rezeptor 4 (TLR4) eine entscheidende Rolle bei der Aufnahme von Endotoxinen spielt. (49)

Die lipopolysaccharidinduzierte Internalisierung des TLR 4 wird durch das Protein Cluster of Differentiation 14 (CD14) gesteuert (47).

Lipoproteine können gebundene Endotoxine durch einen alternativen Weg eliminieren, der dem reversen Cholesterintransport sehr ähnlich ist. Dieser „umgekehrte Lipopolysaccharid-Transportweg“ (im Englischen der sogenannte „Reverse Lipopolysaccharide Transport Pathway“) umfasst die Disaggregation von Endotoxinen (LPS oder LTA), deren Bindung an Lipoproteine, deren Transport und Aufnahme durch die Leber und letztlich Ausscheidung in die Galle. Dieser Eliminierungsweg wird in der unteren Abbildung 1 in vereinfachter Form dargestellt. (50,51)

An diesem Eliminierungsweg nehmen mehrere Enzyme teil. Neben LBP umfasst dieser Prozess das Bactericidal/Permeability-Increasing Protein (BPI) und das Phospholipid-Transferprotein (PLTP). Das CETP zeigte keine Fähigkeit zur Übertragung von LPS zwischen verschiedenen Lipoproteinen. LBP kann zusammen mit CD14 den Transfer von Lipopolysacchariden zum Toll-like-Rezeptor-4/Myeloid Differentiation Factor 2 oder TLR4/MD2 (MD 2 ist der Korezeptor des TLR4) -Komplex katalysieren. Dadurch wird der Rezeptorkomplex des TLR4/MD2 induziert, was zur Monozytenaktivierung und proinflammatorischen Reaktion beiträgt. (52–54)

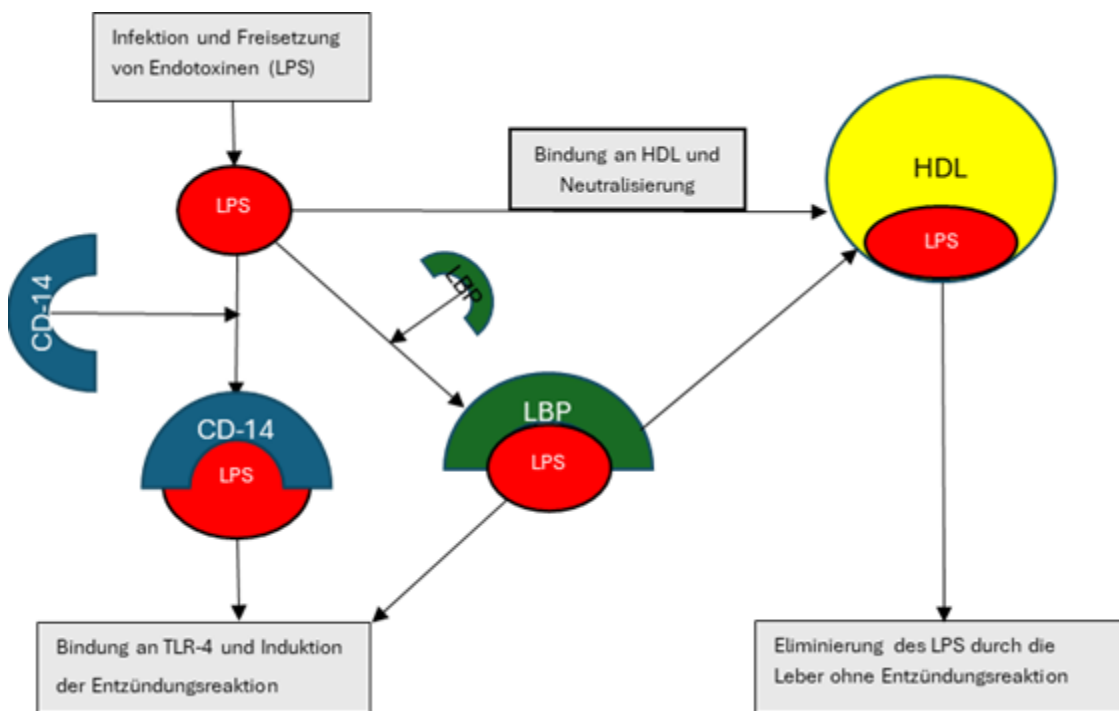
LBP kann jedoch die Endotoxine auch an Lipoproteine weitergeben. Dies führt zu einer erniedrigten proinflammatorischen Reaktion gegenüber der Aufnahme durch TLR4. Der Transport von LPS durch Lipoproteine ist nicht nur durch HDL möglich, sondern auch durch LDL, jedoch über einen Prozess, der durch LBP und PLTP ermöglicht wird. (44)

Die Endotoxin-Eliminierung durch Lipoproteine wird wahrscheinlich durch verschiedene Rezeptoren ermöglicht. Endotoxine, die an LDL gebunden sind, werden laut Tierstudien und Studien über PCSK9 vermutlich durch den LDL-Rezeptor (zusammen mit LDL) aufgenommen. (55–59)

Eine Reihe von Experimenten untermauert die These, dass eine reduzierte PCSK9-Funktion und die daraus resultierende erhöhte LDL-Rezeptor-Expression in Hepatozyten mit einer erhöhten Endotoxin-Clearance über den LDL-Rezeptor, einer verminderten Entzündungsreaktion und einem verbesserten Überleben nach septischem Schock assoziiert sind (60–62).

Der genaue Ablauf der direkten Abgabe von Endotoxinen durch HDL in Hepatozyten ist noch unklar. Es besteht die Hypothese, dass endotoxinbeladenes HDL durch den SR-B1-Rezeptor aufgenommen wird. (63)

Abbildung 1: Eliminierungsweg von LPS mittels HDL durch den umgekehrten Lipopolysaccharid-Transportweg (adaptiert von Murch et al. (42))



CD-14: Cluster of Differentiation 14, LPS: Lipopolysaccharide, LBP: Lipopolysaccharide Binding Protein, HDL: High Density Lipoproteins, TL4: Toll-Like Receptor 4

### 1.6.3 Direkte Antiinflammatorische Funktion

Spezifische Lipoproteine beeinflussen den Inflamationsprozess nicht nur durch Neutralisierung von pathogenen Stoffen, sondern auch durch direkte Immunmodulation. In einer Studie aus dem Jahr 2008 wurde festgestellt, dass HDL (und Apo-AI) durch die Inhibition der CD11b-Aktivierung die Immunantwort moduliert und inhibiert. CD11b kontrolliert die Monozytenaktivität während der Inflammation. (64)

HDL scheint nach einer Studie aus dem Jahr 2014 zudem ein wichtiger Modulator des „Activating Transcription Factor 3“ (ATF3)-Gens zu sein. Das ATF3-Gen ist ein transkriptionsregulierendes Gen in Makrophagen. Durch die Stimulierung von ATF3 wird die Ausschüttung von Zytokinen durch die Aktivität von Toll-Like-Rezeptoren (TLR) inhibiert. Dies verhindert eine weitere Eskalation von Inflammation und wirkt schützend gegenüber einer Entgleisung der Entzündungsreaktion. (65)

Andere Immunmodulatoren, die von HDL beeinflusst werden, sind das Akut-Phasen-Protein Serum-Amyloid A (SAA) und die Zytokine der Typ-I-Interferon-Gruppe (66,67).

#### 1.6.4 Rolle bei der Kortikosteroid-Produktion

Glukokortikoide sind Steroidhormone, die von der Nebennierenrinde produziert werden. Eine ihrer wichtigsten Funktionen ist ihre antiphlogistische bzw. antiinflammatorische Wirkung. Die Glukokortikoide können eine Entzündungsreaktion auf nahezu allen Ebenen hemmen, indem sie den Zellstoffwechsel der beteiligten Zellen steuern. Die Aktivierung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse bei systemischen Entzündungen führt zur Produktion von Glukokortikoiden, die eine kritische Rolle in der Aufrechterhaltung der Homöostase spielen. Für die normale Produktion von Glukokortikoiden ist jedoch eine ausreichende Zufuhr von Cholesterin durch HDL erforderlich, das über SR-B1-Rezeptoren aufgenommen wird. Somit ist die normale Funktion von Lipoproteinen ein wichtiger Faktor in der Inhibition von Entzündungsprozessen. Im Fall von defekten SR-B1-Rezeptoren oder unzureichender Zufuhr von Cholesterin durch HDL wird die Glukokortikoidproduktion inhibiert. Infolgedessen können inflammatorische Prozesse nicht mehr ausreichend inhibiert werden. In Tierstudien zeigte sich dies mit einer erhöhten Mortalität bei Sepsis (63,68).

## Kapitel 2 Material und Methoden

Das Ziel dieser systematischen Literaturrecherche ist es, die bestehende Evidenz zur Rolle von Lipoproteinen in der Intensivmedizin zusammenzufassen und übersichtlich darzustellen. Der Hauptfokus lag hierbei auf Patient\*innen mit Sepsis. Die Literaturrecherche erfolgte gemäß den PRISMA-Richtlinien für systematische Übersichtsarbeiten und Metaanalysen.

Für die Literaturrecherche wurden folgende Forschungsfragen gestellt:

1. Wie verhalten sich Lipoproteine und Lipoproteinsubklassen bei Patient\*innen mit Sepsis in Bezug auf Krankheitsverlauf und Mortalität?
2. Welche Rolle spielen Lipoproteine bei anderen Krankheitsbildern oder speziellen Umständen in der Intensivmedizin?

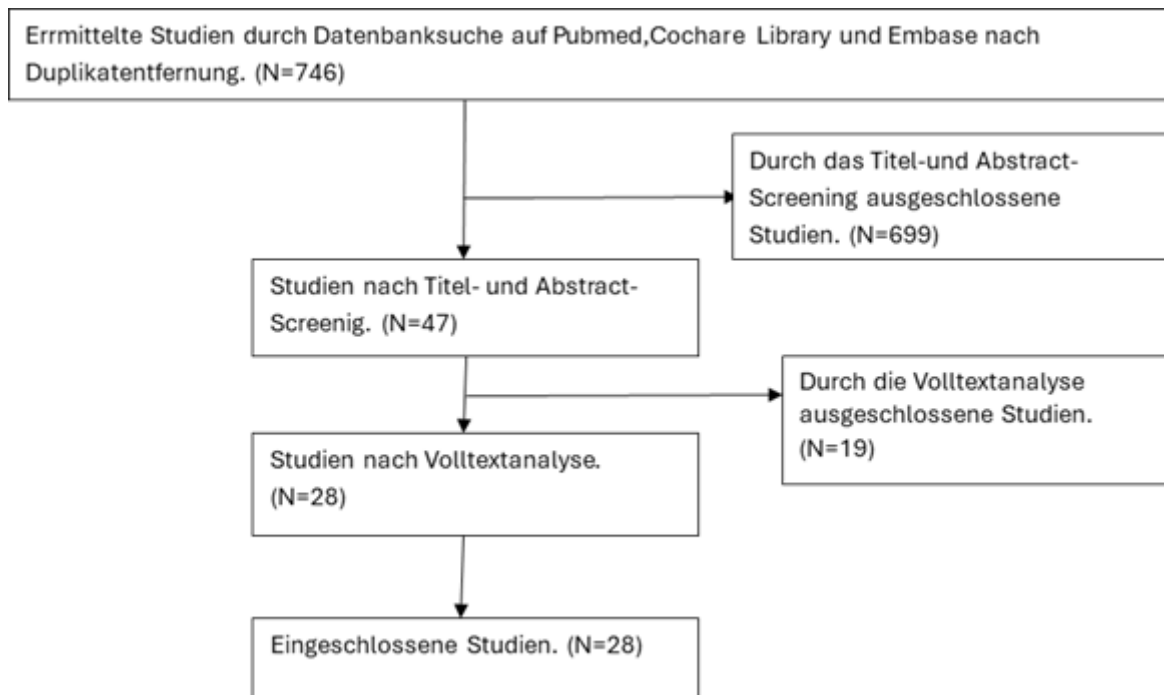
Hierfür wurden die Datenbanken PubMed, Cochrane Library und Embase mittels spezifischer Suchbegriffe durchsucht. Diese waren:

- a. „Lipoproteins“
- b. „Apolipoproteins“
- c. „Intensive Care Unit“
- d. „Critical Care“
- e. „Sepsis“
- f. „Septic Shock“
- g. „Critical Illness“

Diese Begriffe wurden durch die Nutzung von AND und OR in den Datenbanken kombiniert, um eine genauere Selektion der Literatur zu ermöglichen.

Insgesamt ergab die Datenbankrecherche nach Entfernung der Duplikate 746 Treffer. Es erfolgte ein Titel- und Abstract-Screening anhand der definierten Ein- und Ausschlusskriterien. Im Anschluss daran wurde bei 47 Artikeln eine Volltextesichtung durchgeführt. Schlussendlich wurden 28 Studien zur Beantwortung der Forschungsfragen verwendet. Der Prozess der Literatursuche wird in Abbildung 2 als Flussdiagramm dargestellt.

Abbildung 2: Der Ablauf der Studienermittlung dargestellt als Flussdiagramm



#### Einschlusskriterien:

Zur Auswahl von geeigneten Studien wurden diese Einschlusskriterien definiert:

- i. Studien in deutscher oder englischer Sprache
- ii. Veröffentlichungszeitraum: 2004 bis 2024
- iii. Studien, die sich mit relevanten Krankheitsbildern in der Intensivmedizin wie Sepsis, ARDS, Multiorganversagen, Trauma, Pankreatitis oder Patient\*innen unter extrakorporaler Membranoxygenierung (ECMO) in der Intensivstation befassen
- iv. Studien mussten sich auf Patient\*innen auf der Intensivstation (ICU-Patient\*innen) oder Patient\*innen in der Notaufnahme beziehen

#### Ausschlusskriterien:

- i. Tierstudien
- ii. Pädiatrische Studien
- iii. Nicht abgeschlossene Studien

## Kapitel 3 Ergebnisse

Es wurden insgesamt 28 Studien in das vorliegende Scoping Review eingeschlossen. Dabei handelt es sich um zehn retrospektive Kohortenstudien, 14 prospektive Kohortenstudien, zwei Metaanalysen, eine Querschnittsstudie und ein systematisches Review. Von diesen befassten sich 18 mit der Assoziation von Lipoproteinen und der Mortalität von bzw. dem Schweregrad des Krankheitsbilds bei ICU-Patient\*innen mit Sepsis. Zehn Studien befassten sich mit Lipoproteinen und ICU-Patient\*innen ohne spezifischen Fokus auf Sepsis.

Die jeweiligen Studien werden in Tabelle 3 und 4 zusammengefasst.

Tabelle 3: Studien über Sepsis und Lipoproteine in der Intensivmedizin.

Autor und Erscheinungsjahr	Studientyp	Population	Thema	Ergebnisse
Tanaka et al. (2021) (69)	PS	205	Lipoproteine, Sepsis	Niedrige Lipoproteinwerte auf der Intensivstation waren mit der Kurzzeitmortalität assoziiert.
Hofmaenner et al. (2023) (70)	MA	17 Studien (mit Insgesamt 1204 Patient*innen)	Lipoproteine und Mortalität bei Sepsis-Patient*innen	Bei Patient*innen, die mit einer Sepsis auf die Intensivstation eingeliefert wurden, war die Sterblichkeit mit niedrigeren Werten von Gesamtcholesterin, HDL-Cholesterin und LDL-Cholesterin, nicht aber von Triglyceriden assoziiert.
Liu et al. (2020) (71)	SR	7 Studien	HDL, Sepsis	Niedriges HDL-C ist mit einer erhöhten Mortalität bei Patient*innen mit Sepsis assoziiert, jedoch zeigte sich keine Assoziation zur Entwicklung von Sepsis und niedrigem HDL-C.
Taylor et al. (2024) (72)	MA	23 Studien	Lipoproteine, Sepsis	Die systemischen Cholesterinwerte (TC, HDL-C und LDL-C) bei Aufnahme auf die Intensivstation stehen in einem umgekehrten Verhältnis zur Mortalität.
Black et al. (2024) (73)	PS	214 Patient*innen	ARDS, Sepsis und Lipoproteine	Eine Erniedrigung von LDL-C, HDL-C und Apo-AI nach der Aufnahme ist mit einer erhöhten

				Mortalität bei Sepsis Patient*innen mit ARDS assoziiert.
Tanaka et al. (2022) (74)	PS	219 Patient*innen	Sepsis, Leberdysfunktion und Lipoproteine	Sepsisbedingte Leberdysfunktion ist mit erniedrigter HDL-C-Konzentration und erhöhter Mortalität assoziiert. In dieser Patient*innengruppe bestand jedoch keine Assoziation zwischen der HDL-C-Konzentration und Mortalität.
Cristea et al.(2017) (75)	PS	200 Patient*innen	HDL, MODS*, Sepsis	HDL-C sinkt stark bei Patient*innen mit Multiorganversagen (MODS*) und bei nicht-überlebenden Patient*innen. Bei einer ROC**-Kurvenanalyse zeigte sich das HDL-C als bester Prädiktor für MODS-Entwicklung und Mortalität bei Sepsis-Patient*innen.
Karaha & Cifici et al.(2020) (76)	RS	69 Patient*innen	NHHR***, Sepsis, Mortalität	Eine erhöhte NHHR ist mit erhöhter Mortalität bei Patient*innen assoziiert.
Zhang et al. (2024) (77)	RS	3142 Patient*innen aus der MIMIC-IV-Datenbank	HDL und andere Lipoproteine, Sepsis	Ein erhöhtes Verhältnis von Nicht-HDL zu HDL-Konzentration (NHHR) ist mit erhöhter Mortalität und Schweregrad bei Sepsis-Patient*innen bei der Intensivaufnahme assoziiert.
Chang et al (2022) (78)	RS	724 Patient*innen	NHHR***, Sepsis, Mortalität	Das NHHR*** ist mit der Mortalität bei Sepsis-Patient*innen auf der Intensivstation in einer u-förmigen Relation assoziiert, da sehr hohes und sehr niedriges NHHR mit einer erhöhten Mortalität assoziiert sind.
Walley et al. (2019) (79)	RS	632 Patient*innen	LDL, Sepsis	Eine genetische bedingte niedrige LDL-Konzentration ist nicht mit einer erhöhten Mortalität bei Sepsis-Patient*innen assoziiert.
Chen et al (2024) (80)	QS	130 Patient*innen	HDL, Sepsis	Die entzündungshemmende Kapazität von Plasma ist bei Sepsis-Patient*innen reduziert und diese

				Assoziation hängt von der HDL-C-Konzentration ab. Bei Sepsis-Patient*innen korreliert diese Kapazität mit dem Schweregrad der Sepsis.
Winkler et al. (2019) (81)	PS	100 Patient*innen	S1P****, HDL, Sepsis, MODS	S1P-Konzentration ist während der Sepsis reduziert und mit erhöhter Mortalität assoziiert. Als Grund dafür wurde eine Erniedrigung der HDL-Konzentration sowie die fehlende Bindung mit S1P identifiziert.
Guirgis et al. (2018) (82)	PS	80 Patient*innen	HDL, Sepsis	Die Konzentration von dysfunktionalem HDL (DysHDL) ist mit einem schlechterem SOFA-Score bei Sepsis-Patient*innen assoziiert.
Berbee et al. (2008) (83)	PS	17 Patient*innen	Apo-CI, Sepsis	Bei Patient*innen mit schwerer Sepsis ist der Plasma-Apo-CI-Spiegel erniedrigt. Bei Überlebenden waren die Apo-CI-Spiegel auch nach Korrektur der Lipidwerte höher. Im Gegensatz dazu blieben die Apo-CI-Spiegel bei Nichtüberlebenden niedrig.
Guirgis et al. (2021) (84)	PS	104 Patient*innen	Lipoproteine, Apolipoproteine, 1-Jahres-Mortalität bei Sepsis	Die langfristige körperliche Leistung basierend auf dem Zubrod-Score, nach chirurgischer Sepsis zeigte sich unabhängig vom Lipoproteinprofil, jedoch zeigt eine niedrige Apo-AI-Konzentration eine Assoziation mit der 1-Jahres-Mortalität.
Barlage et al. (2009) (85)	PS	151 Patient*innen	Apolipoproteine, Sepsis	Ein niedrige Apo-AI-Konzentration ist mit einer erhöhten 30-Tage-Mortalität bei Sepsis assoziiert; und die Abnahme der Apo-AI-Konzentration und des HDL-Cholesterins korreliert mit einer erhöhten Thrombozytenaktivierung.
Liu et al. (2023) (86)	RS	1027 Patient*innen aus der MMIC-IV-Datenbank	Lymphozyten, HDL, Sepsis und Mortalität	Eine Erniedrigung von Lymphozyten-zu-HDL-Konzentration (LHR) ist mit erhöhter Mortalität bei Sepsis-Patient*innen assoziiert

--	--	--	--	--

PS: Prospektive Studie; RS: Retrospektive Studie; QS: Querschnitts Studie; MA: Metaanalyse; SR: Systemisches Review; \*MODS: Multiorganversagen; \*\*ROC: Receiver Operating Characteristic; \*\*\*NHHR: Non-HDL-To-HDL-Ratio; \*\*\*\*S1P: Sphingosine-1-phosphate.

Tabelle 4: Studien über Lipoproteine und andere Krankheiten bei ICU-Patient\*innen oder spezielle Umstände in der Intensivmedizin.

Tanaka et al. (2017) (87)	PS	75 Patient*innen	Lipoproteine, Trauma und Sepsis	Das Lipidprofil war bei Intensivpatient*innen mit Sepsis und Trauma unterschiedlich: Die HDL-Werte waren bei septischen Patient*innen niedrig, während ihre Konzentration bei Traumapatient*innen nicht verändert war.
Li et al. (2023) (88)	RS	27.316 Patient*innen	ICU-Mortalität und Lipoproteine	Niedrige LDL-C-, TC- und HDL-C-Werte waren mit erhöhter Mortalität bei Intensivpatient*innen assoziiert, insbesondere bei Kombination von niedrigen LDL-C- und HDL-C-Werten.
Tanaka et al. (2021) (89)	PS	25 Patient*innen	Oxygenierung, Lipoproteine	Lipoproteine zeigten keine Assoziation mit der Mortalität oder dem Schweregrad bei ICU-Patient*innen, die ein ECMO benötigten.
Schruckta et al. (2016) (90)	PS	270 Patient*innen	HDL-Funktion, Mortalität in der ICU	Die verminderte antioxidative HDL-Funktion stellt einen unabhängigen Prädiktor der 30-Tage-Mortalität sowie der Langzeitmortalität.
Liu et al (2024) (91)	RS	837 Patient*innen	LDL, HDL, intrakranielle Blutung	Das Verhältnis von LDL-zu-HDL war negativ mit der Kurzzeitmortalität bei kritisch kranken ICH-Patient*innen assoziiert.

Wu et al. (2020) (92)	RS	166 Patient*innen	LDL, HDL und Pankreatitis	Das HDL-zu-LDL-Verhältnis ist mit erhöhter Mortalität bei akuter Pankreatitis assoziiert
Peng et al. (2014) (93)	PS	66 Patient*innen	Apo-AI, HDL, Pankreatitis	Ein niedriger Serumspiegel von HDL und APO-AI bei Aufnahme auf die Intensivstation ist mit dem Schweregrad der Pankreatitis assoziiert.
Chien et al. (2015) (94)	RS	40 Patient*innen	Lipoproteine, Pneumonie	Eine Erniedrigung der HDL-C-Konzentration während des Aufenthalts auf der Intensivstation war mit erhöhter Mortalität assoziiert.
Yue et al. (2021) (95)	RS	48 Patient*innen	Covid-19, Lipoproteine	Erniedrigtes HDL bei Patient*innen auf der Intensivstation ist mit erhöhter Mortalität bei einer Covid-19-Infektion assoziiert.
Tanaka et al. (2020) (96)	PS	46 Patient*innen	Lipoproteine, Covid-19	Die Lipoprotein-Konzentrationen bei der Aufnahme auf die Intensivstation sind bei Patient*innen mit schwerer Covid-19-Pneumonie niedrig, stehen aber nicht in Assoziation mit einer erhöhten Mortalität oder dem Schweregrad der Krankheit. Im Fall einer bakteriellen Superinfektion während des Intensivaufenthalts sind niedrige Lipoprotein-Konzentrationen hingegen mit erhöhter Mortalität Assoziiert.

PS: Prospektive Studie; RS: Retrospektive Studie; QS-Querschnittsstudie; MA-Metaanalyse; SR: Systemisches Review.

### 3.1 Lipoproteine und Sepsis

Lipoproteine haben antiinflammatorische und antioxidative Eigenschaften. Da die normale Immunfunktion bei Sepsis gestört ist, könnte das Lipoproteinprofil durch die Sepsis verändert werden. Deshalb wäre es möglich, dass Veränderungen im Lipidprofil Aussagen über die Entwicklung und den Schweregrad der Sepsis geben könnten. Diese Hypothese haben mehrere Forscher\*innen untersucht:

In einer Studie von Tanaka et al. (2021) wurde die Assoziation zwischen der Lipoproteinkonzentration und der 28-Tage-Mortalität sowie 1-Jahres-Mortalität bei septischen Patient\*innen auf der Intensivstation analysiert. In dieser prospektiven, multizentrischen Studie wurden 205 Intensivpatient\*innen mit Sepsis eingeschlossen. Hier wurde das Lipidprofil (HDL-C, LDL-C und TAG-Konzentration) am Aufnahmetag und am dritten Tag auf der Intensivstation ermittelt. Diese wurden danach in Bezug auf die 28-Tage-Mortalität und 1-Jahres-Mortalität auf Assoziation untersucht. Es zeigte sich, dass sich bei Sepsis-Patient\*innen die HDL- und LDL-Konzentrationen während der Zeit auf der Intensivstation verringerten, während die TAG-Konzentration keine signifikante Veränderung aufwies. Die HDL- und LDL-Konzentrationen erholten sich am Tag der Entlassung, jedoch waren diese Werte niedriger im Vergleich zu den Werten vor der Aufnahme ins Krankenhaus. Bei verstorbenen Patient\*innen wurde eine stärkere Erniedrigung der HDL- und LDL-Konzentrationen als bei überlebenden Patient\*innen beobachtet. Besonders niedrige HDL-Werte (unter 0,4 mmol/l) am Tag der Aufnahme standen in signifikanter Assoziation mit einer erhöhten 28-Tage-Mortalität ( $p = 0,034$ ), während eine niedrige LDL-Konzentration (unter 2,2 mmol/L) am Tag der Aufnahme sogar hochsignifikant mit einer erhöhten 90-Tage- und 1-Jahres-Mortalität assoziiert war ( $p = 0,007$ ). (69)

Die Assoziation von Lipoproteinen mit einer erhöhten oder erniedrigten Mortalität bei Intensivpatient\*innen mit Sepsis wurde in der Metaanalyse von Hofmaenner et al. (2023) untersucht. Es wurden 18 Studien mit insgesamt 1.283 Intensivpatient\*innen analysiert. Dabei zeigte sich die Hypcholesterinämie am Aufnahmetag in Bezug auf LDL-C- und

HDL-C-Konzentrationen als Risikofaktor für eine erhöhte Mortalität bei Intensivpatient\*innen mit Sepsis, jedoch konnte keine signifikante Assoziation zwischen der TAG-Konzentration und der Mortalität beobachtet werden. Auch die Autor\*innen der Metaanalyse von Liu et al. (2020) zur HDL-Konzentration und Sepsis-Mortalität kamen zu diesem Schluss. Hier wurden 7 Studien mit insgesamt 791 Patient\*innen in die Metaanalyse eingeschlossen. Eine niedrige HDL-Konzentration am Tag der Aufnahme auf der Intensivstation war signifikant mit einer erhöhten Mortalitätsrate assoziiert. Das gepoolte Odds Ratio (OR) für die Gesamtmortalität betrug 2.00 (95 % Konfidenzintervall: 1,23–3,42), was auf eine nahezu doppelt so hohe Sterblichkeit bei Patient\*innen mit HDL-Werten unter dem Median hinweist. In der Metaanalyse wurde keine signifikante Assoziation zwischen der HDL-Konzentration vor der Aufnahme auf der Intensivstation und einem erhöhten Risiko der Sepsis-Entstehung bei Patient\*innen auf der Intensivstation beobachtet. (70,71)

Die Metaanalyse von Taylor et al. (2024) untersuchte die Assoziation zwischen systemischen Cholesterinwerten (Gesamtcholesterin (TC), LDL-C und HDL-C) und der 30-Tage-Mortalität bei Intensivpatient\*innen, mit besonderem Fokus auf Sepsis-Patient\*innen. Die Studie basiert auf der Analyse von 24 prospektiven Kohortenstudien mit insgesamt 2542 Patient\*innen. Von diesen Studien befassten sich 17 hauptsächlich mit Sepsis-Patient\*innen, während sieben Studien andere Krankheitsbilder (z. B. akute Pankreatitis, Multiorganversagen etc.) untersuchten. Im Vergleich zwischen verstorbenen Patient\*innen und überlebenden Patient\*innen zeigten sich signifikante Unterschiede im HDL-C, LDL-C und Gesamtcholesterin (TC). Der Unterschied im HDL-C-Wert zwischen den beiden Gruppen lag am Aufnahmetag im Durchschnitt bei 7,06 mg/dL. Auch das Gesamtcholesterin mit einer durchschnittlichen Differenz von 21,86 mg/dl und LDL-C mit einer durchschnittlichen Differenz von 8,79 mg/dl waren bei verstorbenen Patient\*innen am Aufnahmetag niedriger. (72)

Black et al. (2024) untersuchten das Lipoproteinprofil bei Intensivpatient\*innen mit Sepsis, mit Fokus auf den Einfluss auf die Mortalität bei Patient\*innen mit zusätzlichem akuten Atemnotsyndrom (ARDS). In der Studie wurden die Lipidwerte von 214 Patient\*innen (darunter 48 mit ARDS) zu zwei Zeitpunkten gemessen: Der erste Messpunkt lag innerhalb der ersten 24 Stunden nach der Erstaufnahme in der Ambulanz, während die zweite Messung zwischen 48 und 72 Stunden nach der Erstaufnahme durchgeführt wurde. Die

Werte wurden zwischen Patient\*innen mit und ohne ARDS sowie zwischen ARDS-Überlebenden und Nicht-Überlebenden verglichen. Bei der Aufnahme wurde bei den Lipidwerten zwischen ARDS- und Nicht-ARDS-Patient\*innen kein signifikanter Unterschied beobachtet. Jedoch zeigte sich am zweiten Messpunkt ein Unterschied zwischen der ARDS- und Nicht-ARDS-Kohorte in Bezug auf die HDL-, LDL- und Apo-AI-Konzentration. Hier zeigte die ARDS-Kohorte eine signifikant niedrige LDL-C-Konzentration im Vergleich zur Nicht-ARDS-Kohorte. (73)

Im Vergleich von überlebenden und verstorbenen Patient\*innen mit ARDS zeigten überlebende Patient\*innen signifikant höhere Werte von LDL, HDL und Apo-AI am zweiten Messpunkt als verstorbene Patient\*innen. Auch im Vergleich von Lipidprofilen am ersten Messpunkt hatten nicht überlebende Patient\*innen eine signifikant niedrigere LDL- und Apo-AI-Konzentration als überlebende Patient\*innen in der ARDS-Kohorte. Die TAG-Konzentration unterschied sich in keinem der Vergleiche signifikant. (73)

Eine andere Studie von Tanaka et al. (2022) untersuchte den Zusammenhang zwischen Leberfunktionsstörungen, Lipoproteinkonzentrationen (insbesondere der HDL-Konzentration) und der Sterblichkeit bei Sepsis-Patient\*innen auf der Intensivstation. Das Ziel war es zu klären, ob eine sepsisbedingte Leberdysfunktion mit Veränderungen der Lipidprofile einhergeht und wie diese Faktoren die Prognose beeinflussen. In dieser prospektiven Studie wurden 219 erwachsene Patient\*innen mit Sepsis oder septischem Schock eingeschlossen. Patient\*innen mit vorbestehenden Lebererkrankungen oder mit einer Immunsuppression wurden ausgeschlossen. Eine sepsisassoziierte Leberdysfunktion wurde in der Studie als ein Bilirubinwert  $\geq 34 \mu\text{mol/L}$  (2-facher Normalwert) oder erhöhte Leberenzyme (Aspartat-Aminotransferase/Alanin-Aminotransferase oder ASAT/ALAT über dem doppelten Normalwert) definiert. Das Lipoproteinprofil (HDL, LDL und TAG) wurde am Tag der Aufnahme gemessen. (74)

In der Studie zeigten sich bei 15 % der Patient\*innen am Tag der Aufnahme Hinweise auf eine Leberdysfunktion. Bei diesen Patient\*innen ergab sich ein signifikant schlechterer klinischer Zustand (basierend auf SOFA- und Simplified Acute Physiology Score II oder SAPS-II-Score) und eine signifikant erhöhte 28-Tage-Mortalität. In der Gesamtgruppe der Patient\*innen war eine niedrige Konzentration von HDL, LDL und Gesamtcholesterin mit einer signifikant erhöhten 28-Tage-Mortalität assoziiert. Die 28-Tage-Mortalität war bei

Patient\*innen mit einer HDL-C-Konzentration unter 0,33 mmol/l bei der Aufnahme signifikant höher (Log-Rank-Test,  $p = 0,038$ ). Die 28-Tage-Mortalität war zudem bei Patient\*innen mit einer LDL-C-Konzentration unter 0,73 mmol/l bei der Aufnahme signifikant höher (Log-Rank-Test,  $p < 0,0001$ ). In der Patient\*innengruppe mit Leberdysfunktion zeigte sich, im Vergleich zu Sepsis-Patient\*innen mit normaler Leberfunktion, ein signifikant niedrigerer HDL-Wert. Interessanterweise gab es jedoch keine signifikante Assoziation der Mortalität in dieser Gruppe mit einem niedrigen HDL-Wert und es bestand auch keine signifikante Korrelation zwischen Lipoproteinspiegeln und den klassischen Leberfunktionsparametern (ASAT, ALAT, Bilirubin). (74)

Wie genau die prognostischen Eigenschaften von Lipoproteinen im Vergleich zu anderen klinischen Markern für das Sepsisüberleben und die Vorhersage des Multiorganversagens (MODS) sind, wurde von Crista et al. (2018) in einer prospektiven Studie bei 200 Patient\*innen in der Notaufnahme ermittelt. Hier wurde bei den Patient\*innen am Tag der Aufnahme nach der Blutabnahme ein vollständiges Lipidprofil erstellt. Die primären Endpunkte der Studie waren die 28-Tage-Mortalität und die Entstehung von Multiorganversagen (MODS). Als sekundäre Endpunkte wurden die 90-Tage-Mortalität, das Versagen einzelner Organe, der Bedarf an Verlegung auf die Intensivstation, künstlicher Beatmung sowie Vasopressoren berücksichtigt. Eine Receiver Operator Characteristic (ROC) Analyse wurde für fünf routinemäßig gemessene klinische Marker (Laktat, Hämoglobin, Kreatinin, Thrombozyten und Leukozytenzahl) und drei Lipidprofilkomponenten (HDL-C, LDL-C und Triglyceride) durchgeführt, um den prädiktiven Wert jedes einzelnen für die Entwicklung von MODS und die 28-Tage-Mortalität zu bewerten. Zum Vergleich wurde bei jedem Parameter die Area Under the Curve oder AUC aus der ROC-Analyse herausgezogen, der die Diskriminierungsfähigkeit numerisch darstellen kann. Dieser Wert kann zwischen 0 und 1 liegen, wobei der Wert 0,5 auf keine Diskriminierungsfähigkeit hindeutet. Von den 200 Patient\*innen mussten 96 auf die Intensivstation, 112 hatten ein einzelnes Organversagen, während 74 ein MODS entwickelten. Die Mortalitätsrate in den ersten 28 Tagen war 7 %, die 90-Tages-Mortalitätsrate war 14 %. Laktat, Kreatinin, Leukozytenzahl, Thrombozytenzahl und Hämoglobin wurden zum Vergleich der prädiktiven Eigenschaften mit den Lipidparametern in die Studie einbezogen. Die Ergebnisse zeigten, dass die HDL-Konzentration bei Patient\*innen, die MODS entwickelten oder verstarben, signifikant reduziert war und über die erste Woche des Krankenhausaufenthalts stabil blieb. Eine

ROC-Analyse ergab, dass die HDL-Konzentration ein besserer Prädiktor für MODS (AUC = 0.749) und 28-Tage-Sterblichkeit (AUC = 0.818) war als andere klinische Marker wie Laktat (AUC bei MODS = 0.624, AUC bei 28-Tage-Mortalität = 0.595), Kreatinin (AUC bei MODS = 0.660, AUC bei 28-Tage-Mortalität = 0.716) oder Leukozytenzahl (AUC bei MODS = 0.613, AUC bei 28-Tage-Mortalität = 0.642). Ein HDL-C-Wert unter 25,1 mg/dL identifizierte Patient\*innen mit signifikant erhöhtem Risiko für eine ungünstige Prognose (Entstehung von MODS und erhöhtes Mortalitätsrisiko). (75)

In der multivariaten Analyse war eine Abnahme des HDL-C ein unabhängiger Prädiktor sowohl für die Entwicklung von MODS als auch für die 28-Mortalität. Jedes Absinken von HDL-C um 1 mg/dL erhöhte die Wahrscheinlichkeit eines MODS um 3,1 %. Die Wahrscheinlichkeit des Todes innerhalb von 28 Tagen erhöhte sich um 6,9 % für jedes Absinken der HDL-Konzentration um 1 mg/dl. In der Studie zeigte sich weder die LDL-Konzentration noch die TAG-Konzentration als prädiktiv für MODS oder die 28-Tage-Mortalität. Bei der Untersuchung der sekundären Endpunkte zeigten Patient\*innen mit niedrigem HDL (unter 25,1 mg/dL) einen signifikant schlechteren Outcome in allen Endpunkten (90-Tage-Mortalität, Verlegung auf die Intensivstation, Bedarf an Vasopressoren und Beatmung etc.). Interessanterweise blieben die HDL-Konzentrationen bei beiden Patient\*innenkohorten in der ersten Woche des Intensivaufenthaltes stabil ( $38,2 \pm 19,7$  zu Beginn vs.  $38,8 \pm 18,6$  bei der Nachuntersuchung bei Patient\*innen ohne MODS sowie  $23,7 \pm 16,1$  zu Beginn vs.  $25,5 \pm 13,3$  bei der Nachuntersuchung bei Patient\*innen mit MODS; alle Werte in mg/dL). (75)

Karah, Cifci et al. (2020) untersuchten die prognostischen Eigenschaften von Lipoproteinen bei Sepsis-Patient\*innen. Der Fokus dieser retrospektiven Studie war das Lipoprotein-Verhältnis, insbesondere ob das Nicht-HDL-zu-HDL-Verhältnis (Non-HDL/HDL Ratio oder NHHR) eine Assoziation mit der Sepsis-Mortalität aufzeigt. Es wurden 69 Patient\*innen von der Abteilung Innere Medizin der Universitätsklinik Kirikkale mit Sepsis im Zeitraum Dezember 2017 bis Dezember 2018 in der Studie eingeschlossen. Während dieses Zeitraums starben 37 Patient\*innen, während 32 überlebten und entlassen wurden. Beim Vergleich der HDL-Werte der zwei Patient\*innenkohorten wurde festgestellt, dass ein niedriger HDL-Wert ( $<32$  mg/dl) mit einer erhöhten Mortalität assoziiert ist. Das Odds Ratio betrug 1,8. Beim Vergleich des Nicht-HDL-zu-HDL-Verhältnisses (Non-HDL/HDL Ratio) zwischen den zwei Patient\*innenkohorten wurde

beobachtet, dass ein NHHR von über 3,4 sehr stark mit dem Mortalitätsrisiko assoziiert ist. Hier bestand ein OR von 3,45 (über dreifach erhöhtes Sterberisiko bei einem NHHR-Wert von über 3,4). (76)

Eine weitere Analyse des Nicht-HDL-Cholesterin-zu-HDL-Cholesterin-Verhältnisses in Bezug auf Sepsis-Patient\*innen auf der Intensivstation wurde von Zhang et al. (2024) in einer retrospektiven Studie von Intensivpatient\*innen aus der „Medical Information Mart for Intensive Care (MIMIC-IV)“ durchgeführt. In dieser Studie wurden 3.142 Intensivpatient\*innen mit Sepsis und deren Lipidprofil bei der Aufnahme untersucht. Diese wurden in zwei Kohorten gruppiert: Überlebende (n = 2.932) und Verstorbene innerhalb von 28 Tagen (n = 210). Das Ziel der Forscher\*innen war es, eine Assoziation zwischen dem Verhältnis von Nicht-HDL-Cholesterin-zu-HDL-Cholesterin (NHHR) und der 28-Tages-Mortalität bei Sepsis-Patient\*innen zu untersuchen. Nach der Datenanalyse wurde beobachtet, dass das durchschnittliche NHHR in der verstorbenen Gruppe signifikant höher war als in der überlebenden Gruppe (3,5 vs. 2,9). Zudem zeigte sich ein hohes NHHR von über 2,61, nicht nur mit einer positiven Korrelation mit der 28-Tage-Mortalität, sondern auch mit der 60-Tage-Mortalität, 90-Tage-Mortalität, ICU-Mortalität und dem Schweregrad der Sepsis-Erkrankung (gemessen durch die Glasgow Coma Scale, den SOFA-, sowie den SIRS-Score). In der Studie zeigte sich nach einer ROC-Analyse von Lipidparametern, dass NHHR (AUC = 0.621) eine bessere prädiktive Fähigkeit bei Sepsis-Patient\*innen in Bezug auf Schweregrad und Mortalitätsrisiko als die einzelnen Lipidparameter wie HDL (AUC = 0.616), LDL (AUC = 0.530), TAG (AUC = 0.605) und Gesamtcholesterin (AUC = 0.552) hat. (77)

Weitere Resultate wurden in der von Chang et al. (2022) durchgeführten Studie festgestellt. Hier konnte auch eine Korrelation eines NHHR von über 3,3 mit der 28-Tage-Mortalität bei Intensivpatient\*innen festgestellt werden. Jedoch haben die Forscher\*innen beobachtet, dass ein NHHR von unter 2,24 auch mit einer höheren 28-Tage-Mortalität signifikant assoziiert ist. Wenn das NHHR <3,3 betrug, sank das Mortalitätsrisiko mit einer Odds Ratio von 0,60 (95 % KI 0,37–0,99, P = 0,043) für jede Erhöhung des NHHR um 1. Wenn das NHHR über 3,3 betrug, stieg die Mortalitätsrisiko mit einer Odds Ratio von 1,28 (95 % KI 1,01–1,62, P = 0,039) für jede Erhöhung des NHHR um 1. Folglich ließ sich in einer grafischen Darstellung der Resultate ein u-förmiger Zusammenhang zwischen dem NHHR und der 28-Tage-Mortalität beobachten. (78)

Die Frage nach einer genetischen Komponente des LDL-Profiles und der Mortalität bei Patient\*innen mit Sepsis wurde durch Walley et al. (2019) analysiert. In dieser retrospektiven Kohortenstudie wurde untersucht, ob genetisch bedingt niedrige Spiegel von LDL mit einer erhöhten Mortalität bei Sepsis assoziiert sind. Zu diesem Zweck wurden zwei Patient\*innen-Kohorten herangezogen. Die erste Kohorte bestand aus 200 Sepsis-Patient\*innen aus der Notaufnahme, die zweite Kohorte bestand aus 632 genotypisierten Patient\*innen aus der Studie „Vasopressin and Septic Shock Trial (VASST)“. Mittels mendelscher Randomisierung wurde zwei Vergleichsgruppen erstellt. In der ersten Kohorte zeigte sich eine signifikante Assoziation von LDL-Konzentration unter 32,2 mg/dL am Tag der Aufnahme und einer erhöhten 28-Tage-Mortalität. Jedoch zeigte sich in der zweiten Kohorte bei der genetischen Analyse keine signifikante Assoziation zwischen Mortalität und Patient\*innen mit genetischer bedingter niedriger LDL-Konzentration. In der Studie wurden das HMGCR-Gen und das PCSK9-Gen und ihre Genotyp-Variationen als Marker verwendet. Der HMGCR-Genotyp, der zu niedriger LDL-Konzentration führt, war nicht signifikant mit einer erhöhten Mortalität assoziiert. Der PCSK9-Genotyp, der ebenfalls zu einer niedrigen LDL-Konzentration führt, war sogar mit einer signifikant geringeren Mortalität assoziiert. (79)

Die Veränderung der antiinflammatorischen Kapazität von HDL während der Sepsis wurde durch Chen et al. (2024) in einer Querschnittsstudie untersucht. Die antiinflammatorische Kapazität des HDL wurde durch seine Fähigkeit zur Hemmung der TNF- $\alpha$ -induzierten Expression des Adhäsionsmoleküls VCAM-1 in Endothelzellen definiert. Diese TNF- $\alpha$ -induzierte Expression von VCAM-1 ist ein etablierter Marker für endotheliale Aktivierung und Dysfunktion bei systemischer Inflammation. Dafür wurde Apo-B-gereinigtes Plasma verwendet, das hauptsächlich HDL enthält. Insgesamt wurden 80 septische Patient\*innen auf einer Intensivstation und 50 nicht-septische Kontrollpersonen eingeschlossen. Die Ergebnisse zeigten, dass septische Patient\*innen eine signifikant geringere antiinflammatorische HDL-Kapazität aufwiesen als die Kontrollgruppe. Innerhalb der Sepsis-Gruppe zeigten Patient\*innen mit septischem Schock eine noch stärkere Einschränkung der HDL-Funktion. Diese Inhibition war im direkten Zusammenhang mit der HDL-Konzentration in der multivariablen Analyse zu sehen. Weiterhin bestand eine negative Korrelation der antiinflammatorischen Kapazität und des HDL-Wertes mit dem SOFA-Score, der C-reaktiven Protein (CRP)-Konzentration und der Leukozytenzahl bei der Sepsis-Gruppe. Die Ergebnisse der Studie zeigten, dass die antiinflammatorische

Funktion von HDL bei Sepsis vermindert ist und dieser Funktionsverlust eng mit der HDL-Konzentration zusammenhängt. (80)

Eine wichtige Funktion von HDL ist die Bindung von Signallipiden zur Erhaltung normaler physiologischer Prozesse. Eines dieser Signallipide ist das Sphingosin-1-Phosphat (S1P). S1P ist ein Signalmolekül, das die Endothelbarriere stabilisiert und somit den pathophysiologischen Prozessen einer Sepsis entgegenwirkt. Das S1P kann an Serumalbumin (SA) oder HDL gebunden sein. Obwohl bekannt ist, dass S1P bei Sepsis stark abnimmt, war jedoch unklar, welches Trägerprotein hauptsächlich betroffen ist. Deshalb untersuchten Winkler et al. (2019) einen möglichen Zusammenhang von S1P und HDL bei Intensivpatient\*innen. In der prospektiven Studie wurden 100 Intensivpatient\*innen (von denen 20 Traumapatient\*innen und 80 Patient\*innen mit Sepsis oder septischem Schock waren) und sieben gesunde Patient\*innen zur Kontrolle beobachtet. S1P-Konzentrationen, die entweder an SA oder HDL gebunden waren, wurden mittels Flüssigkeitschromatographie-Massenspektrometrie (LC-MS/MS) gemessen. Die Ergebnisse zeigten eine signifikante Abnahme des Plasma-S1P-Spiegels mit zunehmender Sepsis-Schwere. Während chirurgische Traumapatient\*innen konstante Gesamt-S1P-Werte aufwiesen, sank S1P bei septischen Patient\*innen deutlich und war bei Patient\*innen mit septischem Schock am niedrigsten. Die Abnahme der S1P-Spiegel korrelierte signifikant negativ mit dem SOFA-Score und dem Ausmaß des Organversagens. Grund dafür war die Abnahme des an HDL gebundenen S1P bei Sepsis-Patient\*innen. Eine Analyse der Trägerproteine zeigte, dass bei den chirurgischen Traumapatient\*innen ein erheblicher Rückgang von SA-gebundenem S1P und ein gleichzeitiger Anstieg von HDL-gebundenem S1P stattfand, wodurch der Gesamtplasma-S1P-Spiegel stabil blieb. Bei den Sepsis-Patient\*innen hingegen war der Verlust an HDL-S1P die Ursache für die starke Abnahme des gesamten Plasma-S1P. Die multivariaten Regressionsanalysen ergaben, dass niedrige HDL- und HDL-S1P-Werte signifikante Prädiktoren für hohe Sepsis-Schwere (gemessen durch den SOFA-Score) und septischen Schock sind. Nach den Autor\*innen der Studie ist diese Verschiebung von S1P von SA zu HDL ein wichtiger Prozess zur Erhaltung des S1P-Spiegels und seiner normalen Funktion bei den Traumapatient\*innen. Dieser Mechanismus scheint bei Sepsis-Patient\*innen gestört zu sein, die dadurch eine erniedrigte S1P-Konzentration und ein erhöhtes Risiko für Organversagen aufweisen. (81)

Guirgi et al. (2018) führten eine prospektive Studie zur Untersuchung der Wechselwirkung von Sepsis und spezifischen Lipoproteinen in Bezug auf ihre Funktion und Zusammensetzung durch. Dafür wurde die Assoziation zwischen dem HDL-Inflammationsindex (HII) und dem Schweregrad von Organversagen bei Patient\*innen mit Sepsis und septischem Schock in Betracht gezogen. Die Autor\*innen der Studie vermuteten, dass dysfunktionales HDL, gemessen durch den HII, mit dem Ausmaß der Organfunktionsstörung (gemessen durch den SOFA-Score) assoziiert ist. In der prospektiven Kohortenstudie wurden 110 Patient\*innen mit Sepsisverdacht innerhalb von 24 Stunden nach Aufnahme in die Notaufnahme rekrutiert. Der HII wurde zu Beginn und nach 48 Stunden gemessen. Gleichzeitig wurde der SOFA-Score zur Bewertung des Organversagens erhoben. Von den 110 Patient\*innen wurden 13 später wegen fehlender Sepsis-Diagnostik ausgeschlossen. Bei den verbliebenen 97 Patient\*innen starben acht Patient\*innen vor der zweiten HII-Messung, während bei einer Patient\*in die zweite Messung des HII fehlte. Schließlich zeigte sich bei 88 Patient\*innen eine signifikante Assoziation des HII bei der Aufnahme und dem Schweregrad der Organdysfunktion ( $r = 0,23$  und  $p = 0,024$ ,  $r$  ist der Korrelationskoeffizient und  $p$  die Irrtumswahrscheinlichkeit). Eine Veränderung des HII über die ersten 48 Stunden war jedoch nicht signifikant mit einer Änderung im SOFA-Score assoziiert. Des Weiteren wurden in der Studie die 28-Tage-Mortalität und Krankenhausmortalität in Bezug auf HII als sekundäre Endpunkte analysiert. Hier zeigte sich kein signifikanter Unterschied des HII-Wertes bei der Aufnahme zwischen im Krankenhaus verstorbenen Patient\*innen und überlebenden Patient\*innen, allerdings war der HII-Wert bei Aufnahme bei den nach 28 Tagen verstorbenen Patient\*innen signifikant höher im Vergleich zu den Überlebenden. Der Delta-HII-Wert (der Unterschied zwischen dem HII-Wert bei der Aufnahme und dem HII-Wert nach 48 Stunden) war bei im Krankenhaus verstorbenen Patient\*innen signifikant größer als bei den überlebenden Patient\*innen. Nach den Ergebnissen der Studie deutet der Delta-HII-Wert bei Patient\*innen auf einen Rückgang der schützenden HDL-Funktion hin. Die Cholesterinwerte zeigten ebenfalls Unterschiede, insbesondere waren HDL-C und LDL-C nach 48 Stunden nach der Aufnahme bei Patient\*innen mit schwerer Organdysfunktion signifikant niedriger als bei Patient\*innen mit leichter Organdysfunktion. (82)

Ein wichtiger Bestandteil von Lipoproteinen sind die Apolipoproteine. Da Apolipoproteine essenziell für die Funktion und Struktur von Lipoproteinen sind, untersuchten mehrere

Forscher\*innen einen möglichen Zusammenhang zwischen spezifischen Apolipoproteinen und der Sepsis bei Intensivpatient\*innen. Berbee et al. (2008) untersuchten Veränderungen des Apo-CI-Plasmaspiegels bei Sepsis-Patient\*innen auf der Intensivstation. Hier wurde der Verlauf von 17 Sepsis-Patient\*innen auf der Intensivstation beobachtet. Über einen Zeitraum von 30 Tagen wurden regelmäßig Blutproben entnommen und das Lipidprofil von Patient\*innen (LDL, HDL, VLDL, Gesamtcholesterin, Apo-B, Apo-CI, Apo-CIII und Apo-AI) analysiert. Der Apo-CI-Plasmaspiegel bei der Aufnahme ins Krankenhaus war im Vergleich zur gesunden Bevölkerung fünfmal niedriger (rund 1,34 mg/dL bei Sepsis-Patient\*innen). Bei verstorbenen Patient\*innen war der Apo-CI-Plasmaspiegel bei der Aufnahme niedriger als bei Überlebenden. Weiterhin bestand bei verstorbenen Patient\*innen ein persistierend niedriger Apo-CI-Plasmaspiegel, während sich bei überlebenden Patient\*innen der Apo-CI-Plasmaspiegel langsam erholte. Dieser Unterschied bestand auch nach Anpassung an die Lipidwerte der Patient\*innen. Eine interessante Beobachtung betraf die unterschiedliche Verteilung des Apo-CI auf verschiedenen Lipoproteinen. Bei überlebenden Patient\*innen war Apo-CI hauptsächlich an HDL gebunden, während es bei verstorbenen Patient\*innen drei Tage nach der Aufnahme an VLDL gebunden war. Nach den Ergebnissen der Studie war Apo-CI ein robuster prognostischer Marker bei Sepsis-Patient\*innen, der unabhängig von anderen Lipidparametern war. (83)

Giurgis et al. (2021) untersuchten die prädiktive Fähigkeit von Lipoproteinen bei chirurgischen Sepsis-Patient\*innen im Zusammenhang mit der langfristigen körperlichen Leistungsfähigkeit und der 1-Jahres-Mortalität. Untersucht wurden 104 Patient\*innen, die innerhalb von 24 Stunden nach Beginn der Sepsis-Behandlung auf einer chirurgischen Intensivstation aufgenommen wurden. Die Lipidparameter (HDL-C, LDL-C, Apo-AI, Gesamtcholesterin etc.) wurden am Aufnahmetag durch Blutproben entnommen und analysiert. Die körperliche Leistungsfähigkeit wurde mithilfe des Zubrod-Scores (auch als ECOG-Performance-Status oder „Eastern Cooperative Oncology Group Score“ bekannt) gemessen. In der Studie wurde eine schlechte körperliche Leistungsfähigkeit als ein Zubrod-Score von 3, 4 oder 5 nach einem Jahr nach der Erstaufnahme auf der Intensivstation definiert. Die Ergebnisse zeigten, dass Patient\*innen mit niedrigerem HDL-C- und Apo-AI-Spiegel eine signifikant schlechtere körperliche Leistungsfähigkeit (Zubrod-Score von 3, 4 oder 5) und höhere 1-Jahres-Mortalität hatten. Dennoch identifizierte die multivariate Analyse nur die körperliche Leistungsfähigkeit vor dem

Sepsis-Eintritt und die initiale Organdysfunktion (gemessen durch den SOFA-Score) als unabhängige Prädiktoren für eine schlechte langfristige körperliche Leistungsfähigkeit. Der Apo-AI Spiegel zeigte sich dagegen als unabhängiger Prädiktor der 1-Jahres-Mortalität. (84)

Barlage et al. (2009) untersuchten den Zusammenhang verschiedener Apolipoproteine von HDL-Partikeln mit Sepsis in einer prospektiven Studie an einer Kohorte von 151 Intensivpatient\*innen. Hier bestand eine Assoziation von niedrigem Gesamtcholesterin, HDL-Konzentration, LDL-Konzentration, Apo-B- und Apo-AI-Werten mit der 30-Tage Mortalität. Besonders das Apolipoprotein AI erwies sich als unabhängiger Prädiktor für die 30-Tage-Mortalität. Während HDL-Cholesterin und Apo-AI bei Überlebenden im Verlauf des Aufenthaltes anstiegen, blieben sie bei der nicht überlebenden Kohorte konstant niedrig oder nahmen weiter ab. Des Weiteren waren niedrige Apo-AI Werte und eine niedrige HDL-Konzentration mit einer erhöhten Thrombozytenaktivierung assoziiert. Ein interessanter Zusammenhang wurde zwischen Apo-AI, Apo-E und Apo-CI mit der Expression von HLA-DR auf Monozyten – einem wichtigen Marker für die Immunantwort – beobachtet. Die Konzentration von Apo-E hatte eine inverse Assoziation mit der HLA-DR-Expression (je höher die Apo-E Konzentration, desto niedriger war die HLA-DR-Expression), während Apo-AI und Apo-CI eine positive Assoziation mit der HLA-DR zeigten. Dies ist nach den Autor\*innen der Studie ein Nachweis für die verschiedenen Rollen von Apolipoproteinen in der Immunantwort bei Sepsis-Patient\*innen. Apo-AI scheint dabei eine protektive Funktion zu haben, indem es die Aktivierung von Entzündungszellen und Thrombozytenaktivierung hemmt. Apo-CI könnte die Immunantwort auf bakterielle Endotoxine verstärken, während Apo-E vermutlich dazu beiträgt, die Immunreaktion im späteren Verlauf zu inhibieren, indem es Lipopolysaccharide (LPS) aus dem Organismus entfernt. (85)

Liu et al. (2023) beschrieben in ihrer Analyse von 1027 Patient\*innen aus der „Medical Information Mart for Intensive Care IV (MIMIC-IV, version 2.2)“-Datenbank den prognostischen Wert des Verhältnisses von Lymphozyten zu HDL (Lymphocyte-to-High-Density Lipoprotein Ratio oder LHR) bei Patient\*innen mit Sepsis. Diese zeigte eine signifikant erhöhte 90-Tage-Mortalität bei Patient\*innen mit einer LHR unter 0,6. Diese Assoziation blieb auch nach Anpassung an verschiedene Einflussfaktoren und Validierung in unterschiedlichen Datensätzen bestehen. Die Odds Ratio in der Studie betrug 1,74 bei

Patient\*innen mit einem LHR unter 0,6. Darüber hinaus wurde in der Studie festgestellt, dass der prädiktive Wert der Gruppe mit niedrigem LHR bei weiblichen Sepsis-Patientinnen unter 65 Jahren mit begleitender chronischer Lungenerkrankung stärker ausgeprägt war. Diese Gruppe zeigte signifikant höhere Odds Ratios für die 90-Tage Mortalität. (86)

### 3.2 Zusammenfassung von Studien zu Intensivpatient\*innen bei anderen Krankheitsbildern und Lipoproteinen

#### 3.2.1 Lipoproteine bei Traumapatient\*innen im Vergleich zu Sepsis-Patient\*innen

Tanaka et al. (2017) verglichen die Lipidprofile von Sepsis-Patient\*innen und Trauma-Patient\*innen und deren Assoziation mit Mortalität, Schweregrad und Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation. In der Studie wurden 75 Patient\*innen untersucht, davon waren 50 Sepsis-Patient\*innen und 25 Trauma-Patient\*innen. Beim Vergleich der Lipidprofile der zwei Patient\*innenkohorten zeigte sich eine signifikant niedrigere HDL-Konzentration bei Sepsis-Patient\*innen als bei Trauma-Patient\*innen (0,33 mmol/l bei Sepsis-Patient\*innen und 0,94 mmol/l bei Traumapatient\*innen). Bei beiden Patient\*innenkohorten wurde eine signifikante Assoziation von HDL-Konzentration und der Dauer des Aufenthalts auf der Intensivstation beobachtet, wobei Patient\*innen mit einem höheren HDL-Spiegel eine kürzere Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation hatten. (87)

In der Sepsis-Kohorte zeigte sich eine signifikant negative Korrelation des HDL-C-Spiegels mit schlechtem klinischem Zustand (definiert als ein SOFA-Score über 6 am dritten Tag auf der Intensivstation) und dem Bedarf an mechanischer Beatmung. Jedoch wurde in der Sepsis-Kohorte keine signifikante Assoziation zwischen dem HDL-C-Spiegel und dem Mortalitätsrisiko auf der Intensivstation beobachtet. Beim Vergleich von LDL-C und der TAG-Konzentration der Sepsis-Kohorte und Trauma-Kohorte wurde kein signifikanter Unterschied entdeckt. In der Subgruppe der Sepsis-Patient\*innen konnte kein Zusammenhang zwischen gramnegativen Kokken und Lipidspiegeln festgestellt werden, während das Vorhandensein grampositiver Kokken mit signifikant höheren HDL-C-Spiegeln assoziiert war (Mediane: 0,61 mmol/l bei Patient\*innen mit grampositiven Kokken und 0,21 mmol/l bei Patient\*innen ohne grampositive Kokken). (87)

In einer retrospektiven Studie von Li et al. (2023) wurden die Lipidprofile von 27.316 Intensivpatient\*innen aus der „eICU Collaborative Research“-Datenbank im

Zusammenhang mit der 30-Tage-Mortalität durch kardiovaskuläre und nicht-kardiovaskuläre Ursachen analysiert. Die untersuchten Lipidparameter waren HDL, LDL, TAG und Gesamtcholesterin (TC). Die Werte wurden in Quintile eingeteilt und anhand multivariabler logistischer Regressionsmodelle untersucht. Anpassungen an demografische und klinische Variablen wurden vorgenommen. Von den 27.316 Intensivpatient\*innen starben 1.704 (6,4 %) innerhalb von einem Jahr nach der Intensivaufnahme. Bei der Auswertung der Lipidparameter zeigte sich eine Assoziation zwischen der Gesamtmortalität und dem Mortalitätsrisiko bei nicht kardiovaskulären Ursachen. Die niedrigste LDL-C-Quintil (<51 mg/dl) war mit einem 46 % höheren Risiko einer Gesamtsterblichkeit assoziiert. Auch niedrige HDL-C- (<29 mg/dL) und TC-Werte (<110 mg/dL) erhöhten signifikant das Mortalitätsrisiko bei Intensivpatient\*innen. Für Triglyzeride wurde keine signifikante Assoziation nachgewiesen. Beim Mortalitätsrisiko durch nicht kardiovaskuläre Ursachen zeigte die Patient\*innenkohorte mit einem LDL-C unter 70 mg/dl, einem HDL-C unter 28 mg/dl oder einem TC unter 118 mg/dl ein signifikant erhöhtes Mortalitätsrisiko. Interessanterweise zeigte sich, dass eine Kombination von niedrigem LDL-C und niedrigem HDL-C das Risiko zu sterben weiter erhöhte als eine alleinige HDL-C Verminderung. Patient\*innen mit LDL-C  $\leq$ 96 mg/dL und HDL-C  $\leq$ 27 mg/dL hatten ein um 52 % erhöhtes Risiko für die Gesamtmortalität. In der ausgewerteten Analyse wurden Konzentrationen von HDL-C, LDL-C und TC identifiziert, unterhalb derer das Mortalitätsrisiko signifikant anstieg. Diese Schwellenwerte wurden als Risiko-Inflektionspunkte definiert.

Die Risiko-Inflektionspunkte, bei denen das Sterblichkeitsrisiko besonders anstieg, lagen bei 96 mg/dL für LDL-C, 27 mg/dL für HDL-C und 140 mg/dL für TC. Vor den entsprechenden Risiko-Inflektionspunkten nahm das Risiko der Gesamtmortalität für jede Erhöhung von LDL-C um 10 mg/dL um 8 %, für jede Erhöhung von HDL-C um 10 mg/dL um 36 % und für jede Erhöhung von TC um 10 mg/dL um 9 % ab. Nach den Inflektionspunkten stabilisierte sich das Risiko der Gesamtmortalität. Es wurde keine Assoziation zwischen dem Lipidprofil und dem Mortalitätsrisiko durch kardiovaskuläre Ursachen festgestellt. (88)

### 3.2.2 Lipoproteine und Covid

Die globale Covid-19-Pandemie ab dem Jahr 2020 stellte eine große Herausforderung für das moderne Gesundheitssystem dar, insbesondere für die Versorgung von Covid-

Patient\*innen in der Intensivmedizin. Viele Forscher\*innen untersuchten verschiedene Aspekte des Covid-19-Virus im Rahmen von Patient\*innen auf der Intensivstation. Einige von ihnen befassten sich mit der Assoziation zwischen Covid-19-Patient\*innen und Lipoproteinen. (95, 96)

Eine der ersten Studien zu diesem Thema wurde von Tanaka et al. (2020) in ihrer Untersuchung über Lipidkonzentrationen bei Intensivpatient\*innen mit Covid-19-Pneumonie durchgeführt. Insgesamt wurden 48 Patient\*innen in die prospektive, monozentrische Studie eingeschlossen. Bei der Aufnahme auf die ICU lagen die HDL-C- und LDL-C-Werte deutlich unter den Normalwerten ([HDL-C] = 0,7 mmol/l; [LDL-C] = 1,8 mmol/l). Im Verlauf des ICU-Aufenthalts stiegen diese Werte signifikant an. Es zeigte sich jedoch keine Assoziation zwischen den Lipidkonzentrationen bei Aufnahme und der 28-Tage-Sterblichkeit. Eine Assoziation zeigte sich jedoch bei Patient\*innen, die während ihres Aufenthalts auf der Intensivstation eine bakterielle Superinfektion entwickelten (96). Eine bakterielle Superinfektion in Form einer beatmungsassoziierten Pneumonie trat bei 64 % der Patient\*innen auf. In dieser Patient\*innengruppe zeigten niedrigere HDL-C- und LDL-C-Spiegel am Tag der Diagnose der Superinfektion eine signifikante Assoziation mit einer erhöhten 28-Tage-Sterblichkeit. Patient\*innen, die überlebten, hatten signifikant höhere HDL-C- und LDL-C-Werte im Vergleich zu den Verstorbenen. (96)

Yue et al. (2021) untersuchten in ihrer retrospektiven Studie die Assoziation von Lipidprofilen und der Mortalität bei kritisch kranken Covid-19-Patient\*innen auf der Intensivstation. Die Studie wurde im Leishenshan-Krankenhaus in Wuhan, China, durchgeführt und umfasste 48 erwachsene Patient\*innen ( $\geq 18$  Jahre) mit laborbestätigter Covid-19-Diagnose, die zwischen Februar und April 2020 auf Intensivstationen behandelt wurden. Als kritisch galten Covid-19 Patient\*innen mit folgenden klinischen Kriterien:  $\geq 30$  Atemfrequenz, O<sub>2</sub>-Sättigung unter 93 % im Ruhezustand, positiver Covid-19-Test, Pneumonie mit über 50 % Lungenbefall im CT-Bild und Bedarf nach mechanischer Beatmung. Die logistischen Regressionsanalysen zeigten, dass niedrigere HDL-C-Werte sowohl am Aufnahmetag als auch am letzten Messtag (Tag vor der Entlassung oder dem Tod) signifikant mit einer höheren Mortalität assoziiert waren. Niedrigere TC-Werte nach

drei Tagen nach der Aufnahme waren ebenfalls mit einer höheren Mortalität assoziiert.  
(95)

### 3.2.3 Lipoproteine und Pneumonie in der Intensivmedizin

Die ambulant erworbene Pneumonie (CAP) ist eine schwerwiegende Infektion, die häufig eine Behandlung auf Intensivstationen erfordert. Rund 10 % aller hospitalisierten CAP-Patient\*innen kommen auf die Intensivstation, wo das Mortalitätsrisiko zwischen 20 % und 50 % beträgt. Chien et al. (2015) untersuchten in ihrer Studie, ob die Veränderungen des Lipidprofils mit der Prognose schwerer CAP-Patient\*innen zusammenhängen. In dieser retrospektiven Studie wurden zwischen November 2006 und Januar 2009 insgesamt 40 erwachsene Patient\*innen mit schwerer CAP, die auf die Intensivstation des „National Taiwan University Hospital“ aufgenommen wurden, eingeschlossen. Einschlusskriterien waren radiologisch bestätigte Pneumonie mit mindestens zwei klinischen Zeichen: Fieber über 38 °C, Husten oder veränderte Atemgeräusche, Dyspnoe, Leukozytenzahl über 1.1000 Zellen/mm<sup>3</sup> oder Neutropenie unter 3.500 Zellen/mm<sup>3</sup>. Patient\*innen mit bestimmten Vorerkrankungen wie schwerer Immunsuppression oder kürzlicher Krankenhausaufnahme wurden ausgeschlossen. Eine schwere CAP-Pneumonie wurde in der Studie als Auftreten von einem Hauptkriterium (Notwendigkeit einer mechanischen Beatmung, Zunahme der Infiltrationen auf dem Röntgenbild innerhalb von zwei Tagen, septischer Schock, akutes Nierenversagen) oder zwei Nebenkriterien (Atemfrequenz >30, PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>-Verhältnis <250, bilaterale Infiltrate oder multilobäre Pneumonie auf dem Röntgenbild, systolischer Blutdruck ≤90 mmHg, diastolischer Blutdruck ≤60 mmHg) bei Intensivpatient\*innen definiert. Serumlipidprofile (HDL, LDL, Gesamtcholesterin, Triglyzeride) und Entzündungsmarker (CRP) wurden am ersten Tag und siebten Tag nach ICU-Aufnahme bestimmt. Diese Parameter wurden zwischen den überlebenden Patient\*innen und den verstorbenen Patient\*innen verglichen und analysiert. Im Vergleich der zwei Patient\*innenkohorten zeigte sich kein signifikanter Unterschied der Lipidparameter am ersten Tag nach der ICU-Aufnahme. Jedoch zeigte sich bei verstorbenen Patient\*innen am siebten Tag ein deutlich niedrigerer HDL- (13,0 mg/dL vs. 41,8 mg/dL, p = 0,002) und LDL-Spiegel (30,3 mg/dL vs. 62,3 mg/dL, p = 0,006) als bei überlebenden Patient\*innen. Der Abfall des HDL-Spiegels vom ersten zum siebten Tag war bei Verstorbenen signifikant stärker im Vergleich zu Überlebenden, wo es zu einer langsamen Erhöhung des HDL-Spiegels kam (-17,4 mg/dL vs. +8,5 mg/dL bei Überlebenden, p = 0,04). Die ROC-Kurvenanalyse ergab, dass ein HDL-Spiegel ≤17 mg/dL und ein LDL-Spiegel ≤21 mg/dL

am siebten Tag nach ICU-Aufnahme Prädiktoren für die Krankenhausmortalität sein können (OR für HDL:1.23, OR für LDL:1.1). Nach den Ergebnissen der Studie ist ein starker Rückgang des HDL-Cholesterinspiegels innerhalb der ersten Woche auf der ICU ein möglicher Prädiktor für eine schlechte Prognose bei Patient\*innen mit schwerer CAP. Auch ein niedriger LDL-Spiegel war mit einer signifikant höheren Mortalität signifikant assoziiert. (94)

### 3.2.4 Lipoproteine und Pankreatitis in der Intensivmedizin

Die akute Pankreatitis ist eine plötzlich einsetzende Entzündung der Bauchspeicheldrüse. Sie ist eine potenziell lebensbedrohliche Erkrankung, die zahlreiche Komplikationen hervorrufen, aber auch ohne wesentliche Funktionseinschränkung wieder ausheilen kann. Abhängig vom Schweregrad der Erkrankung ist sie mit einer hohen Letalität assoziiert. Die häufigsten Ätiologien der Pankreatitis sind biliär bedingt oder durch Alkoholkonsum verursacht. Die frühzeitige Identifizierung kritisch kranker Patient\*innen, gefolgt von entsprechender Intensivierung von Überwachung und Therapie, kann den Krankheitsverlauf positiv beeinflussen. (93)

In einer Studie von Peng et al. (2014) wurde eine mögliche Assoziation zwischen Organversagen bei akuter Pankreatitis und dem Lipidprofil bei Patient\*innen auf der Intensivstation beobachtet, insbesondere hinsichtlich dessen, ob HDL-Konzentration oder Apo-AI die Wahrscheinlichkeit eines persistierenden Organversagens vorhersagen können. Die Patient\*innenkohorte bestand aus 66 Patient\*innen auf der Intensivstation mit Verdacht auf akuter Pankreatitis. Die Konzentrationen von HDL, LDL, Apo-AI, Triglyzeriden und Gesamtcholesterin wurden innerhalb der ersten 24 Stunden nach der Aufnahme zur Bestimmung des Lipidprofils herangezogen. Gleichzeitig wurden TNF- $\alpha$ , IL-6 und CRP als Entzündungsmarker gemessen. Patient\*innen wurden in Gruppen mit transientem (<48 Stunden) oder persistierendem (>48 Stunden) Organversagen eingeteilt. Ein Organversagen wurde als ein Wert von  $\geq 2$  im renalen, kardiovaskulären oder respiratorischen Organsystem gemäß dem modifizierten Marshall-Score innerhalb der ersten Woche definiert. (93)

Nach den Ergebnissen der Studie hatten Patient\*innen mit persistierendem Organversagen niedrigere HDL- und Apo-AI-Konzentrationen als Patient\*innen mit transientem oder fehlendem Organversagen. Beim Vergleich von verstorbenen Patient\*innen und überlebenden Patient\*innen zeigte sich bei den Verstorbenen ein signifikant niedrigerer Wert von HDL und Apo-AI als bei den überlebenden Patient\*innen. Des Weiteren korrelierten HDL und Apo-AI invers mit dem SOFA-Score und dem modifizierten Marshall-Score. Bei der Analyse der prädiktiven Eigenschaft durch die AUROC-Methode (Area Under Receiver Operating Characteristics Curve) zeigten Apo-AI und HDL eine bessere Prognosegenauigkeit gegenüber klassischen Entzündungsmarkern wie CRP. Bei der Analyse aller Patient\*innen mit Verdacht auf akute Pankreatitis betrug der AUROC-Wert für Apo-AI und HDL zur Vorhersage eines anhaltenden Organversagens 0,898 für Apo-AI und 0,912 für HDL, während der AUROC-Wert für CRP nur 0.603 betrug. Bei der Analyse der Patient\*innen mit Organversagen betrug der AUROC-Wert für Apo-AI und HDL zur Vorhersage eines persistierendes Organversagens 0,895 für Apo-AI und 0,904 für HDL, während der AUROC-Wert für CRP nur 0.568 betrug. Diese Ergebnisse zeigen, dass sowohl HDL als auch Apo-AI in dieser Studie als prognostische Marker genutzt werden könnten. (93)

Eine ähnliche Studie wurde von Wu et al. (2020) durchgeführt. Die retrospektive Studie wurde an einem tertiären Zentrum in China durchgeführt. Von Januar 2016 bis Dezember 2017 wurden 166 Patient\*innen mit akuter Pankreatitis auf der Intensivstation eingeschlossen. Hauptziel war die Untersuchung der Assoziation zwischen dem Verhältnis der HDL- zur LDL-Konzentration und Krankenhausmortalität innerhalb von 28 Tagen. Hier zeigte sich eine Assoziation zwischen dem HDL-Konzentration-zu-LDL-Konzentration-Verhältnis und der 28-Tage-Mortalität. Interessanterweise bestand hier eine positive Korrelation, da Patient\*innen mit einem höheren HDL/LDL-Verhältnis eine deutlich schlechtere Überlebenschancen aufwiesen als Patient\*innen mit einem niedrigeren Verhältnis. Das HDL/LDL-Verhältnis war nach den Resultaten der Studie ein unabhängiger Risikofaktor für das Mortalitätsrisiko. Des Weiteren zeigten die ROC-Analysen, dass das HDL/LDL-Verhältnis (AUC = 0,658) eine bessere prädiktive Eigenschaft in Bezug auf die 28-Tage-Mortalität aufwies als andere Entzündungsmarker wie CRP (AUC = 0,572) oder IL-6 (AUC = 0,646). (92)

### 3.2.5 Lipoproteine und intrazerebrale Blutung

Intrazerebrale Blutungen (ICH) sind Blutungen in der Hirnsubstanz oder Liquorräumen. Sie bilden eine Teilmenge der intrakraniellen Blutungen. Intrazerebrale Blutungen sind für 15 % der Schlaganfälle verantwortlich, jedoch verursachen ICHs rund 50 % aller Todesfälle durch Schlaganfälle. Während LDL mit einem erhöhten Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen (Koronare Herzkrankheit, ischämischer Schlaganfall und periphere arterielle Verschlusskrankheit) assoziiert ist, zeigte eine Studie von Noda et al., dass ein niedriger LDL-Spiegel (unter 80 mg/dL) mit einem erhöhten Risiko für ICH und auch einer erhöhten Mortalität bei ICH assoziiert ist (97). Zudem wirkt HDL schützend gegen das Auftreten von Schlaganfällen durch seine antioxidativen und antiinflammatorischen Eigenschaften. Welche Rolle diese Lipoproteine auf der Intensivstation bei ICH-Patient\*innen haben, wurde von Liu et al. (2024) in ihrer retrospektiven Kohortenstudie untersucht. Der Fokus der Studie bezog sich auf den Zusammenhang des LDL-zu-HDL-Verhältnisses (LDL/HDL-Ratio) und der 28-Tage-Mortalität. Die Daten von 837 Intensivpatient\*innen aus der „Medical Information Mart for Intensive Care IV (MIMIC-IV)“-Datenbank wurden in die Analyse einbezogen. Die Patient\*innen wurden anhand ihrer Ratio in drei Untergruppen (Tertile) unterteilt. Nach der statistischen Auswertung wurde bei Patient\*innen mit einer niedrigen LDL/HDL-Ratio eine erhöhte 28-Tage-Mortalität, Krankenhausmortalität und eine erhöhte Mortalität auf der Intensivstation beobachtet. Die Ergebnisse blieben auch nach Anpassung für klinische und demografische Variablen (z. B. Alter, Glasgow Coma Scale, SOFA, Sepsis, mechanische Beatmung, Vasopressorenmedikation) signifikant. Beim Vergleich des Mortalitätsrisikos zwischen der Gruppe mit einer LDL/HDL-Ratio unter 1,21 und der Gruppe mit einer LDL/HDL-Ratio über 1,21 zeigte die Gruppe mit einer LDL/HDL-Ratio über 1,21 höhere Überlebensraten (28-Tage-Mortalität,  $P = 0,0052$ ; Krankenhaussterblichkeit,  $P = 0,019$ ; Intensivstationssterblichkeit,  $P = 0,044$ ). Darüber hinaus korrelierte ein höherer LDL/HDL-Ratio auch mit niedrigeren Krankheitsschweregraden basierend auf den SAPS-II Score ( $r = -0,158$ ,  $P < 0,001$ ). (91)

### 3.2.6 Veränderung der antioxidativen Eigenschaften von Lipoproteinen bei Intensivpatient\*innen

Oxidativer Stress, der durch ein Ungleichgewicht zwischen der Bildung reaktiver Sauerstoffspezies (ROS) und den antioxidativen Abwehrmechanismen entsteht, ist dafür

bekannt, den klinischen Verlauf erheblich zu beeinflussen, indem er Organschäden verschlimmert. Mögliche Quellen der vermehrten ROS-Bildung in dieser besonders gefährdeten Patient\*innengruppe sind aktivierte Immunzellen, das Gefäßendothel, die Freisetzung von Eisen- und Kupferionen sowie Metalloproteinasen und ischämie-/reperusionsbedingte Gewebeschädigungen. Die gesteigerte ROS-Produktion während einer kritischen Erkrankung geht mit einer Störung der antioxidativen Systeme einher, was zu einer massiven Anhäufung freier Radikale führt. HDL-Partikel besitzen starke antioxidative Eigenschaften, indem sie oxidierende Moleküle (insbesondere oxidierte LDL-Partikel) binden und entfernen. Daher wird angenommen, dass HDL eine wichtige Rolle bei der Bekämpfung von oxidativem Stress bei Patient\*innen spielt. Es gibt jedoch zunehmende Hinweise darauf, dass Entzündungen und Gewebeschäden die schützenden Eigenschaften von HDL erheblich beeinträchtigen können. (98,99)

Schrutka et al. (2016) untersuchten die Veränderung der antioxidativen Eigenschaften des HDL bei Intensivpatient\*innen und deren Zusammenhang mit dem Kurzzeit- und Langzeitüberleben. In der prospektiven Studie wurden insgesamt 270 Patient\*innen eingeschlossen, die zwischen 2004 und 2005 auf der Intensivstation des Allgemeinen Krankenhauses Wien behandelt wurden. Die antioxidative HDL-Funktion wurde mittels des HDL-Oxidationsindex (HOI) gemessen. Ein HOI >5,90 wurde als Hinweis auf eine eingeschränkte antioxidative HDL-Funktion gewertet. (90)

In der Studie zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen einem hohen HOI (über 5,90) und der 30-Tage-Mortalität (Hazard Ratio [HR]: 1,65;  $p = 0,001$ ) sowie der 10-Jahres-Mortalität (HR: 1,19;  $p = 0,032$ ), auch nach Anpassung an klinische Risikofaktoren wie Alter, Nierenfunktion und Cholesterinwerte. Die Erniedrigung der antioxidativen Wirkung des HDL war unabhängig vom HDL-C-Plasmaspiegel. Bei der Analyse der Veränderung der antioxidativen HDL-Funktion bei Intensivpatient\*innen wurde festgestellt, dass der HOI am Tag der Aufnahme (durchschnittlich 5,72) höher war als bei der Messung nach 48 Stunden (durchschnittlicher HOI-Wert von 5,14). Somit zeigt sich eine Verbesserung der antioxidativen HDL-Funktion innerhalb der ersten 48 Stunden nach der Aufnahme auf der Intensivstation. Jedoch zeigte sich diese Verbesserung nur bei chirurgischen Patient\*innen auf der Intensivstation, während nicht chirurgische Patient\*innen keine Besserung der antioxidativen Funktion aufwiesen. In der Subgruppenanalyse zeigten Patient\*innen, die zum Zeitpunkt der Probenentnahme ein

Verfahren zur extrakorporalen Membranoxygenierung (ECMO) benötigten, einen deutlich höheren HOI-Wert im Vergleich zu anderen Patient\*innen. Des Weiteren zeigte der HOI-Wert eine inverse Korrelation mit der glomerulären Filtrationsrate ( $r = -0,17$ ;  $p = 0,009$ ), was auf eine eingeschränkte Nierenfunktion bei Patient\*innen mit hohem HOI-Wert hindeutet. (90)

### 3.2.7 Lipoproteine und Intensivpatient\*innen mit extrakorporaler Membranoxygenierung (ECMO)

Die extrakorporale Membranoxygenierung ist eine technische Methode, um das Blut von Patient\*innen mit einer Lungenkrankheit und/oder einem Lungenversagen (z. B. ARDS) oder bei kardialen Versagen mittels einer externen Maschine künstlich zu oxygenieren. Bei der ECMO wird Blut aus dem venösen System herausgeleitet, über Membranen oxygeniert, decarboxyliert und letztendlich wieder in den Körper zurückgeleitet. Die ECMO ist eine Methode, die in den letzten Jahren eine größere Rolle in der Intensivmedizin eingenommen hat. Bei der ECMO kann es jedoch zu Komplikationen in Form einer systemischen Entzündungsreaktion (SIRS) kommen. Grund dafür ist der Kontakt von Blut mit dem extrakorporalen Kreislauf, der eine Entzündungsreaktion auslösen kann. Dies ist mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko assoziiert. (89)

Da Lipoproteine eine antiinflammatorische Wirkung besitzen, untersuchten Tanaka et al. (2021) die Veränderungen der Lipoproteine bei Intensivpatient\*innen, die ECMO aufgrund eines akuten Lungenversagens (ARDS) oder einer akuten Herzinsuffizienz benötigten. Hier wurde der Verlauf von 25 Intensivpatient\*innen mit täglicher Lipidmessung in dieser prospektiv angelegten Studie verfolgt und untersucht. Primärer Endpunkt war das 28-Tage-Mortalitätsrisiko. Bei allen Patient\*innen wurden bei der Aufnahme auf der Intensivstation erniedrigte Lipoproteinwerte festgestellt. Die Mediane HDL-C-Konzentration lag bei 0,6 mmol/l, während die mediane LDL-C-Konzentration 1,3 mmol/l betrug. Insbesondere bei Patient\*innen mit Sepsis (15 der 25 eingeschlossenen Patient\*innen) waren die Lipoproteinwerte signifikant niedriger als bei anderen Patient\*innen. Bei Vergleich des Lipidprofils zwischen septischen und nicht-septischen Patient\*innen zeigte sich, dass septische Patient\*innen bei der Aufnahme niedrigere Lipoproteinkonzentrationen aufwiesen (HDL-C: 0,5 [0,3–0,6] mmol/l gegenüber 0,8 [0,6–0,9] mmol/l,  $p = 0,003$ ; LDL-C: 1,1 [0,9–1,5] mmol/l gegenüber 1,5 [1,3–2,6] mmol/l;  $p = 0,012$ ). Die HDL-C-Konzentrationen während des Aufenthalts auf der Intensivstation waren in der septischen Gruppe ebenfalls signifikant niedriger als in der nicht-septischen Gruppe ( $p = 0,035$ ). Beim

Vergleich verschiedener Formen der ECMO-Behandlung zeigten Patient\*innen mit einer venovenösen ECMO höhere HDL-C-Werte und niedrigere TAG-Werte als Patient\*innen mit einer venoarteriellen ECMO. Obwohl ECMO-Patient\*innen niedrige Lipoproteinwerte in der Studie aufwiesen, wurde kein statistischer Zusammenhang zwischen einem niedrigen Lipoproteinspiegel und der 28-Tage-Mortalität festgestellt. (89)

## **Kapitel 4 Diskussion**

### **4.1 Lipoproteine und Sepsis**

Sepsis ist eine lebensbedrohliche Erkrankung, die durch eine dysregulierte Immunantwort auf eine Infektion gekennzeichnet ist und zu Organversagen führt. Diese Dysregulation ist gekennzeichnet durch Veränderungen von mehreren metabolischen Prozessen. Einer der betroffenen metabolischen Prozesse ist der Lipidstoffwechsel.

Hinsichtlich der quantitativen Veränderung des Lipidprofils zeichneten sich Sepsis-Patient\*innen bei der Aufnahme auf der Intensivstation nach Hofmaenner et al. (70) durch deutlich erniedrigtes Gesamtcholesterin im Vergleich zu den Normwerten der gesunden Bevölkerung aus (70). Die Serumcholesterinwerte können bei Patient\*innen mit schwerer Sepsis um bis zu 50 % sinken. Grund ist die Verminderung der cholesterintransportierenden Lipoproteine. Die am stärksten betroffenen Lipoproteine sind das HDL und das LDL. Aus pathophysiologischer Sicht kommen verschiedene biologische Mechanismen, die bei Sepsis zu einer Hypocholesterinämie führen, in Betracht, darunter eine beeinträchtigte Cholesterinsynthese und ein gestörter reverser Cholesterintransport. Eine verringerte Aufnahme und intestinale Absorption sowie eine Hochregulation des Scavenger-Rezeptors der Klasse B Typ 1 wurden ebenfalls als mögliche Mechanismen erforscht. Diese Veränderung des Lipidprofils stand in signifikanter Assoziation mit dem klinischen Zustand und der Prognose bei Sepsis-Patient\*innen. Sowohl ein niedriges TG

als auch eine niedriges HDL-C und LDL-C bei der Aufnahme sowie die Erniedrigung dieser Lipidparameter während des ICU-Aufenthaltes zeichnete sich bei Sepsis-Patient\*innen mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko aus. Insbesondere das 1-Monats-Mortalitätsrisiko (Tod innerhalb von 28 oder 30 Tagen nach der Aufnahme) zeigt eine starke negative Assoziation mit dem HDL-C-Plasmaspiegel, während das 1-Jahres-Mortalitätsrisiko mit der LDL-C-Konzentration bei der Aufnahme eine negative Assoziation aufweist. (69–72,99)

Im Falle von spezifischen Krankheitserscheinungen könnte bei Sepsis-Patient\*innen mit ARDS eine Assoziation des Mortalitätsrisikos mit der Verminderung der LDL-C- und HDL-C-Konzentration während des Intensivaufenthaltes beobachtet werden, wobei eine stärkere Erniedrigung dieser Lipoproteine signifikant mit erhöhtem Mortalitätsrisiko assoziiert war. Im Vergleich zu Sepsis-Patient\*innen ohne ARDS, hatten Patient\*innen mit ARDS eine signifikante Erniedrigung von LDL-C. Laut den Autor\*innen ist das Ergebnis der Studie ein starker Hinweis darauf, dass LDL-C-Werte ein wichtiger pathobiologischer Marker bei septischem ARDS sein könnten, da sie unter allen untersuchten Cholesterin- und Lipoproteinwerten die signifikantesten Unterschiede aufwiesen. Eine komplexere Interaktion wurde bei Sepsis-Patient\*innen mit Leberdysfunktion beobachtet. Obwohl erniedrigtes HDL-C bei der Aufnahme mit erhöhter Mortalität und Leberdysfunktion assoziiert war, wurde innerhalb der Sepsis-Patient\*innen mit Leberdysfunktion keine Assoziation der Lipidwerte (HDL-C, LDL-C und TC) mit erhöhter Mortalität oder anderen klassischen Laborparametern der Leberdysfunktion beobachtet. Die Tatsache, dass bei Patient\*innen mit Leberdysfunktion kein Zusammenhang zwischen HDL-Konzentration und Mortalität bestand, könnte laut den Autor\*innen der Studie auf eine komplexere Interaktion hinweisen. Hier sind weitere experimentelle Studien notwendig, um die Beziehung zwischen Lipoproteinen und Leberfunktionsstörungen besser zu charakterisieren. (73,74)

Bei der Analyse der prognostischen Stärke von Lipoproteinen im Vergleich zu anderen klinischen Laborparametern (Leukozytenzahl, Kreatinin, Laktat) zeigte sich HDL-C am Aufnahmetag als bester Marker zur Bestimmung des Risikos für das Auftreten von Multiorganversagen und 28-Tage-Mortalität bei Sepsis-Patient\*innen. Dabei wurde ein HDL-C-Grenzwert von 25,1 mg/dl identifiziert, unterhalb dessen Patient\*innen ein signifikant erhöhtes Risiko für die Entwicklung aller negativen Krankheitsverläufe

aufwiesen. Die Autor\*innen kamen zu dem Schluss, dass die HDL-Konzentration am Aufnahmetag als Marker für die Vorhersage des MODS bei Sepsis-Patient\*innen in der Notaufnahme genutzt werden könnte. (75)

Die Assoziation zwischen Lipoproteinen und dem klinischen Ausgang bei Sepsis-Patient\*innen beschränkt sich nicht nur auf einzelne Lipoproteine, sondern auch deren Verhältnis zueinander kann Rückschlüsse auf den Krankheitsverlauf ermöglichen. Dieses wurde in den letzten Jahren durch drei retrospektive Studien über das HDL-C-zu-nicht-HDL-C-Verhältnis (non-HDL-cholesterol to HDL-cholesterol Ratio, kurz NHHR) analysiert. Ein NHHR von über 3,4 war bei allen Studien mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko assoziiert, insbesondere der 28-Tage Mortalität. Jedoch zeigte sich ein zu niedriges NHHR (unter 2,25) in einer Studie ebenfalls mit erhöhtem Mortalitätsrisiko. Obwohl die Ergebnisse bei all diesen retrospektiven Studien sehr ähnlich waren, bedarf es entsprechend designierten prospektiven Studien, um einen möglichen kausalen Zusammenhang zu erfassen. (76–78)

In Bezug auf das HDL zeigen mehrere Studien, dass die Veränderungen der antioxidativen Eigenschaften des HDL zusammen mit der Veränderung der HDL-Partikel in Assoziation mit einer erhöhten Sepsis-Mortalität sowie einem erhöhtem Schweregrad der Erkrankung stehen und diese in einer komplexen Wechselwirkung beeinflussen. Dem HDL wird eine protektive Wirkung gegen Sepsis zugeschrieben, basierend auf seiner Fähigkeit, bakterielle Toxine (Lipopolysaccharid und Lipoteichonsäure) über den reversen Cholesterintransport zu eliminieren, oxidativen Stress bei Entzündungen zu inhibieren, die angeborene Immunantwort zu modulieren und die Freisetzung von entzündungsfördernden Zytokinen zu verhindern sowie Cholesterin zu den Nebennieren zur Steroidsynthese unter septischem Stress zu transportieren. Jedoch werden Lipoproteinpartikel im Rahmen der Sepsis durch die starke inflammatorische Reaktion oxidiert. Insbesondere oxidiertes HDL-C kann seine Schutzfunktionen verlieren und sogar proinflammatorisch wirken, was zur Entstehung von dysfunktionalem HDL führt. Dieses ist nicht nur unfähig, seine schützenden Aufgaben zu erfüllen, sondern kann darüber hinaus Entzündungen und Gewebeschäden während der Sepsis weiter fördern. Dies wurde in Studien untersucht, in denen sowohl eine erniedrigte antioxidative Kapazität (gemessen durch den HOI-Wert) als auch eine erhöhte Konzentration von dysfunktionalem HDL mit einem ungünstigeren klinischen Verlauf bei Sepsis-Patient\*innen assoziiert waren. (80,82)

Ein anderer Aspekt der Lipoproteine ist die Veränderung ihrer Wechselwirkung und Bindung mit verschiedenen Proteinen und Signallipiden. Hier zeigte sich, dass HDL ein Träger von S1P während der Sepsis war, was eine wichtige Rolle in der Sepsis-Pathophysiologie spielt. Kommt es während der Sepsis zu einer Erniedrigung des HDL oder zu einer fehlenden Bindung von S1P an HDL, so führt dies zu einer verminderten S1P-Plasmakonzentration. Dies könnte zu einer Verschlimmerung der Immundysregulation während der Sepsis beitragen. (81)

Obwohl LDL in experimentellen Studien und Tierversuchen eine ähnliche Eigenschaft der Endotoxinbindung aufzeigte, konnte jedoch bisher kein kausaler Zusammenhang zwischen niedrigem LDL und einer erhöhten Mortalität bei Intensivpatient\*innen mit Sepsis nachgewiesen werden. Auch sind die genaue Interaktion und der Mechanismus der Interaktion von Lipoproteinen und Sepsis beim Menschen noch nicht vollständig erforscht. (79)

Die Rolle der verschiedenen Apolipoproteine bei Sepsis-Patient\*innen wurde in drei prospektiven Studien analysiert. Apo-AI zeigte sich in zwei Studien als unabhängiger Prädiktor der 30-Tage-Mortalität und der 1-Jahres-Mortalität. Zudem inhibiert es die Thrombozytenaktivierung. Apo-CI erwies sich als unabhängiger Prädiktor der 28-Tage-Mortalität. In Bezug auf die Immunmodulation durch Analyse der HLA-DR-Expression auf Monozyten zeigte sich Apo-AI und Apo-CI mit einer positiven Assoziation, während Apo-E eine inverse Assoziation mit der HLA-DR-Expression aufzeigte. Bei Sepsis-Patient\*innen ist ein Rückgang der HLA-DR-Expression, was auf eine Immunparalyse hindeutet, mit einer schlechteren Prognose assoziiert. Hierbei wird die Hypothese aufgestellt, dass ein dauerhaft niedriger Apo-CI- und Apo-AI-Spiegel zu einer verminderten Immunantwort der Monozyten bei Sepsis beitragen. Im Gegensatz dazu könnte das Apo-E eine Rolle in der Inhibition der Immunantwort bei Sepsis-Patient\*innen spielen, indem es einer Entgleisung der Immunantwort entgegenwirkt. Somit könnten viele der schützenden Funktionen der Lipoproteine (insbesondere des HDLs) durch die Funktion und Struktur der Apolipoproteine erklärt werden. (83–85)

Schließlich stellt das Verhältnis von Lymphozyten zu HDL (LHR) einen potenziellen neuen klinischen Parameter dar, der möglicherweise einen Nutzen in der Intensivmedizin als kostengünstiger Marker haben kann. Dies konnte in einer retrospektiven Studie

beobachtet werden, in der ein niedriger LHR in Assoziation mit der 90-Tage-Mortalität bei Sepsis-Patient\*innen stand. Diese Studie ist zum Zeitpunkt der Erstellung dieser Arbeit die einzige, die den Zusammenhang von LHR und Sepsis analysiert. (86)

#### 4.2 Lipoproteine und Mortalitätsrisiko

Die Veränderung des Lipidprofils bei Intensivpatient\*innen ist stark abhängig vom Krankheitsbild bei der Aufnahme. In der Studie von Tanaka et al. wurden HDL-Konzentrationen bei Trauma-Patient\*innen im Vergleich zu Sepsis-Patient\*innen untersucht. Bei Trauma-Patient\*innen kommt es durch Gewebeerletzungen oft zur Entstehung eines SIRS, ähnlich wie bei der Sepsis. Jedoch wurde keine Veränderung der HDL-Konzentration bei Trauma-Patient\*innen oder eine Assoziation mit dem Mortalitätsrisiko beobachtet. Im Vergleich zeigten sich bei Sepsis-Patient\*innen sowohl eine HDL-Erniedrigung als auch eine Assoziation mit dem Schweregrad der Sepsis. Dies weist darauf hin, dass Veränderungen des Lipidprofils abhängig von der grundlegenden Erkrankung bei Intensivpatient\*innen sind. (87)

Jedoch wurde in einer anderen Studie von Schrutka et. Al. (2016) festgestellt, dass eine beeinträchtigte antioxidative Funktion von HDL ein starker und unabhängiger Prädiktor für die Kurzzeit- sowie Langzeit-Mortalität bei Intensivpatient\*innen war (von den 270 eingeschlossenen Patient\*innen hatten nur sieben eine Sepsis). Eine eingeschränkte Nierenfunktion und die Exposition gegenüber extrakorporaler Zirkulation standen in Assoziation mit einer verminderten antioxidativen HDL-Funktion. (90)

In der retrospektiven Studie von Li et al. (2023) konnte ein Zusammenhang von niedrigem TC, LDL-C und HDL-C (insbesondere bei der Kombination von niedrigem LDL-C mit gleichzeitig niedrigem HDL-C) und Mortalität durch nicht kardiovaskuläre Ursachen festgestellt werden. Obwohl keine Korrelation zwischen LDL-C und HDL-C allein mit kardiovaskulärer Mortalität gefunden wurde, zeigte sich ein signifikanter synergistischer Effekt von niedrigem LDL-C und HDL-C auf die kardiovaskuläre Mortalität. Daher könnte der Nachteil von niedrigem HDL-C nicht durch den Vorteil von niedrigem LDL-C ausgeglichen werden, obwohl niedriges LDL-C theoretisch ein schützender Faktor für kardiovaskuläre Mortalität ist. Auch diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass niedrige LDL-C- und HDL-C-Konzentrationen Prädiktoren für ein hohes Mortalitätsrisiko bei kritisch kranken Patient\*innen sind. Auch hier kann aufgrund des Studiendesigns nur von

einer Assoziation, nicht aber von einem kausalen Zusammenhang gesprochen werden. Aufgrund der Einschränkungen der Studie war es nicht möglich, in der Patient\*innenkohorte mit nicht-kardiovaskulärer Mortalität zu unterscheiden, ob es einen Unterschied in der Mortalität und den klinischen Ergebnissen zwischen Patient\*innen mit Sepsis und septischem Schock und Patient\*innen ohne Sepsis gibt. Da Sepsis-Patient\*innen einen Rückgang der Lipoproteine und eine erhöhte Mortalität zeigen, können die Daten nicht auf Patient\*innen ohne Sepsis übertragen werden. Zudem wurde in der Studie nicht berücksichtigt, ob Komorbiditäten oder der Infektionsfokus der Sepsis (z. B. Sepsis bei Pneumonie, Cholezystitis etc.) einen Einfluss hatten. Es wurde also nicht untersucht, ob sich die Ergebnisse je nach Ursache der Sepsis unterscheiden. Es ist daher notwendig, Intensivpatient\*innen mit spezifischen Erkrankungen zu untersuchen, um diese Frage zu beantworten. (88)

#### 4.3 Covid-19, Pneumonie und Lipoproteine

Bei Intensivpatient\*innen mit Pneumonie zeigt sich eine starke Erniedrigung von HDL-C und LDL-C sowie eine erhöhte Mortalität. In einer Studie wurde beobachtet, dass Nichtüberlebende mit schwerer ambulant erworbener Pneumonie (CAP) höhere Serum-CRP-Werte und niedrigere HDL- und LDL-Cholesterinwerte im Blut aufwiesen. Gleichzeitig könnte eine geringe Veränderung des HDL-Cholesterins im Serum ein ungünstiger Prognosefaktor sein. Jedoch wurde in dieser Studie kein Unterschied zwischen einer bakteriellen, viralen oder gemischten Pneumonie gemacht, da die Zahl der eingeschlossene Patient\*innen (N=40) zu klein war. (94)

Im Fall von Pneumonie durch COVID-19 könnte in zwei Studien eine Erniedrigung von LDL-C und HDL-C am Aufnahmetag beobachtet werden. In der Studie von Yue et. al. (2021) wurde festgestellt, dass der HDL-C-Spiegel sowohl am Aufnahmetag als auch am Tag unmittelbar vor dem Eintreten des klinischen Outcomes (Entlassung oder Tod) sowie der Gesamtcholesterinspiegel zwei bis drei Tage nach der Aufnahme signifikant mit der Mortalität assoziiert waren. Jedoch zeigte sich in der Studie von Tanaka et. al. (2020) keine Assoziation von HDL-C- und LDL-C-Konzentrationen bei der Aufnahme auf der Intensivstation und einem ungünstigen Verlauf. Niedrige Lipoproteinkonzentrationen im Fall einer bakteriellen Superinfektion während des Intensivaufenthalts waren jedoch mit einer erhöhten Mortalität assoziiert, was die mögliche Rolle der Lipoproteine bei bakterieller Sepsis unterstreicht. Diese könnte den Unterschied zwischen den Ergebnissen

der Studie erklären, da bei der Studie von Yue et. al. (2021) dieser Unterschied nicht beachtet wurde. (95,96)

#### 4.4 Lipoproteine und Pankreatitis

Die Rolle von Lipoproteinen bei Intensivpatient\*innen mit akuter Pankreatitis wurde in zwei Studien untersucht. In einer Studie wurde beobachtet, dass niedrige Konzentrationen von APO-AI und HDL mit hohen Konzentrationen entzündlicher Zytokine, persistierendem Organversagen, infizierter Nekrose und Krankenhaussterblichkeit bei Patient\*innen auf der Intensivstation assoziiert sind. Außerdem könnten Apo-AI und HDL als Biomarker zur Unterscheidung zwischen persistierendem und transientem Organversagen bei akuter Pankreatitis in diesem klinischen Kontext genutzt werden. Des Weiteren wurde in der anderen Studie beobachtet, dass das HDL-C-zu-LDL-C-Verhältnis eine positive Korrelation mit dem Mortalitätsrisiko auf der Intensivstation aufweist und im Vergleich zu anderen Biomarkern (z. B. Laktat) eine bessere Sensitivität und Spezifität bei Intensivpatient\*innen mit akuter Pankreatitis aufweist. Für diese Assoziation haben die Autor\*innen mehrere Hypothesen: Ein Versagen der Darmbarriere mit nachfolgender Streuung von Endotoxinen im Organismus wurde als wesentlicher Beitrag zur Entstehung von Organversagen bei schwerer akuter Pankreatitis vorgeschlagen. Eine erhöhte intestinale Permeabilität tritt früh nach Beginn der akuten Pankreatitis auf und korreliert eng mit dem Schweregrad der Erkrankung, dem Ausmaß der Endotoxinämie und der Freisetzung entzündlicher Zytokine, die die schädlichen Folgen schwerer Entzündungen wie Organversagen und Mortalität auslösen und vorantreiben können. HDL (und im kleineren Maße LDL) bindet Endotoxine und verfügt zudem über antioxidative und antiinflammatorische Eigenschaften. In diesem Zusammenhang könnten Lipoproteine im Blut ein wichtiger Bestandteil des Schutzes gegen Organschäden bei schwerer akuter Pankreatitis sein. Jedoch zeigt sich durch die Assoziation von HLR mit erhöhter Mortalität, dass Lipoproteine eine komplexe Wechselwirkung mit der Pathophysiologie bei akuter Pankreatitis haben, welche weitere Studien benötigen. Eine Limitierung der Studien besteht in ihrer kleinen Anzahl an eingeschlossenen Patient\*innen und darin, dass nur die Lipidparameter bei der Aufnahme auf der Intensivstation beobachtet wurden. Wie sich Lipoproteinkonzentration und Zusammensetzung während des Aufenthalts auf der Intensivstation veränderten, wurde in den Studien nicht untersucht. (92,93)

#### 4.5 Lipoproteine und intrazerebrale Blutungen

Lipoproteine zeigen auch eine mögliche Rolle bei Intensivpatient\*innen mit intrazerebraler Blutung. In einer Studie zeigte sich eine negative Assoziation zwischen der LDL/HDL-Ratio und der 28-Tage-Mortalität bei Patient\*innen mit intrazerebraler Blutung. Dieser Lipidparameter könnte in Zukunft als nützlicher Biomarker für die Erkennung von Hochrisiko-Patient\*innen mit intrazerebralen Blutungen genutzt werden. Jedoch braucht es zur Bestätigung dieser Hypothese weitere klinische Studien, die die Ergebnisse dieser retrospektiven Studie unterstützen oder widerlegen können. Da es sich um eine retrospektive Studie handelt, konnte außerdem nicht bestätigt werden, ob diese Assoziation die Folge eines kausalen Zusammenhangs ist. (91)

#### 4.6 Lipoproteine und ECMO

Bei der Untersuchung von Intensivpatient\*innen, die eine ECMO benötigen, und Lipidparametern, wurde keine Assoziation zwischen einer Veränderung des Lipoproteinprofils und der 28-Tage-Mortalität gefunden. Jedoch zeigten Sepsis-Patient\*innen, die eine ECMO benötigten, deutlich niedrigere HDL-Konzentrationen als ECMO-Patient\*innen ohne Sepsis. Die Studie weist jedoch mehrere Einschränkungen auf. Erstens handelt es sich um eine kleine monozentrische Studie. Zweitens wurden keine Entzündungswerte gemessen, die dabei geholfen hätten, die Patient\*innen je nach Schwere der Entzündung besser einzuordnen. Drittens wurden die Lipidparameter vor der Aufnahme im Krankenhaus nicht gemessen. (89)

## **Kapitel 5 Schlussfolgerung, Ausblick und Limitationen**

Sepsis bleibt trotz eines besseren Verständnisses ihrer Pathophysiologie in den letzten Jahren eine wichtige Ursache für die Mortalität auf Intensivstationen. Frühere Studien haben gezeigt, dass es während einer Sepsis zu multiplen Organfunktionsstörungen kommt, die teils auf erhebliche endotheliale Veränderungen zurückzuführen sind. Diese führen zu einer Dysfunktion der Mikrozirkulation, zur Aktivierung von Thrombozyten und Leukozyten sowie zu Störungen der Gerinnungskaskade. Lipoproteine sind wichtige Partikel im Fettmetabolismus, die den Transport von Lipiden im Organismus ermöglichen. Diese Partikel besitzen zudem immunmodulierende Eigenschaften, darunter antiinflammatorische, antiapoptotische und antioxidative Funktionen. Insbesondere das HDL zeichnet sich durch seine Fähigkeit, Lipopolysaccharide zu neutralisieren und wichtige Signalpeptide zu transportieren, als wichtiger Bestandteil der Immunmodulation bei Sepsis aus. Bei Sepsis-Patient\*innen zeigt sich eine Erniedrigung von HDL-C mit einem erhöhten Schweregrad und Mortalitätsrisiko. Außerdem waren die qualitativen Veränderungen der HDL-Partikel ein unabhängiger Prädiktor für die Sepsis-Prognose bei Intensivpatient\*innen, insbesondere bei Erniedrigung der antioxidativen Eigenschaften und der Inhibition des Transports von Signallipiden wie SIP. Dies könnte möglicherweise auf eine kausale Verbindung hindeuten, die zukünftig ein therapeutischer Vektor bei der Sepsis-Behandlung sein könnte. Auch andere Lipidparameter wie LDL und Gesamtcholesterin zeigten Assoziationen mit der Sepsis-Prognose bei Intensivpatient\*innen, wo niedrige Werte bei der Aufnahme und Erniedrigungen während des Intensivaufenthaltes mit einer schlechteren Prognose assoziiert waren. Jedoch konnte keine kausale Verbindung für dieses Phänomen bei Intensivpatient\*innen bestätigt werden. Die Lipidparameter, insbesondere des HDL-C, und das NHHR zeigten im Vergleich mit Routineuntersuchungen eine gute prädiktive Eigenschaft und könnten eine schnelle und kostengünstige Methode sein, um Sepsis-Patient\*innen mit schwerem Verlauf zu identifizieren und frühzeitig zu behandeln. Interessanterweise gab es keine Assoziation der Lipidparameter vor der Aufnahme ins Krankenhaus und dem klinischen Outcome. Dies lässt vermuten, dass die Veränderung der Lipidparameter während der Sepsis eine komplexe Wechselwirkung mit der Pathophysiologie hat. Insgesamt bedarf es jedoch prospektiver, multizentrischer Studien sowie weiterer Forschung zu pathophysiologischen Prozessen, um einen möglichen kausalen Zusammenhang sowie Auswirkungen von möglichen Interventionen auf patientenrelevante Outcomes zu erfassen.

Des Weiteren deuten Veränderungen der Lipidparameter bei anderen Krankheiten wie akuter Pankreatitis, Pneumonie und intrazerebralen Blutungen auf eine Assoziation mit dem klinischen Outcome und der Mortalität bei Intensivpatient\*innen hin. Jedoch gab es für diese Krankheitsbilder wenige Studien im Vergleich zu denen über Lipoproteine und Sepsis. Deshalb sind weitere Studien, die sich mit diesen Krankheitsbildern bei Intensivpatient\*innen befassen, zur Bestätigung und Erklärung dieser Ergebnisse nötig.

Diese Arbeit hat mehrere Limitierungen.

Zunächst wurde der Fokus auf Intensivpatient\*innen und Lipoproteine gelegt. Somit können die Ergebnisse nicht auf die generelle Patient\*innenpopulation im medizinischen Alltag extrapoliert werden. Zudem beschränkte sich die Arbeit auf Studien zwischen 2004 und 2024. Auch kann diese Arbeit keine definitiven Aussagen über die genaue kausale Verbindung von Lipoproteinen und Intensivpatient\*innen oder mögliche therapeutische Nutzungen von Lipoproteinen treffen. Für die Zukunft wären insbesondere groß angelegte, multizentrische Interventionsstudien notwendig, die gezielt untersuchen, ob Lipoproteine nicht nur als prognostische Marker, sondern auch als therapeutische Zielstrukturen fungieren können.

## Literaturverzeichnis

1. Löffler G, Müller M. Kohlenhydrate, Lipide, Aminosäuren und Nucleotide – Bausteine des Lebens. In: Löffler/Petrides Biochemie und Pathobiochemie. 2022.
2. Botham KM, Mayes PA. Lipid Transport & Storage. In: Harper's Illustrated Biochemistry. 2018.
3. Chung Eun Ha NVB. Essentials of Medical Biochemistry. 3rd ed. 2022.
4. Heinrich PC, Löffler G. Lipoproteine – Transportformen der Lipide im Blut. In: Löffler/Petrides Biochemie und Pathobiochemie. 2022.
5. Franceschini G. Apolipoprotein function in health and disease: Insights from natural mutations. Vol. 26, European Journal of Clinical Investigation. 1996.
6. Frank PG, Marcel YL. Apolipoprotein A-I: Structure-function relationships. Vol. 41, Journal of Lipid Research. 2000.
7. Chan DC, Ng TWK, Watts GF. Apolipoprotein A-II: Evaluating its significance in dyslipidaemia, insulin resistance, and atherosclerosis. Vol. 44, Annals of Medicine. 2012.
8. Qu J, Ko CW, Tso P, Bhargava A. Apolipoprotein A-IV: A multifunctional protein involved in protection against atherosclerosis and diabetes. Vol. 8, Cells. 2019.
9. Wolska A, Dunbar RL, Freeman LA, Ueda M, Amar MJ, Sviridov DO, et al. Apolipoprotein C-II: New findings related to genetics, biochemistry, and role in triglyceride metabolism. Vol. 267, Atherosclerosis. 2017.
10. Taskinen MR, Borén J. Why Is Apolipoprotein CIII Emerging as a Novel Therapeutic Target to Reduce the Burden of Cardiovascular Disease? Vol. 18, Current Atherosclerosis Reports. 2016.
11. Mahley RW. Apolipoprotein E: from cardiovascular disease to neurodegenerative disorders. Vol. 94, Journal of Molecular Medicine. 2016.
12. Julve J, Martín-Campos JM, Escolà-Gil JC, Blanco-Vaca F. Chylomicrons: Advances in biology, pathology, laboratory testing, and therapeutics. Vol. 455, Clinica Chimica Acta. 2016.
13. Krauss RM, King SM. Remnant lipoprotein particles and cardiovascular disease risk. Vol. 37, Best Practice and Research: Clinical Endocrinology and Metabolism. 2023.
14. Berneis KK, Krauss RM. Metabolic origins and clinical significance of LDL heterogeneity. Vol. 43, Journal of Lipid Research. 2002.
15. Schmidt K, Noureen A, Kronenberg F, Utermann G. Structure, function, and genetics of lipoprotein (a). Vol. 57, Journal of Lipid Research. 2016.
16. Nordestgaard BG, Langsted A. Lipoprotein (a) as a cause of cardiovascular disease: Insights from epidemiology, genetics, and biology. Vol. 57, Journal of Lipid Research. 2016.
17. Asztalos BF, Niisuke K, Horvath K V. High-density lipoprotein: Our elusive friend. Vol. 30, Current Opinion in Lipidology. 2019.
18. Thakkar H, Vincent V, Sen A, Singh A, Roy A. Changing Perspectives on HDL: From Simple Quantity Measurements to Functional Quality Assessment. J Lipids. 2021;2021.
19. Hussain MM. Intestinal lipid absorption and lipoprotein formation. Vol. 25, Current Opinion in Lipidology. 2014.
20. Abumrad NA, Davidson NO. Role of the gut in lipid homeostasis. Vol. 92, Physiological Reviews. 2012.
21. Olivecrona G. Role of lipoprotein lipase in lipid metabolism. Vol. 27, Current Opinion in Lipidology. 2016.
22. Tiwari S, Siddiqi SA. Intracellular Trafficking and Secretion of Very Low Density Lipoproteins. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2012;32(5).

23. Choi SH, Ginsberg HN. Increased very low density lipoprotein (VLDL) secretion, hepatic steatosis, and insulin resistance. Vol. 22, Trends in Endocrinology and Metabolism. 2011.
24. Goldstein JL, Brown MS. A century of cholesterol and coronaries: From plaques to genes to statins. Vol. 161, Cell. 2015.
25. Horton JD, Cohen JC, Hobbs HH. Molecular biology of PCSK9: its role in LDL metabolism. Vol. 32, Trends in Biochemical Sciences. 2007.
26. Zhang L, Reue K, Fong LG, Young SG, Tontonoz P. Feedback regulation of cholesterol uptake by the LXR-IDOL-LDLR axis. Vol. 32, Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. 2012.
27. Wang S, Smith JD. ABCA1 and nascent HDL biogenesis. Vol. 40, BioFactors. 2014.
28. Baldán Á, Tarr P, Lee R, Edwards PA. ATP-binding cassette transporter G1 and lipid homeostasis. Vol. 17, Current Opinion in Lipidology. 2006.
29. Shapiro MD, Feingold KR. Monogenic Disorders Altering HDL Levels. Endotext. 2000.
30. Yasuda T, Ishida T, Rader DJ. Update on the role of endothelial lipase in high-density lipoprotein metabolism, reverse cholesterol transport, and atherosclerosis. Vol. 74, Circulation Journal. 2010.
31. Trigatti BL. SR-B1 and PDZK1: Partners in HDL regulation. Vol. 28, Current Opinion in Lipidology. 2017.
32. Moestrup SK, Kozyraki R. Cubilin, a high-density lipoprotein receptor. Vol. 11, Current Opinion in Lipidology. 2000.
33. Tall AR. Cholesterol efflux pathways and other potential mechanisms involved in the athero-protective effect of high density lipoproteins. Vol. 263, Journal of Internal Medicine. 2008.
34. Singer M, Deutschman CS, Seymour C, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3). Vol. 315, JAMA - Journal of the American Medical Association. 2016.
35. Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM, Shackelford KA, Tsoi D, Kievlan DR, et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990–2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. The Lancet. 2020;395(10219).
36. Konsensuspapier zur Prävention, Diagnostik, Behandlung und Nachbetreuung von Sepsis-Bundesministerium für Soziales, Gesundheit, Pflege und Konsumentenschutz (BMSGPK). 2024.
37. Arina P, Singer M. Pathophysiology of sepsis. Vol. 34, Current Opinion in Anaesthesiology. 2021.
38. Gyawali B, Ramakrishna K, Dhamoon AS. Sepsis: The evolution in definition, pathophysiology, and management. Vol. 7, SAGE Open Medicine. 2019.
39. Hollenberg SM, Singer M. Pathophysiology of sepsis-induced cardiomyopathy. Vol. 18, Nature Reviews Cardiology. 2021.
40. Ulevitch RJ, Johnston AR, Weinstein DB. New function for high density lipoproteins. Their participation in intravascular reactions of bacterial lipopolysaccharides. J Clin Invest. 1979;64(5).
41. Levels JHM, Abraham PR, Van Barreveld EP, Meijers JCM, Van Deventer SJH. Distribution and kinetics of lipoprotein-bound lipoteichoic acid. Infect Immun. 2003;71(6).
42. Murch O, Collin M, Hinds CJ, Thiemermann C. Lipoproteins in inflammation and sepsis. I. Basic science. Intensive Care Med. 2007 Jan;33(1):13–24.
43. Lamping N, Dettmer R, Schröder NWJ, Pfeil D, Hallatschek W, Burger R, et al. LPS-binding protein protects mice from septic shock caused by LPS or gram-negative bacteria. Journal of Clinical Investigation. 1998;101(10).
44. Levels JHM, Marquart JA, Abraham PR, Van Den Ende AE, Molhuizen HOF, Van Deventer SJH, et al. Lipopolysaccharide is transferred from high-density to low-density

- lipoproteins by lipopolysaccharide-binding protein and phospholipid transfer protein. *Infect Immun.* 2005;73(4).
45. Levels JHM, Abraham PR, Van den Ende A, Van Deventer SJH. Distribution and kinetics of lipoprotein-bound endotoxin. *Infect Immun.* 2001;69(5).
  46. Flegel WA, Wolpl A, Mannel DN, Northoff H. Inhibition of endotoxin-induced activation of human monocytes by human lipoproteins. *Infect Immun.* 1989;57(7).
  47. Parker TS, Levine DM, Chang JCC, Laxer J, Coffin CC, Rubin AL. Reconstituted high-density lipoprotein neutralizes gram-negative bacterial lipopolysaccharides in human whole blood. *Infect Immun.* 1995;63(1).
  48. Grunfeld C, Marshall M, Shigenaga JK, Moser AH, Tobias P, Feingold KR. Lipoproteins inhibit macrophage activation by lipoteichoic acid. *J Lipid Res.* 1999;40(2).
  49. Deng M, Scott MJ, Loughran P, Gibson G, Sodhi C, Watkins S, et al. Lipopolysaccharide Clearance, Bacterial Clearance, and Systemic Inflammatory Responses Are Regulated by Cell Type-Specific Functions of TLR4 during Sepsis. *The Journal of Immunology.* 2013;190(10).
  50. Azzam KM, Fessler MB. Crosstalk between reverse cholesterol transport and innate immunity. Vol. 23, *Trends in Endocrinology and Metabolism.* 2012.
  51. Gautier T, Lagrost L. Plasma PLTP (phospholipid-transfer protein): An emerging role in “reverse lipopolysaccharide transport” and innate immunity. In: *Biochemical Society Transactions.* 2011.
  52. Deckert V, Lemaire S, Ripoll PJ, De Barros JPP, Labbé J, Borgne CC Le, et al. Recombinant human plasma phospholipid transfer protein (PLTP) to prevent bacterial growth and to treat sepsis. *Sci Rep.* 2017;7(1).
  53. Kim SJ, Kim HM. Dynamic lipopolysaccharide transfer cascade to TLR4/MD2 complex via LBP and CD14. *BMB Rep.* 2017;50(2).
  54. Dusuel A, Deckert V, De Barros JPP, Van Dongen K, Choubley H, Charron É, et al. Human cholesteryl ester transfer protein lacks lipopolysaccharide transfer activity, but worsens inflammation and sepsis outcomes in mice. *J Lipid Res.* 2021;62.
  55. Topchiy E, Cirstea M, Kong HJJ, Boyd JH, Wang Y, Russell JA, et al. Lipopolysaccharide is cleared from the circulation by hepatocytes via the low density lipoprotein receptor. *PLoS One.* 2016;11(5).
  56. Khovidhunkit W, Kim MS, Memon RA, Shigenaga JK, Moser AH, Feingold KR, et al. Effects of infection and inflammation on lipid and lipoprotein metabolism: Mechanisms and consequences to the host. Vol. 45, *Journal of Lipid Research.* 2004.
  57. Yao Z, Mates JM, Cheplowitz AM, Hammer LP, Maiseyeu A, Phillips GS, et al. Blood-Borne Lipopolysaccharide Is Rapidly Eliminated by Liver Sinusoidal Endothelial Cells via High-Density Lipoprotein. *The Journal of Immunology.* 2016 Sep 15;197(6):2390–9.
  58. Grin PM, Dwivedi DJ, Chathely KM, Trigatti BL, Prat A, Seidah NG, et al. Low-density lipoprotein (LDL)-dependent uptake of Gram-positive lipoteichoic acid and Gram-negative lipopolysaccharide occurs through LDL receptor. *Sci Rep.* 2018 Dec 1;8(1).
  59. Feingold KR, Moser AH, Shigenaga JK, Patzek SM, Grunfeld C. Inflammation stimulates the expression of PCSK9. *Biochem Biophys Res Commun.* 2008;374(2).
  60. Genga KR, Lo C, Cirstea MS, Leitao Filho FS, Walley KR, Russell JA, et al. Impact of PCSK9 loss-of-function genotype on 1-year mortality and recurrent infection in sepsis survivors. *EBioMedicine.* 2018;38.
  61. Walley KR, Thain KR, Russell JA, Reilly MP, Meyer NJ, Ferguson JF, et al. PCSK9 is a critical regulator of the innate immune response and septic shock outcome. *Sci Transl Med.* 2014;6(258).
  62. Leung AKK, Genga KR, Topchiy E, Cirstea M, Shimada T, Fjell C, et al. Reduced Proprotein convertase subtilisin/kexin 9 (PCSK9) function increases lipoteichoic acid

- clearance and improves outcomes in Gram positive septic shock patients. *Sci Rep*. 2019;9(1).
63. Cai L, Ji A, De Beer FC, Tannock LR, Van Der Westhuyzen DR. SR-BI protects against endotoxemia in mice through its roles in glucocorticoid production and hepatic clearance. *Journal of Clinical Investigation*. 2008 Jan 2;118(1):364–75.
  64. Murphy AJ, Woollard KJ, Hoang A, Mukhamedova N, Stirzaker RA, McCormick SPA, et al. High-density lipoprotein reduces the human monocyte inflammatory response. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2008;28(11).
  65. De Nardo D, Labzin LI, Kono H, Seki R, Schmidt S V., Beyer M, et al. High-density lipoprotein mediates anti-inflammatory reprogramming of macrophages via the transcriptional regulator ATF3. *Nat Immunol*. 2014;15(2).
  66. Zhu S, Wang Y, Chen W, Li W, Wang A, Wong S, et al. High-density lipoprotein (HDL) counter-regulates serum amyloid A (SAA)-induced sPLA2-IIe and sPLA2-V expression in macrophages. *PLoS One*. 2016;11(11).
  67. Suzuki M, Pritchard DK, Becker L, Hoofnagle AN, Tanimura N, Bammler TK, et al. High-density lipoprotein suppresses the type I interferon response, a family of potent antiviral immunoregulators, in macrophages challenged with lipopolysaccharide. *Circulation*. 2010;122(19).
  68. Guo L, Zheng Z, Ai J, Huang B, Li XA. Hepatic scavenger receptor BI protects against polymicrobial-induced sepsis through promoting LPS clearance in mice. *Journal of Biological Chemistry*. 2014;289(21).
  69. Tanaka S, Stern J, Bouzid D, Robert T, Dehoux M, Snauwaert A, et al. Relationship between lipoprotein concentrations and short-term and 1-year mortality in intensive care unit septic patients: results from the HIGHSEPS study. *Ann Intensive Care*. 2021;11(1).
  70. Hofmaenner DA, Arina P, Kleyman A, Page Black L, Salomao R, Tanaka S, et al. Association Between Hypocholesterolemia and Mortality in Critically Ill Patients With Sepsis: A Systematic Review and Meta-Analysis. Vol. 5, *Critical Care Explorations*. 2023.
  71. Liu SH, Liang HY, Li HY, Ding XF, Sun TW, Wang J. Effect of low high-density lipoprotein levels on mortality of septic patients: A systematic review and meta-analysis of cohort studies. Vol. 11, *World Journal of Emergency Medicine*. 2020.
  72. Taylor R, Zhang C, George D, Kotecha S, Abdelghaffar M, Forster T, et al. Low circulatory levels of total cholesterol, HDL-C and LDL-C are associated with death of patients with sepsis and critical illness: systematic review, meta-analysis, and perspective of observational studies. *EBioMedicine*. 2024 Feb 1;100.
  73. Black LP, Hopson C, Barker G, Munson T, Henson M, Bertrand A, et al. Trends in Cholesterol and Lipoproteins are Associated with ARDS Incidence and Death Among Sepsis Patients. *Shock*. 2024 Feb 1;61(2):260–5.
  74. Tanaka S, De Tymowski C, Stern J, Bouzid D, Zappella N, Snauwaert A, et al. Relationship between liver dysfunction, lipoprotein concentration and mortality during sepsis. *PLoS One*. 2022 Aug 1;17(8 August).
  75. Cirstea M, Walley KR, Russell JA, Brunham LR, Genga KR, Boyd JH. Decreased high-density lipoprotein cholesterol level is an early prognostic marker for organ dysfunction and death in patients with suspected sepsis. *J Crit Care*. 2017 Apr 1;38:289–94.
  76. Karahan I, Cifci A. Are lipoprotein levels and ratios able to predict mortality due to sepsis? *Journal of the College of Physicians and Surgeons Pakistan*. 2020 Mar 1;30(3):272–5.
  77. Zhang Y, Zheng X. Association of 28-day mortality with non-high-density lipoprotein cholesterol and the high-density lipoprotein cholesterol ratio (NHHR) in patients with sepsis: Results of MIMIC-IV database analysis. *Lipids Health Dis*. 2024 Dec 1;23(1).

78. Chang L, Chen X, Lian C. The association between the non-HDL-cholesterol to HDL-cholesterol ratio and 28-day mortality in sepsis patients: a cohort study. *Sci Rep.* 2022 Dec 1;12(1).
79. Walley KR, Boyd JH, Kong HJJ, Russell JA. Low Low-Density Lipoprotein Levels Are Associated With, but Do Not Causally Contribute to, Increased Mortality in Sepsis\*. *Crit Care Med.* 2019 Mar 1;47(3):463–6.
80. Chen KL, Chou RH, Chang CC, Kuo CS, Wei JH, Huang PH, et al. The high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C)-concentration-dependent association between anti-inflammatory capacity and sepsis: A single-center cross-sectional study. *PLoS One.* 2024 Apr 1;19(4 April).
81. Winkler MS, Martz KB, Nierhaus A, Daum G, Schwedhelm E, Kluge S, et al. Loss of sphingosine 1-phosphate (S1P) in septic shock is predominantly caused by decreased levels of high-density lipoproteins (HDL). *J Intensive Care* [Internet]. 2019;7(1):23. Available from: <http://www.jintensivecare.com/>
82. Guirgis FW, Dodani S, Leeuwenburgh C, Moldawer L, Bowman J, Kalynych C, et al. HDL inflammatory index correlates with and predicts severity of organ failure in patients with sepsis and septic shock. *PLoS One.* 2018 Sep 1;13(9).
83. Berbée JFP, Van Der Hoogt CC, De Haas CJC, Van Kessel KPM, Dallinga-Thie GM, Romijn JA, et al. Plasma apolipoprotein CI correlates with increased survival in patients with severe sepsis. *Intensive Care Med.* 2008 May;34(5):907–11.
84. Guirgis FW, Leeuwenburgh C, Moldawer L, Ghita G, Black LP, Henson M, et al. Lipid and lipoprotein predictors of functional outcomes and long-term mortality after surgical sepsis. *Ann Intensive Care* [Internet]. 2021;11(1):82. Available from: <http://www.annalsofintensivecare.com/>
85. Barlage S, Gnewuch C, Liebisch G, Wolf Z, Audebert FX, Glück T, et al. Changes in HDL-associated apolipoproteins relate to mortality in human sepsis and correlate to monocyte and platelet activation. *Intensive Care Med.* 2009 Nov;35(11):1877–85.
86. Liu W, Tao Q, Xiao J, Du Y, Pan T, Wang Y, et al. Low lymphocyte to high-density lipoprotein ratio predicts mortality in sepsis patients. *Front Immunol.* 2023;14.
87. Tanaka S, Labreuche J, Drumez E, Harrois A, Hamada S, Vigué B, et al. Low HDL levels in sepsis versus trauma patients in intensive care unit. *Ann Intensive Care.* 2017;7(1).
88. Li S, Zhang W, Liu H. Association between lipid levels and all-cause and cause-specific mortality in critically ill patients. *Sci Rep.* 2023 Dec 1;13(1).
89. Tanaka S, De Tymowski C, Zappella N, Snauwaert A, Robert T, Lortat-Jacob B, et al. Lipoprotein concentration in patients requiring extracorporeal membrane oxygenation. *Sci Rep.* 2021 Dec 1;11(1).
90. Schrutka L, Goliash G, Meyer B, Wurm R, Koller L, Kriechbaumer L, et al. Impaired high-density lipoprotein antioxidant function predicts poor outcome in critically ill patients. *PLoS One.* 2016 Mar 1;11(3).
91. Liu Y, Fu H, Wang Y, Zhong Y, Zhang R, Sun J, et al. Association between the low-density lipoprotein to high-density lipoprotein ratio and prognosis in critically ill intracerebral hemorrhage patients: a retrospective cohort study from the MIMIC-IV database. *Lipids in Health and Disease .* 2025 Dec 1;24(1).
92. Wu Q, Zhong X, Fu M, Yang H, Bo H, Liao X, et al. High-density lipoprotein cholesterol to low-density lipoprotein cholesterol ratio in early assessment of disease severity and outcome in patients with acute pancreatitis admitted to the ICU. *BMC Gastroenterol.* 2020 May 27;20(1).
93. Peng YS, Chen YC, Tian YC, Yang CW, Lien JM, Fang JT, et al. Serum levels of apolipoprotein A-I and high-density lipoprotein can predict organ failure in acute pancreatitis. *Crit Care.* 2015 Dec 14;19(1).

94. Chien YF, Chen CY, Hsu CL, Chen KY, Yu CJ. Decreased serum level of lipoprotein cholesterol is a poor prognostic factor for patients with severe community-acquired pneumonia that required intensive care unit admission. *J Crit Care*. 2015 Jun 1;30(3):506–10.
95. Yue J, Xu H, Zhou Y, Liu W, Han X, Mao Q, et al. Dyslipidemia Is Related to Mortality in Critical Patients With Coronavirus Disease 2019: A Retrospective Study. *Front Endocrinol (Lausanne)* [Internet]. 2021 Jun 23 [cited 2025 Mar 30];12:611526. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34248834>
96. Tanaka S, De Tymowski C, Assadi M, Zappella N, Jean-Baptiste S, Robert T, et al. Lipoprotein concentrations over time in the intensive care unit COVID-19 patients: Results from the ApoCOVID study. *PLoS One*. 2020 Sep 1;15(9 September 2020).
97. Noda H, Iso H, Irie F, Sairenchi T, Ohtaka E, Doi M, et al. Low-density lipoprotein cholesterol concentrations and death due to intraparenchymal hemorrhage: the ibaraki prefectural health study. *Circulation*. 2009;119(16).
98. Khera A V., Cuchel M, de la Llera-Moya M, Rodrigues A, Burke MF, Jafri K, et al. Cholesterol Efflux Capacity, High-Density Lipoprotein Function, and Atherosclerosis. *New England Journal of Medicine*. 2011;364(2).
99. Sorrentino SA, Besler C, Rohrer L, Meyer M, Heinrich K, Bahlmann FH, et al. Endothelial-vasoprotective effects of high-density lipoprotein are impaired in patients with type 2 diabetes mellitus but are improved after extended-release niacin therapy. *Circulation*. 2010;121(1).

Zur sprachlichen Optimierung des Textes wurde folgendes Tool verwendet:

1. ChatGPT (Version 4.0)

- Anbieter: Open AI
- Datum: 05.09.2025
- Uniform Resource Locator (URL): <https://chat.openai.com>

2. DeepL Translator (Version 24.11.4)

- Anbieter: DeepL SE
- Datum: 05.09.2025
- Uniform Resource Locator (URL): <https://www.deepl.com>