

Aus der Klinik für Kardiologie, Pneumologie und Angiologie
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Malte Kelm

Der Einfluss der Mikrozirkulation auf die Nierenfunktion und die Mortalität bei Patienten im Schock

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von
Radost Marinova

2026

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.:

Dekan: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter: PD Dr. med. Raphael Bruno

Zweitgutachter: Prof. Dr. med. Markus Wagenhäuser

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

Bruno, R. R., M. Schemmelmann, J. Hornemann, H. M. E. Moecke, F. Demirtas, L. Palici, R. Marinova, D. Kanschik, S. Binnebößel, A. Spomer, B. Guidet, S. Leaver, H. Flaatten, W. Szczeklik, M. Mikiewicz, D. W. De Lange, S. Quenard, M. Beil, M. Kelm and C. Jung (2024). "Sublingual microcirculatory assessment on admission independently predicts the outcome of old intensive care patients suffering from shock." *Sci Rep* 14(1): 25668.

Zusammenfassung

Der Schock ist ein lebensbedrohliches Krankheitsbild, das durch eine gestörte Mikrozirkulation charakterisiert ist und zum Multiorganversagen führen kann. Eine häufige Komplikation beim Schock ist die akute Nierenschädigung, die den Krankheitsverlauf und die Prognose der Patienten stark beeinflussen kann. Mehrere Studien haben auf einen Zusammenhang zwischen dem Schweregrad der Mikrozirkulationsstörungen und dem Überleben der Patienten im Schock hingewiesen. Mittels Kontrastmittelsonographie der Niere konnte gezeigt werden, dass die renale kortikale Mikrozirkulation bei Schockpatienten mit einer schweren akuten Nierenschädigung beeinträchtigt ist. Ziel dieser Arbeit ist es, den Einfluss der Mikrozirkulation auf die Nierenfunktion und die Mortalität bei Patienten im Schock auf Intensivstation zu erforschen. Die Hypothesen waren, dass die Mikrozirkulationsstörungen mit dem Auftreten einer akuten Nierenschädigung assoziiert sind und dass die gestörte Mikrozirkulation mit einer erhöhten Mortalität bei Patienten mit einer akuten Nierenschädigung verbunden ist.

Die sublinguale Mikrozirkulation von Patienten im Schock auf der Intensivstation wurde nicht-invasiv mittels Seitenstrom-Dunkelfeld-Technik (SDF) untersucht. Die Einschlusskriterien waren ein Serum-Laktat von mehr als 2 mmol/L und eine Katecholaminpflichtigkeit zur Aufrechterhaltung eines mittleren arteriellen Drucks von ≥ 65 mmHg. Für die Messung des Blutflusses in den Kapillaren der Zungengrundscheidhaut wurde das *MicroScan*®-Mikroskop eingesetzt. Die Schleimhautdurchblutung wurde als Zwei-Sekunden-Videos in Echtzeit angezeigt und die Softwareanalyse der Videos wurde durch den AVA 4.3 C Algorithmus direkt durchgeführt. Nach der Mikrozirkulationsmessung wurde die Mikrozirkulation auch indirekt mittels Mottling Score und Rekapillarierungszeit untersucht.

Die Ergebnisse zeigten, dass die Patienten mit einer akuten Nierenschädigung eine signifikant höhere Laktatkonzentration bei Aufnahme auf die Intensivstation (Mdn = 5,5 (IQR 3,3-8,2) vs. Mdn = 3, (IQR 2,4-5,4), $p=0,001$) und sechs Stunden nach Aufnahme (Mdn = 5,95 (IQR 2,8-9,7) vs. Mdn = 1,9 (IQR 1,5-4), $p<0,001$) im Vergleich zu den Patienten ohne akute Nierenschädigung hatten. Bei Patienten mit akuter Nierenschädigung waren auch die Mortalität auf der Intensivstation (59,3% vs. 27,5%, $p=0,001$), im Krankenhaus (64,4% vs. 31,4%, $p=0,001$), die 30-Tage-Mortalität (62,7% vs. 29,4%, $p<0,001$) und die 12-Monats-Mortalität (79,2% vs. 51,2%, $p=0,004$) signifikant höher. Die Regressionsanalysen zeigten, dass ein erhöhter Laktatspiegel bei Aufnahme (OR 1,19, 95% CI 1,05-1,34, $p=0,007$) und sechs Stunden nach der Aufnahme auf die Intensivstation (OR 1,27, 95% CI 1,11-1,46, $p=0,001$) mit dem Auftreten einer akuten Nierenschädigung assoziiert war. Bei Patienten, die eine akute Nierenschädigung hatten, war eine erhöhte Laktatkonzentration sechs Stunden nach der Aufnahme auf die Intensivstation mit einer kürzeren Überlebenszeit (30-Tage-Mortalität: HR 1,14, 95% CI 1,06-1,23, $p<0,001$; 12-Monats-Mortalität: HR 1,13, 95% CI 1,06-1,22, $p=0,001$) und einer erhöhten Mortalität auf Intensivstation (OR 1,37, 95% CI 1,11-1,68, $p=0,003$) verbunden.

Zusammenfassend zeigten die Ergebnisse keine Assoziation zwischen den sublingualen Mikrozirkulationsparametern und dem Auftreten einer akuten Nierenschädigung oder dem Überleben der Patienten, die eine akute Nierenschädigung hatten. Bei Patienten im Schock war ein erhöhter Laktatspiegel mit dem Auftreten einer akuten Nierenschädigung assoziiert. Dieser Laktatanstieg war auch mit einer schlechteren Überlebensprognose der Patienten mit einer akuten Nierenschädigung verbunden. Weitere Studien zu diesem Thema sind notwendig, um die Bedeutung der Mikrozirkulation für die Nierenfunktion der Schockpatienten zu untersuchen.

Summary

Shock is a life-threatening condition characterized by impaired microcirculation, which can lead to multiple organ failure. A common complication of shock is acute kidney injury (AKI), which can significantly influence the disease course and prognosis of patients. Several studies have indicated a correlation between the severity of microcirculatory disturbances and survival of patients in shock. Using contrast-enhanced ultrasound of the kidney, it has been shown that renal cortical microcirculation is impaired in shock patients with severe AKI. The aim of this study is to investigate the impact of microcirculation on kidney function and mortality in patients with shock in the intensive care unit (ICU). The hypotheses were that microcirculatory disturbances are associated with the occurrence of AKI and that impaired microcirculation is linked to increased mortality in patients with AKI.

The sublingual microcirculation of ICU patients in shock was non-invasively examined using sidestream dark field (SDF) imaging. Inclusion criteria were a lactate level of more than 2 mmol/L and a requirement for catecholamines to maintain a mean arterial pressure of ≥ 65 mmHg. The MicroScan® microscope was used to measure blood flow in the capillaries of the sublingual mucosa. The mucosal blood flow was displayed as two-second real-time videos and the software analysis of the videos was performed directly using the AVA 4.3 C algorithm. In addition to the microcirculation measurement, microcirculation was also indirectly assessed using the mottling score and capillary refill time.

The results showed that patients with AKI had significantly higher lactate concentrations upon ICU admission (Mdn = 5.5 (IQR 3.3-8.2) vs. Mdn = 3.1 (IQR 2.4-5.4), $p=0.001$) and six hours after admission (Mdn = 5.95 (IQR 2.8-9.7) vs. Mdn = 1.9 (IQR 1.5-4), $p<0.001$) compared to patients without AKI. Patients with AKI also had significantly higher mortality rates in the ICU (59.3% vs. 27.5%, $p=0.001$), in the hospital (64.4% vs. 31.4%, $p=0.001$), at 30 days (62.7% vs. 29.4%, $p<0.001$) and at 12 months (79.2% vs. 51.2%, $p=0.004$). Regression analyses revealed that an elevated lactate level at admission (OR 1.19, 95% CI 1.05-1.34, $p=0.007$) and six hours after ICU admission (OR 1.27, 95% CI 1.11-1.46, $p=0.001$) was associated with the occurrence of AKI. Among patients with AKI, a higher lactate concentration six hours after ICU admission was linked to a shorter survival time (30-day mortality: HR 1.14, 95% CI 1.06-1.23, $p<0.001$; 12-month mortality: HR 1.13, 95% CI 1.06-1.22, $p=0.001$) and increased ICU mortality (OR 1.37, 95% CI 1.11-1.68, $p=0.003$).

In summary, the results did not show an association between sublingual microcirculation parameters and the occurrence of AKI or the survival of patients with AKI. In patients in shock, an elevated lactate level was associated with the occurrence of AKI. This increase in lactate was also linked to a poorer prognosis for patients with AKI. Further studies are needed to investigate the importance of microcirculation for kidney function in shock patients.

Abkürzungsverzeichnis

AKI	<i>Acute kidney injury</i>
AIDS	<i>Acquired immunodeficiency syndrome</i>
AUC	<i>Area under the curve</i>
BE	<i>Base excess</i>
BMI	<i>Body mass index</i>
CHHD	<i>Conventional home hemodialysis</i>
CI	<i>Confidence interval/ Konfidenzintervall</i>
CKD	<i>Chronic kidney disease</i>
COPD	<i>Chronic obstructive pulmonary disease</i>
CPAP	<i>Continuous positive airway pressure</i>
CRP	C-reaktives Protein
CRT	<i>Capillary refill time/ Rekapillarierungszeit</i>
CVVHD	<i>Continuous veno-venous hemodialysis</i>
CVVHDF	<i>Continuous veno-venous hemodiafiltration</i>
DAMIS	<i>Direct assessment of microcirculation in shock</i>
DBD	<i>DeBacker Density</i>
eGFR	<i>Estimated glomerular filtration rate</i>
EKG	Elektrokardiogramm
FiO₂	<i>Fraction of inspired oxygen</i>
GCS	<i>Glasgow Coma Scale</i>
HIV	<i>Human immunodeficiency virus</i>
HR	Hazard Ratio
ICU	<i>Intensive care unit</i>

IQR	<i>Interquartile range/ Interquartilsabstand</i>
KDIGO	<i>Kidney Disease: Improving Global Outcomes</i>
M	<i>Mean/ Mittelwert</i>
M1	Erste Messung; Zeitpunkt der Aufnahme auf Intensivstation
M2	Zweite Messung; 24 Stunden nach der ersten Messung
MAD	Mittlerer arterieller Druck
Mdn	Median
MIQS	Microcirculation Image Quality Scores
MS	Mottling Score
NC	Number of Crossings
OR	Odds Ratio
PaO2	Partial pressure of oxygen
PDBD	Perfused DeBacker Density
PEEP	Positive end-expiratory pressure
PiCCO	Pulse Contour Cardiac Output
PNC	Perfused Number of Crossings
PPV	Percentage of Perfused Vessels
RBF	Renaler Blutfluss
RR	Relatives Risiko
SAPS II	Simplified Acute Physiology Score
SD	Standard deviation/ Standardabweichung
sDBD	DeBacker Density small
SDF	Sidestream Dark Field
sNC	Number of Crossings small
SOFA	Sequential Organ Failure Assessment
sPDBD	Perfused DeBacker Density small
sPNC	Perfused Number of Crossings small
sPPV	Percentage of Perfused Vessels small

SvO₂	Venous oxygen saturation
vaECMO	Venoarterial extracorporeal membrane oxygenation
vvECMO	Venovenous extracorporeal membrane oxygenation
ZNS	Zentralnervensystem
ZVD	Zentraler Venendruck

Gender-Hinweis

Zur besseren Lesbarkeit wird in der vorliegenden Arbeit auf eine Doppelnennung und gegenderte Bezeichnungen verzichtet und das generische Maskulinum verwendet. Die Personenbezeichnungen beziehen sich auf alle Geschlechter.

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1 Schock und akute Nierenschädigung	1
1.2 Definition und Epidemiologie des Schocks	1
1.3 Pathophysiologie des Schocks und Schockformen	2
1.4 Definition und Epidemiologie der akuten Nierenschädigung	4
1.5 Pathophysiologie der akuten Nierenschädigung	6
1.6 Definition der Mikrozirkulation	7
1.7 Mikrozirkulationsmessung im klinischen Alltag	7
1.8 Bedeutung der Mikrozirkulation für die Nierenfunktion und die Überlebensprognose	8
1.9 Ziele der Arbeit	9
2. Methoden	10
2.1 Studiendesign und Patientenkollektiv	10
2.2 Diagnose der akuten Nierenschädigung	10
2.3 Aufnahmekriterien	11
2.4 Ausschlusskriterien	11
2.5 Methoden und Untersuchungsmaterialien	11
2.5.1 Messung der sublingualen Mikrozirkulation	11
2.5.2 Indirekte Einschätzung der Mikrozirkulation	14
2.6 Methode der Dokumentation der Patientendaten	16
2.7 Verwendete Scoringssysteme	17
2.8 Statistik	21
3. Ergebnisse	22
3.1 Basischarakteristika	22
3.1.1 Demografische Daten	22
3.1.2 Hauptaufnahmegrund und Komorbiditäten	23
3.1.3 Hämodynamik und Therapie	25
3.1.4 SOFA-Score	27
3.1.5 pH-Wert und Base Excess	27
3.1.6 Mikrozirkulationsparameter	28
3.1.7 Verweildauer und Letalität	33
3.2 Assoziation zwischen Mikrozirkulation und akuter Nierenschädigung	34
3.3 Mortalitätsanalyse	35
3.3.1 Mikrozirkulation als Prädiktor der Mortalität auf Intensivstation	35
3.3.2 Mikrozirkulation als Prädiktor der 30-Tage- und 12-Monats-Mortalität	36
4. Diskussion	39
4.1 Einordnung der Basisdaten	39
4.1.1 Akute Nierenschädigung bei Intensivpatienten	39

4.1.2 Demografische Daten, Schockformen und Komorbiditäten	39
4.1.3 SOFA-Score	40
4.1.4 Säure-Basen-Haushalt	40
4.1.5 Makrozirkulation	41
4.2 Mikrozirkulationsparameter	42
4.2.1 Sublinguale Mikrozirkulationsmessung	42
4.2.2 Serumlaktat.....	43
4.3 Mortalität	44
4.4 Serumlaktat vs. sublinguale Mikrozirkulationsparameter	46
4.5 Zusammenfassung	46
5. Literaturverzeichnis	48
6. Anhang	57

1. Einleitung

1.1 Schock und akute Nierenschädigung

Der Schock ist ein lebensbedrohliches Krankheitsbild, das durch eine gestörte Mikrozirkulation und eine Minderversorgung der Zellen mit Sauerstoff charakterisiert ist (Merdji, Levy et al. 2023). Die Gewebehypoxie kann zu Organschäden wie einer akuten Nierenschädigung und auch zu einem Multiorganversagen führen. Der Kreislaufschock und seine Komplikationen sind mit einer hohen Mortalität assoziiert (Cecconi, De Backer et al. 2014).

Die akute Nierenschädigung ist eine häufige Komplikation bei kritisch kranken Patienten auf der Intensivstation. Sie ist ein unabhängiger Risikofaktor zu versterben (Joannidis, Druml et al. 2017). In ungefähr der Hälfte der Fälle ist der septische Schock der entscheidende Faktor für das Auftreten einer akuten Nierenschädigung (Griffin, Liu et al. 2020).

1.2 Definition und Epidemiologie des Schocks

Der Schock wird als ein generalisiertes Kreislaufversagen definiert, das mit einem Missverhältnis zwischen Sauerstoffangebot und Sauerstoffbedarf im Gewebe assoziiert ist. Die daraus folgende Hypoxie und zelluläre Dysfunktion sind mit einem Anstieg des Laktatspiegels verbunden. Klinische Symptome wie Marmorierung der Haut, verlängerte Rekapillarierungszeit und Akrozyanose deuten auf eine beeinträchtigte Mikrozirkulation im Rahmen des Schockgeschehens hin. Die Diagnose des Kreislaufschocks basiert auf klinischen, hämodynamischen und biochemischen Parametern. Die arterielle Hypotonie ist ein typisches klinisches Zeichen eines Schocks, jedoch ist sie nicht immer vorhanden, da durch Vasokonstriktion der Blutdruck kompensatorisch aufrechterhalten werden kann. Andere klinische Parameter, die auf eine Gewebehypoperfusion hinweisen, sind durch die „Fenster“ des Körpers sichtbar: Haut (kalt, feucht, zyanotisch, blass oder verfärbt), Niere (verminderte Urinausscheidung: $< 0,5 \text{ mL/kgKG/h}$) und Gehirn (Benommenheit, Desorientierung und Verwirrtheit). Eine Hyperlaktatämie wird auch häufig bei Schockpatienten beobachtet und als Ausdruck eines beeinträchtigten zellulären Stoffwechsels interpretiert (Cecconi, De Backer et al. 2014).

In der Intensivmedizin ist der Schock eine häufige Erkrankung, die etwa ein Drittel der Patienten auf der Intensivstation betrifft (Sakr, Reinhart et al. 2006). Anhand der Ursache können vier verschiedene Schockarten unterschieden werden: hypovolämer, kardiogener, obstruktiver und distributiver Schock (Yoshida, Yoshida et al. 2023). Der septische Schock, der zur distributiven Schockart zählt, ist mit 62% die am häufigsten auftretende Form von Schock auf der Intensivstation, gefolgt vom kardiogenen (16%) und hypovolämischen Schock (16%) (Vincent and De Backer 2013), (Abb. 1). Die Inzidenz des septischen Schocks bei Intensivpatienten liegt zwischen 6,3% and 14,7% und nimmt weiter zu. Die Mortalität bei dieser Schockform beträgt 40-50%, aber kann bis zu 80% erreichen. In Deutschland sind jährlich etwa 280 000 Patienten von Sepsis betroffen und 35% davon leiden an septischem Schock, was insgesamt ungefähr 100 000 Patienten pro Jahr entspricht (Vincent, Sakr et al. 2006, Cecconi, De Backer et al. 2014, Fleischmann, Thomas-Rueddel et al. 2016). Weitere Schockformen, die zur distributiven Schockart gehören, sind der anaphylaktische und der neurogene Schock. Die jährliche Inzidenz anaphylaktischer Reaktionen in Deutschland beträgt 50 pro 100 000 Personen. Von diesen Patienten erleiden 10% einen anaphylaktischen Schock, was einer Anzahl von 8000 Schockpatienten pro Jahr entspricht. Die Mortalität beim neurogenen Schock beträgt etwa 20%. In Deutschland liegt die Inzidenz des hypovolämischen Schocks bei ungefähr 50 000 Patienten pro Jahr (Standl, Annecke et al. 2018). Die häufigste Ursache für die Entwicklung eines kardiogenen Schocks ist mit fast 60% der Myokardinfarkt (Backer, Biston et al. 2010). Die Inzidenz dieser Schockform bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom beträgt etwa 7%. Die Letalität ist mit bis zu 60% sehr hoch (Awad, Anderson et al. 2012). Der obstruktive Schock mit einer relativen Inzidenz von 1-2% ist wesentlich seltener (Standl, Annecke et al. 2018).

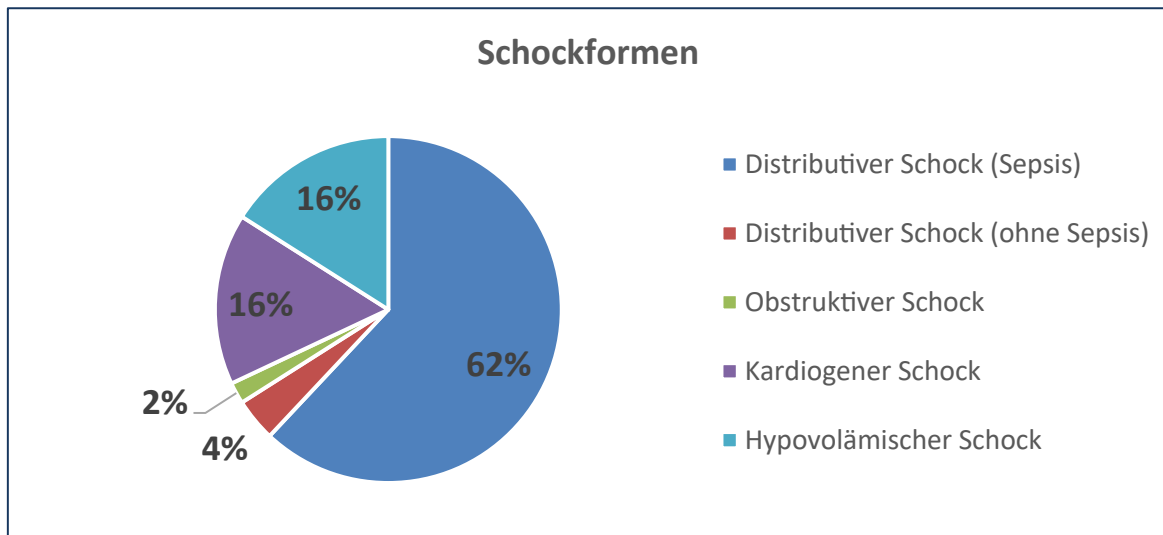


Abb. 1: Relative Häufigkeit der verschiedenen Schocktypen. Mit Genehmigung von (Vincent and De Backer 2013), Urheberrechte Massachusetts Medical Society. Angepasste Abbildung. Das Kreisdiagramm veranschaulicht die Verteilung der Hauptarten von Schock bei Patienten auf der Intensivstation. Es zeigt die prozentuale Zusammensetzung der verschiedenen Schockarten, wobei jeder Sektor des Diagramms einen Anteil an der Gesamtheit repräsentiert.

1.3 Pathophysiologie des Schocks und Schockformen

Der Schock ist ein Zustand des Kreislaufversagens, der durch vier verschiedene pathophysiologische Mechanismen verursacht werden kann: Hypovolämie, kardiogene Faktoren, Obstruktion oder distributive Faktoren (Gitz Holler, Jensen et al. 2019).

Beim hypovolämischen Schock führt ein akuter Verlust an intravaskulärem Volumen zu einer Organhypoperfusion. Es kommt zu einer Abnahme der Vorlast und die Mikro- und Makrozirkulation verschlechtern sich. Der Körper kompensiert die Volumenverluste durch ein erhöhtes Schlagvolumen und eine Steigerung der Herzfrequenz. Der hypovolämische Schock unterteilt sich in vier Subtypen. Der hämorrhagische und der traumatische hämorrhagische Schock werden durch akute Blutungen verursacht, wobei der traumatische hämorrhagische Schock zusätzlich mit Weichteilverletzungen und der Freisetzung von Entzündungsmediatoren verbunden ist. Häufige Ursachen für das Auftreten dieser Schockformen sind gastrointestinale Blutungen, peripartale Blutungen, nichttraumatische Gefäßrupturen und Traumata. Die anderen zwei Subtypen sind der hypovolämische Schock im engeren Sinn und der traumatische hypovolämische Schock, die durch eine kritische Verminderung des zirkulierenden Plasmavolumens ohne akute Blutung entstehen. Der traumatische Subtyp unterscheidet sich auch hier aufgrund von Weichteilverletzungen und der Freisetzung von Mediatoren. Gastrointestinale Verluste (Durchfall und Erbrechen), renale Verluste (z.B. bei Diabetes insipidus), Flüssigkeitsverschiebungen (Ileus, Leberzirrhose) und großflächige Verbrennungen können zur Entwicklung dieser Schockformen führen (Adams, Baumann et al. 2001, Lier, Bernhard et al. 2018).

Beim distributiven Schock kommt es zu einer relativen Hypovolämie aufgrund einer Verteilungsstörung des intravaskulären Blutvolumens. Vaskuläre Dysfunktionen wie fehlende Autoregulation des Gefäßtonus und erhöhte Gefäßpermeabilität sind die Ursachen für diese häufigste Schockform. Die drei Unterformen dieser Schockart sind der septische, der anaphylaktische und der neurogene Schock (Standl, Annecke et al. 2018). Sepsis beschreibt eine akut lebensbedrohliche Organdysfunktion infolge einer dysregulierten Immunantwort auf eine Infektion. Bei einer Veränderung des *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA) Score um ≥ 2 Punkte kann die Diagnose einer Sepsis gestellt werden (Brunkhorst, Weigand et al. 2020). Der septische Schock bezeichnet die Maximalvariante einer Sepsis

und ist durch einen Laktatwert von mehr als 2 mmol/L und eine Katecholaminpflichtigkeit zur Aufrechterhaltung eines mittleren Drucks von ≥ 65 mmHg gekennzeichnet. Die Pathophysiologie des septischen Schocks ist durch tiefgreifende Störungen der Kreislauf-, Zell- und Stoffwechselfunktionen gekennzeichnet, die ein deutlich erhöhtes Sterblichkeitsrisiko im Vergleich zur Sepsis ohne Schock bedingen (Shankar-Hari, Phillips et al. 2016, Singer, Deutschman et al. 2016). Der anaphylaktische Schock ist die schwerste Form einer Überempfindlichkeitsreaktion des Immunsystems, die durch eine Histamin-vermittelte Vasodilatation und eine Flüssigkeitsverschiebung ins Interstitium bedingt ist. Dabei sind Bewusstseinsstörungen, Hautveränderungen, kardiovaskuläre, gastrointestinale und respiratorische Symptome möglich (Nguyen, Rupprecht et al. 2021). Beim neurogenen Schock kommt es zu einem Ausfall der sympathischen Innervation und als Folge entsteht eine Fehlregulation der Herztätigkeit und der glatten Gefäßmuskulatur. Der Gefäßtonus und der periphere Widerstand sinken. Die daraus resultierende Vasodilatation führt zu einer relativen Hypovolämie. Rückenmarksverletzungen sind am häufigsten die Ursache für das Auftreten eines neurogenen Schocks. Typische Erscheinungen bei dieser Schockart sind ein Abfall des systolischen Blutdrucks auf unter 100 mmHg und der Herzfrequenz auf unter 60 Schlägen pro Minute (Summers, Baker et al. 2013).

Der kardiogene Schock wird als Endorgan-Hypoperfusion bei eingeschränkter kardialer Pumpleistung definiert (Merdji, Levy et al. 2023, Jung, Bruno et al. 2024). Die Diagnosekriterien beim kardiogenen Schock umfassen einen systolischen Blutdruck unter 90 mmHg oder einen Abfall des mittleren arteriellen Drucks um ≥ 30 mmHg bzw. die Notwendigkeit einer Therapie mit Vasopressoren oder mechanischer Kreislaufunterstützung. Das Auftreten des kardiogenen Schocks kann auf myogene, rhythmogene oder mechanische Faktoren zurückzuführen sein. Unruhe, Bewusstseinsstörung, kalte Extremitäten und Oligurie zählen zu den typischen Symptomen bei Patienten mit einem kardiogenen Schock (S3-Leitlinie Infarktbedingter kardiogener Schock 2019). Der Myokardinfarkt stellt die häufigste Ursache dar, gefolgt von Kardiomyopathien und Herzklappenerkrankungen (Backer, Biston et al. 2010).

Beim obstruktiven Schock tritt eine Verminderung des Herzzeitvolumens aufgrund von Obstruktion der großen Gefäße oder des Herzens auf (Standl, Annecke et al. 2018). Das Vena-cava-Kompressionssyndrom, der Spannungspneumothorax und die Perikardtamponade führen zu einer gestörten diastolischen Füllung und einer verminderten kardialen Vorlast. Die Lungenembolie und das kompressive Mediastinalemphysem können eine Erhöhung der Nachlast des rechten Ventrikels und eine Senkung der Vorlast des linken Ventrikels verursachen. Die Aortendissektion und die Aortenklappenstenose können die Nachlast des linken Ventrikels erhöhen. Zu den unspezifischen Symptomen eines obstruktiven Schocks gehören Tachykardie, Tachypnoe, Oligurie und Bewusstseinsstörungen. Klinisch lassen sich obstruktiver und kardiogener Schock häufig nicht voneinander differenzieren, aber die therapeutischen Maßnahmen bei den beiden Schockformen unterscheiden sich deutlich (Pich and Heller 2015).

Typisch für den hypovolämischen, den kardiogenen und den obstruktiven Schock ist ein niedriges Herzzeitvolumen und ein gestörter Sauerstofftransport. Der distributive Schock ist durch einen verringerten totalen peripheren Widerstand und eine veränderte Sauerstoffextraktion gekennzeichnet. Dabei ist das Herzzeitvolumen meistens hoch, aber aufgrund einer Kardiodepression als Folge des Schocks ist auch eine Reduktion möglich (Vincent and De Backer 2013), (Abb. 2).

Bei Patienten mit akutem Kreislaufversagen liegt oft eine Kombination dieser vier Mechanismen vor. Ein Beispiel dafür sind die Patienten, die mit einem traumatischen hämorrhagischen Schock oder mit einem kardiogenen Schock auf die Intensivstation aufgenommen wurden und im Verlauf einen septischen Schock entwickeln (Cecconi, De Backer et al. 2014).

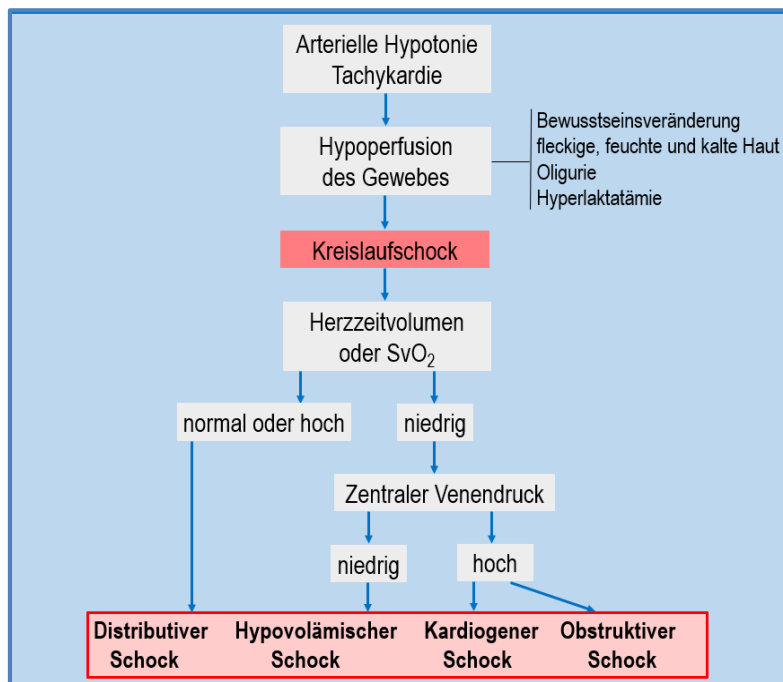


Abb. 2: Algorithmus zur Ersteinschätzung der Patienten im Schock. Mit Genehmigung von (Vincent and De Backer 2013), Urheberrechte Massachusetts Medical Society. Die angepasste Abbildung dient zur Veranschaulichung des diagnostischen Prozesses bei Schockpatienten. Der Algorithmus beginnt mit einem häufigen klinischen Zeichen eines Schocks (arterielle Hypotonie), aber dieser Blutdruckabfall kann auch fehlen, da durch Vasokonstriktion der Blutdruck kompensatorisch aufrechterhalten werden kann. Mithilfe von Herzzeitvolumen, gemischt-venöser Sauerstoffsättigung (SvO₂) und zentralem Venendruck können die verschiedenen Schockformen differenziert werden. SvO₂ = gemischt-venöse Sauerstoffsättigung

1.4 Definition und Epidemiologie der akuten Nierenschädigung

Die akute Nierenschädigung beschreibt ein klinisches Syndrom, das durch einen abrupten Rückgang der Nierenfunktion charakterisiert ist. Im März 2012 hat die KDIGO (*Kidney Disease: Improving Global Outcomes*) erstmals eine Leitlinie zur akuten Nierenschädigung publiziert und die heute am gebräuchlichste Definition und Stadieneinteilung vorgeschlagen (Tabelle 1). Die Diagnose anhand der KDIGO-Kriterien erfolgt durch den laborchemischen Nachweis eines Kreatininanstiegs und den Nachweis einer verminderten Diurese. Diese Klassifikation vereint Merkmale der ehemaligen RIFLE- (*Risk, Injury, Failure, Loss, End-Stage Renal Disease*) und AKIN- (*Acute Kidney Injury Network*) Kriterien (KDIGO 2012, Lopes and Jorge 2013). Für den deutschsprachigen Raum liegt zudem seit März 2025 eine S3-Leitlinie „Nierenersatztherapie in der Intensivmedizin“ (AWMF-Registernummer 040-017) vor, die evidenzbasierte Empfehlungen zum Einsatz extrakorporaler Nierenersatzverfahren bei kritisch kranken Patienten mit akuter Nierenschädigung gibt (Willam, Abu-Tair et al. 2025).

Stadium	Serumkreatinin	Urinausscheidung
1	- Anstieg um $\geq 0,3$ mg/dL ($26,5 \mu\text{mol/L}$) (innerhalb von 48 Stunden) oder 1,5- bis 1,9-facher Anstieg (innerhalb von 7 Tagen)	$< 0,5$ mL/kgKG/h für 6-12 Stunden
2	2- bis 2,9-facher Anstieg (innerhalb von 7 Tagen)	$< 0,5$ mL/kgKG/h für ≥ 12 Stunden
3	≥ 3-facher Anstieg (innerhalb von 7 Tagen) oder - Anstieg auf ≥ 4 mg/dL ($353,6 \mu\text{mol/L}$) oder - Beginn einer Nierenersatztherapie oder - Patienten < 18 Jahre: Abfall der eGFR auf < 35 mL/min/1,73m²	$< 0,3$ mL/kgKG/h für ≥ 24 Stunden oder - Anurie für ≥ 12 Stunden

Tabelle 1: Einteilung nach KDIGO. In dieser Tabelle wird die KDIGO-Klassifikation zur Einteilung der Stadien der akuten Nierenschädigung dargestellt, wie sie in *KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury* von 2012 beschrieben ist (KDIGO 2012). Diese Klassifikation bietet einen Rahmen für die Beurteilung und Kategorisierung von Patienten mit akuter Nierenschädigung basierend auf Kreatininwerten und Urinausscheidung (Ostermann, Bellomo et al. 2020). Wenn das Stadium nach dem Serumkreatinin und die Diurese nicht miteinander korrespondieren, ist das höher erreichte Stadium entscheidend. h = Stunde, KDIGO = *Kidney Disease: Improving Global Outcomes*, eGFR = *estimated glomerular filtration rate*.

Auf Intensivstation erleiden bis zu 50 % der kritisch kranken Patienten eine akute Nierenschädigung, die mit sowohl kurz- als auch langfristiger Morbidität und Mortalität assoziiert ist (Joannidis, Druml et al. 2017). Die Krankenhaussterblichkeit dieser Patienten liegt bei bis zu 60 % (Uchino, Kellum et al. 2005, Kane-Gill, Sileanu et al. 2015). Selbst eine milde und reversible Form dieser Nierenerkrankung hat wichtige klinische Konsequenzen wie ein erhöhtes Todesrisiko (KDIGO 2012). Neben der hohen Mortalität haben die Patienten mit einer akuten Nierenschädigung auch ein erhöhtes Risiko für schwerwiegende Erkrankungen wie chronische Nierenerkrankung und Nierenversagen im Endstadium (Vijayan, Abdel-Rahman et al. 2021). Die häufigsten Ursachen für das Auftreten einer akuten Nierenschädigung bei Patienten auf der Intensivstation sind Sepsis, Hypovolämie, große chirurgische Eingriffe und nephrotoxische Substanzen (Kane-Gill, Sileanu et al. 2015). Die Sepsis und der septische Schock sind in der Hälfte der Fälle ursächlich an der Entwicklung der Nierenerkrankung beteiligt. Diese Nierenfunktionsstörung tritt bei 10-20% der Patienten mit Sepsis auf, während 50-70% der Patienten mit septischem Schock davon betroffen sind. Die Sepsis-assoziierte akute Nierenschädigung ist mit einer hohen Mortalität verbunden, die um 50% höher als diese von septischen Patienten ohne akute Nierenschädigung ist. Die gestörte Nierenfunktion ist auch ein Risikofaktor für Sepsis und sekundäre Infektionen, was die bidirektionale Beziehung zwischen akuter Nierenschädigung und Sepsis zeigt (Griffin, Liu et al. 2020). Bei ungefähr 30% der Patienten auf der Intensivstation ist die akute Nierenschädigung mit einem kardiogenem Schock assoziiert (Uchino, Kellum et al. 2005). Diese Patientengruppe zeigt im Vergleich zu Patienten, die an einem kardiogenen Schock ohne Nierenfunktionsstörung leiden, eine höhere Komplikationsrate, Mortalität und erheblichere Kosten (Ghionzoli, Sciacaluga et al. 2021). Der Einsatz einer Nierenersatztherapie ist mit einer erhöhten Krankenhausmortalität assoziiert, die Werte von bis zu 80 % erreichen kann (Kane-Gill, Sileanu et al. 2015). Die Patienten, bei denen sich die Nierenfunktion erholt, weisen eine deutlich verbesserte Überlebensrate auf und ihre Langzeitprognose gleicht den anderen kritisch kranken Patienten ohne akute Nierenschädigung (Peerapornratana, Manrique-Caballero et al. 2019).

1.5 Pathophysiologie der akuten Nierenschädigung

Für die Entwicklung einer akuten Nierenschädigung gibt es verschiedene Ursachen. Mehrere davon können gleichzeitig bei einem Patienten auftreten. Dazu zählen eine prärenale Azotämie, eine akute Tubulusnekrose, eine akute interstitielle Nephritis, eine akute glomeruläre und eine vaskulitische Nierenerkrankungen sowie eine akute postrenale obstruktive Nephropathie (KDIGO 2012). Bei den Auslösern dieser Nierenerkrankung unterscheidet man zwischen prärenalen (verminderte Nierenperfusion), intrarenalen (direkte Schädigung der Nephronen) und postrenalen (Abflussstörungen) Ursachen (Basile, Anderson et al. 2012).

Die akute Nierenschädigung hat bei Schockpatienten auf der Intensivstation eine multifaktorielle Genese (Petejova, Martinek et al. 2020). Es wurde angenommen, dass die Nierenfunktionsstörung eine Form von akuter Tubulusnekrose aufgrund globaler Hypoperfusion ist, die durch Hypovolämie und Hypotonie unter Schockbedingungen verursacht wird. Die renale Ischämie ist aber nicht der einzige Mechanismus, der zur Entwicklung dieser Erkrankung beiträgt. Auch bei einem unveränderten oder erhöhten renalen Blutfluss kann eine akute Nierenschädigung auftreten. Histopathologische Befunde zeigen meistens keinen Nachweis einer akuten Tubulusnekrose als Folge einer Hypoperfusion bei dieser Nierenerkrankung. Die Verschlechterung der Nierenfunktion kann sich auch entwickeln, wenn keine klinischen Zeichen einer hämodynamischen Instabilität wie eine arterielle Hypotonie vorhanden sind (Manrique-Caballero, Del Rio-Pertuz et al. 2021). Darüber hinaus ist die Nierenfunktionsstörung nach einer Normalisierung der systemischen Hämodynamik nur teilweise reversibel (Legrand, Dupuis et al. 2013). Bei Sepsis und septischem Schock spielen Mechanismen wie Mikrozirkulationsstörungen, Inflammation und metabolische Reprogrammierung, die durch die Mitochondrien vermittelt wird, eine entscheidende Rolle in der Pathophysiologie der akuten Nierenschädigung (Pickkers, Darmon et al. 2021). Eine vereinheitlichte Theorie beschreibt das Zusammenspiel dieser drei Mechanismen und besagt, dass die Sepsis-assoziierte akute Nierenschädigung eine adaptive Reaktion der tubulären Endothelzellen ist, die das Überleben auf Kosten der Organfunktion priorisieren (Peerapornratana, Manrique-Caballero et al. 2019).

Eine gestörte renale kortikale Mikrozirkulation bei Schockpatienten mit einer schweren akuten Nierenschädigung kann mittels Kontrastmittelsonographie der Niere gezeigt werden (Harrois, Grillot et al. 2018). Diese Mikrozirkulationsstörungen, die auch bei Patienten mit einer stabilen systemischen Hämodynamik und bei allen Schockformen auftreten können, führen zu einer Minderversorgung der Gewebe mit Sauerstoff. Als Folge der Hypoxie können sich Organschäden entwickeln. Mehrere Mechanismen wie Endothelverletzungen und Aktivierung der Gerinnungskaskade können für die Mikrozirkulationsstörungen verantwortlich sein (Peerapornratana, Manrique-Caballero et al. 2019). Diese Veränderung der Mikrozirkulation kann eine Konstriktion der afferenten Arteriole und Dilatation der efferenten Arteriole der Niere verursachen, was einen Abfall des hydrostatischen Drucks in den glomerulären Kapillaren und eine Abnahme der glomerulären Filtrationsrate als Folge hat. Eine Umverteilung des renalen Blutflusses mit einer verminderten Nierenmarkdurchblutung und eine zunehmende Bildung von Shunts zwischen der afferenten und der efferenten Arteriole der Niere sind die Mechanismen, die zu einer heterogenen Nierendurchblutung mit Bereichen mit unterschiedlichem Ischämierisiko führen können (Manrique-Caballero, Del Rio-Pertuz et al. 2021).

Beim kardiogenen Schock ist das Auftreten einer prärenalen akuten Nierenschädigung infolge einer reduzierten renalen Perfusion möglich. Die Ursache für diese verminderte Organdurchblutung ist die eingeschränkte kardiale Pumpleistung. Ein Anstieg des zentralen Venendrucks mit venöser Stauung in der Niere und Verlust der Nierenfunktion kann bei Schockpatienten mit einer rechtsventrikulären Dysfunktion vorkommen (Ronco, Haapio et al. 2008, Singh, Kanwar et al. 2021). Auch bei septischen Patienten ist der zentrale Venendruck der hämodynamische Parameter, der am häufigsten mit dem Auftreten und der Progression der akuten Nierenschädigung assoziiert ist. Das zeigt, dass die

Blutstauungsniere auch bei septischem Schock eine entscheidende Rolle für die Entwicklung einer Nierenfunktionsstörung spielt (Legrand, Dupuis et al. 2013). Die Behandlung des Schocks besteht meistens aus einer Volumentherapie und einer medikamentösen Kreislaufunterstützung. Eine Flüssigkeitsüberladung bei kritisch kranken Patienten mit akuter Nierenschädigung ist mit fortschreitender Nierenerkrankung, niedrigerer Wahrscheinlichkeit für Erholung der Nierenfunktion und erhöhter Mortalität verbunden. Als Folge der Überinfusion kann die venöse Stauung zu einem erhöhten interstitiellen Druck in der Niere und einer Reduktion des renalen Blutflusses und der glomerulären Filtrationsrate führen. Eine Flüssigkeitsrestriktion könnte die Nierenfunktion und die Überlebensprognose der Schockpatienten verbessern (Griffin, Liu et al. 2020, Zarbock, Nadim et al. 2023). Beim kardiogenen Schock wird das adrenerge System stark aktiviert, was einen positiven inotropen Effekt hat und periphere Vasokonstriktion bewirkt. Das Ziel der Aktivierung des sympathischen Nervensystems ist die Wiederherstellung einer hämodynamischen Stabilität. Die Konstriktion der Nierengefäße kann aber eine Ischämie des Nierenmarks verursachen und durch die Stimulation von β 1-Adrenozeptoren wird das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System aktiviert, was zu einer reduzierten Urinausscheidung führt (Ghionzoli, Sciacaluga et al. 2021).

1.6 Definition der Mikrozirkulation

Die Sauerstoffversorgung der Gewebe und die Organfunktion sind von der Mikrozirkulation abhängig. Die Mikrozirkulation ist ein Netzwerk von den kleinsten Gefäßen mit einem Durchmesser kleiner als 100 μ m und besteht aus Arteriolen, Kapillaren und Venolen. Die Endothelzellen, die die Innenwand dieser Mikrogefäße auskleiden, glatte Muskelzellen, Erythrozyten, Leukozyten und Plasmabestandteile im Blut sind die Hauptzelltypen, die diese Endstrombahn ausbilden. Die Mikrozirkulation wird durch myogene, metabolische und neurohumorale Mechanismen reguliert (Ince 2005). Wichtige Aufgaben der Mikrozirkulation sind die Versorgung der Gewebe mit Sauerstoff, Nährstoffe und Hormone sowie der Abtransport von Metaboliten. Der Sauerstoff gelangt über die Kapillaren zu den Zellen und wird bei der oxidativen Phosphorylierung in den Mitochondrien verbraucht (Dilken, Ergin et al. 2020). Die Mikrozirkulation vermittelt auch eine immunologische Funktion und gewährleistet die Homöostase (Güven, Hilty et al. 2020). Der Kreislaufschock ist durch Mikrozirkulationsstörungen gekennzeichnet, die sich durch Symptome wie Hautmarmorierung und verlängerte Rekapillarierungszeit manifestieren (Cecconi, De Backer et al. 2014). Bei kritisch kranken Patienten kann die gestörte Mikrozirkulation, die auch als „mikrozirkulatorischer Schock“ definiert wird, Organfunktionsstörungen und auch ein Multiorganversagen verursachen. Diese Dysfunktion der Mikrozirkulation und ihre Persistenz trotz einer hämodynamischen Stabilisierung korreliert unabhängig mit der Prognose der Patienten (Scorcella, Damiani et al. 2018).

1.7 Mikrozirkulationsmessung im klinischen Alltag

In der Praxis werden bei Schockpatienten häufig makrozirkulatorische Parameter wie den mittleren arteriellen Blutdruck erhoben und als therapeutische Ziele definiert. Es wird oft angenommen, dass die Normalisierung der systemischen hämodynamischen Variablen zu einer gleichzeitigen Verbesserung der Mikrozirkulation führt und die Sauerstoffversorgung der Gewebe wiederhergestellt wird (Bruno, Wollborn et al. 2023). Beim Schock kommt es aber oft zu einem Verlust der „hämodynamischen Kohärenz“. Die Stabilisierung der systemischen Hämodynamik ist dann nicht mit einer besseren Mikrozirkulationsperfusion und Endorgandurchblutung verbunden, was eine fortschreitende Hypoperfusion der Gewebe als Folge haben kann (De Backer, Ortiz et al. 2010, Ince 2015). Daher kann die Messung der Mikrozirkulation als geeigneter Zielparameter bei Schockpatienten Informationen liefern, die sich von den makrozirkulatorischen hämodynamischen Parametern unterscheiden (Arnold,

Dellinger et al. 2012). Zur Beurteilung der Mikrozirkulation sind als Surrogatparameter der *Mottling-Score*, die Rekapillarierungszeit und die Messung des Serumlaktats in der klinischen Praxis etabliert (Bruno, Schemmelmann et al. 2024). Der *Mottling-Score* beschreibt das Ausmaß der Hautmarmorierung, die hauptsächlich um Knochenstrukturen wie die Kniescheibe herum auftritt. Diese Hautverfärbung deutet auf eine Organhypoperfusion hin und das Scoresystem ist ein Prädiktor für Organschäden und Mortalität bei Schockpatienten. Die Rekapillarierungszeit ist eine einfache und schnelle Untersuchung, die eine relevante Mikrozirkulationsstörung detektieren kann. Jedoch ist eine Untersucherabhängigkeit zu beachten (Dilken, Ergin et al. 2020). Dabei wird der Fingernagel für 10 Sekunden bis zur Weißfärbung gedrückt und die Zeit, die das Nagelbett braucht, um sich wieder rot zu färben, wird gemessen. Die kapillare Wiederfüllungszeit ist ein starker Prädiktor für die Prognose der Schockpatienten (Ait-Oufella, Bige et al. 2014). Das Serumlaktat ist ein Surrogatparameter für die Mikrozirkulation, der häufig auf Intensivstation im Rahmen der Blutgasanalyse gemessen wird. Der Hauptauslöser für die Hyperlaktatämie ist die Gewebehypoxie, die durch eine anaerobe Glykolyse zur Laktatazidose führen kann, aber auch andere Einflussfaktoren können die Laktatkonzentration bei Schockpatienten erhöhen. Die vermehrte Laktatbildung kann auch als Stressantwort gewertet werden (Masyuk, Wernly et al. 2019). Ein Laktatanstieg ist mit erhöhter Morbidität und Mortalität bei kritisch kranken Patienten verbunden (Bakker, Nijsten et al. 2013). Der Laktatwert sollte nicht als einziger Zielparameter für die Volumentherapie bei Schockpatienten genutzt werden, um eine Flüssigkeitsüberladung und Schäden für die Nierenfunktion zu vermeiden (Bruno, Wollborn et al. 2023). Neben diesen Spätzeichen einer Mikrozirkulationsstörung gewinnt die Echtzeit-Darstellung der sublingualen Mikrozirkulation mittels Intravital-Videomikroskopie wie der Seitenstrom-Dunkelfeld-Bildgebung (SDF, *sidestream dark field*) an klinischer Bedeutung. Für die Messung des Blutflusses in den sublingualen Kapillaren wird ein Handmikroskop mit einer hochempfindlichen Kamera an der Spitze eingesetzt, indem es auf die Zungengrundscheidhaut der Patienten aufgelegt wird. Die Schleimhautdurchblutung wird als Videos in Echtzeit angezeigt und eine sofortige automatisierte Softwareanalyse der Durchblutungswerte wird durch den AVA 4.3 C Algorithmus direkt durchgeführt. Die sublinguale Mukosa ist für diese Mikrozirkulationsuntersuchung gut geeignet, weil sie stark vaskularisiert ist und die Organdurchblutung gut reflektieren kann (Bruno, Reed et al. 2020). Die sublinguale Mikrozirkulation kann mit der Mikrozirkulation anderer Körperbereiche wie der Darmschleimhaut korrelieren und daher als einen Surrogatparameter für die globale Mikrozirkulation genutzt werden (Bruno, Wollborn et al. 2023). Diese bettseitige, direkte, nichtinvasive Mikrozirkulationsmessung kann als ein Screeninginstrument zur Beurteilung der Prognose der Schockpatienten dienen.

1.8 Bedeutung der Mikrozirkulation für die Nierenfunktion und die Überlebensprognose

Bei Schockpatienten, die eine akute Nierenschädigung entwickeln, wird eine gestörte renale kortikale Mikrozirkulation beobachtet (Montomoli, Donati et al. 2019). Die renale Durchblutung auf Mikrogefäßebene kann mittels Kontrastmittelsonographie der Niere untersucht werden. Diese kortikale Hypoperfusion ist nicht von makrozirkulatorischen Parametern wie dem renalen Blutfluss oder dem Herzzeitvolumen abhängig (Watchorn, Huang et al. 2022). Eine ausreichende Gewebepерfusion ist für die normale Funktion jedes Organs entscheidend und diese gestörte Mikrozirkulationsperfusion kann eine Ursache für die Verschlechterung der Nierenfunktion bei Patienten im Schock sein. Ein erhöhter Laktatwert als Biomarker für globale und regionale Hypoperfusion ist ein unabhängiger Risikofaktor für das Auftreten einer akuten Nierenschädigung bei septischen Patienten (An, Yao et al. 2023).

Mehrere Studien zeigen eine Assoziation zwischen dem Schweregrad der Mikrozirkulationsstörungen und dem Überleben bei kritisch kranken Patienten (Spronk, Zandstra et al. 2004, Massey, Hou et al.

2018, Scorcella, Damiani et al. 2018). Die Messung der Laktatwerte ist in der Intensivmedizin ein wichtiger Prädiktor für die Überlebensprognose der Patienten (Fuernau, Desch et al. 2020).

1.9 Ziele der Arbeit

Der Schock beschreibt ein lebensbedrohliches Krankheitsbild, das mit einer gestörten Mikrozirkulation und einer Minderdurchblutung lebenswichtiger Organe einhergeht. Als Folge der Hypoxie können sich Organschäden wie eine akute Nierenschädigung und auch ein Multiorganversagen entwickeln. Diese Komplikationen weisen eine hohe Letalität auf.

Das Ziel dieser Arbeit ist, herauszufinden, ob eine gestörte Mikrozirkulation die Nierenfunktion und die Mortalität von Patienten im Schock auf Intensivstation beeinflusst.

Dabei sollten folgende Hypothesen überprüft werden:

1. Die Mikrozirkulationsstörungen bei Schockpatienten sind mit dem Auftreten einer akuten Nierenschädigung assoziiert.
2. Die gestörte Mikrozirkulation ist mit einer erhöhten Mortalität bei Schockpatienten mit einer akuten Nierenschädigung verbunden.

Die Beurteilung der Mikrozirkulation könnte ein Screeninginstrument zur Abschätzung der Prognose der Schockpatienten auf der Intensivstation sein. Das würde die Identifizierung von gefährdeten Patienten vereinfachen und eine frühe zielgerichtete Therapie ermöglichen.

2. Methoden

2.1 Studiendesign und Patientenkollektiv

Die beiden Studien DAMIS (*Direct Assessment of Microcirculation in Shock*) und VIPPER (*Very old intensive care patients– perfusion*) wurden durch die Ethikkommission der Heinrich-Heine-Universität genehmigt (Studiennummer DAMIS: 2019-421-KFogU; Studiennummer VIPPER: 2019-768). Sie wurden unter *clinicaltrials.gov* registriert (DAMIS: NCT04173221; VIPPER: NCT04169204).

Im Einklang mit den Prinzipien der Deklaration von Helsinki wurden die Patienten über die Studien aufgeklärt und nach schriftlicher Einwilligung in die Studien eingeschlossen. Bei einwilligungsunfähigen Patienten wurde der mutmaßliche Patientenwille durch einen unabhängigen ärztlichen Zeugen oder den gesetzlichen Betreuer ermittelt und eine vorläufige Einwilligungserklärung wurde unterschrieben.

In der randomisierten, kontrollierten, prospektiven, klinischen, multizentrischen DAMIS-Studie wurden die Patienten im Zeitraum zwischen dem 21.02.2020 und dem 28.08.2022 eingeschlossen. In der Zeit vom 25.01.2022 bis zum 31.05.2023 wurden die Patienten für die prospektive, klinische, multizentrische VIPPER-Studie rekrutiert. Die Datenbanken der beiden Studien wurden am 05.07.2023 abgefragt. Für die Analyse wurden ausschließlich Patientendaten aus Düsseldorf berücksichtigt.

Im Rahmen der beiden Studien wurde die sublinguale Mikrozirkulation von insgesamt 133 Patienten im Schock auf den internistisch-neurologischen Intensivstationen des Universitätsklinikums Düsseldorf (MI01, MI02, MI03) untersucht.

2.2 Diagnose der akuten Nierenschädigung

Die Patienten wurden retrospektiv in zwei Gruppen eingeteilt, abhängig davon, ob sie eine akute Nierenschädigung hatten oder nicht. 59 waren die Patienten mit einer akuten Nierenschädigung und bei 51 Patienten wurde die Diagnose nicht gestellt. Die akute Nierenschädigung wurde anhand der KDIGO-Klassifikation definiert (KDIGO 2012) und lag dann vor, wenn mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllt war:

- Anstieg des Serumkreatinins um $\geq 0,3$ mg/dL innerhalb von 48 Stunden
- Anstieg des Serumkreatinins auf das $\geq 1,5$ - Fache innerhalb von 7 Tagen
- Reduktion der Urinmenge auf $< 0,5$ mL/kgKG/h für 6 Stunden

Der Basiswert für Serumkreatinin war der erste gemessene Wert nach der Aufnahme auf Intensivstation.

2.3 Aufnahmekriterien

In die DAMIS-Studie wurden Patienten eingeschlossen, die 18 Jahre alt oder älter waren und sich im Schock befanden. Das Schockgeschehen wurde als die Notwendigkeit des Einsatzes von vasoaktiven Substanzen zur Aufrechterhaltung eines mittleren arteriellen Drucks von ≥ 65 mmHg und einen Laktatwert von mehr als 2 mmol/L bei Aufnahme auf die Intensivstation oder in den ersten drei Stunden nach Aufnahme definiert.

In die VIPPER-Studie wurden Schockpatienten aufgenommen, die 80 Jahre alt oder älter waren. Die Einschlusskriterien waren auch hier eine Katecholaminpflichtigkeit und einen erhöhten Laktatwert bei der Aufnahme oder in den ersten drei Stunden auf Intensivstation.

Die erste Messung der sublingualen Mikrozirkulation musste innerhalb von vier Stunden nach Aufnahme auf Intensivstation erfolgen. Die unterschriebene Einwilligungserklärung war auch eine Voraussetzung für die Teilnahme an den Studien.

2.4 Ausschlusskriterien

Von der DAMIS-Studie wurden alle Patienten ausgeschlossen, die jünger als 18 Jahre waren und von der VIPPER-Studie alle unter 80 Jahren. Weitere Ausschlusskriterien waren fehlende Zugänglichkeit zur Zungengrundscheidhaut, unkooperative Patienten und eine Mikrozirkulationsmessung, die nicht innerhalb des Einschlussintervalls stattfinden konnte. Wenn die Einwilligungserklärung nicht unterschrieben oder später zurückgezogen wurde, wurden die Patienten nicht in die Studien eingeschlossen.

Alle Patienten mit einer chronischen Nierenerkrankung Stadium G4 oder G5, mit einer gelaufenen Nierenersatztherapie vor der Aufnahme oder mit einer erfolgten Nierentransplantation wurden aus der Analyse ausgeschlossen. Die Nierenfunktion dieser Patienten war bereits beeinträchtigt und die vorbestehende Nierenproblematik konnte mit einer akuten Nierenschädigung verwechselt werden. Das Ziel war, die Genauigkeit der Diagnose der akuten Nierenschädigung zu gewährleisten und mögliche Verzerrungen durch vorbestehende Bedingungen zu vermeiden. Diese Ausschlusskriterien wurden auch in anderen Studien verwendet (Chen, Cai et al. 2021, Watchorn, Huang et al. 2022). Andere Exklusionskriterien waren eine Verweildauer auf Intensivstation unter sechs Stunden und fehlende Pflegedokumentation. Bei diesen Patienten war die Berechnung der Diurese innerhalb von sechs Stunden nach Aufnahme nicht möglich und ein zweiter Vergleichswert für die Bestimmung des Kreatininverlaufs war nicht vorhanden.

Nach dem Ausschluss von 23 Patienten wurde die Datenanalyse anhand einer Stichprobe von 110 Schockpatienten durchgeführt.

2.5 Methoden und Untersuchungsmaterialien

2.5.1 Messung der sublingualen Mikrozirkulation

Die sublinguale Mikrozirkulation wurde nicht-invasiv mittels Seitenstrom-Dunkelfeld-Technik (*SDF*, *sidestream dark field*) untersucht. Die Messzeitpunkte waren bis vier Stunden nach der Aufnahme auf Intensivstation und nach 24 (± 4) Stunden. Für die Messung des Blutflusses in den Kapillaren der Zungengrundscheidhaut wurde das MicroScan®-Mikroskop der Firma *MicroVisionMedical* (Amsterdam, Niederlande) eingesetzt, indem es auf die sublinguale Mukosa der Patienten mit einer sterilen Einmalkappe aufgelegt wurde. An der Spitze des Handmikroskops befindet sich eine hochempfindliche Kamera, die das Kapillarnetz darstellt. Das Gerät besteht aus einem zentralen

Lichtleiter und einem Ring aus grünen lichtemittierenden Dioden, die vom inneren bildgebenden Kern optisch isoliert sind (De Backer, Ospina-Tascon et al. 2010) (Abb. 3). Das Hämoglobin absorbiert das grüne Licht mit einer Wellenlänge von 530 nm und die Erythrozyten sowie die Blutgefäße werden als dunkle Strukturen sichtbar (Abb. 4, links). Damit wird die Darstellung der Mikrozirkulation in der Tiefe ermöglicht (Ince 2005). Die Schleimhautdurchblutung wurde als Zwei-Sekunden-Videos in Echtzeit angezeigt. Die Softwareanalyse der vier qualitativ hochwertigsten Videosequenzen aus verschiedenen Stellen der sublingualen Schleimhaut wurde durch den AVA 4.3 C Algorithmus direkt auf einem Laptop-Bildschirm durchgeführt (Abb. 4, rechts). Anschließend wurde der Mittelwert der analysierten Variablen ermittelt. Keine Mikrozirkulationsparameter wurden von den Untersuchern manuell berechnet. Die Videos wurden auch zur späteren Analyse gespeichert. Für die sublinguale Mikrozirkulationsmessung mit SDF-Methode konnte die Umsetzbarkeit belegt werden (Bruno, Reed et al. 2020). Diese Untersuchung erfolgte am Bett, war schmerzlos und dauerte nur wenige Minuten.



Abb. 3: MicroScan®-Mikroskop zur Mikroskopie der Zungengrundscheidhaut

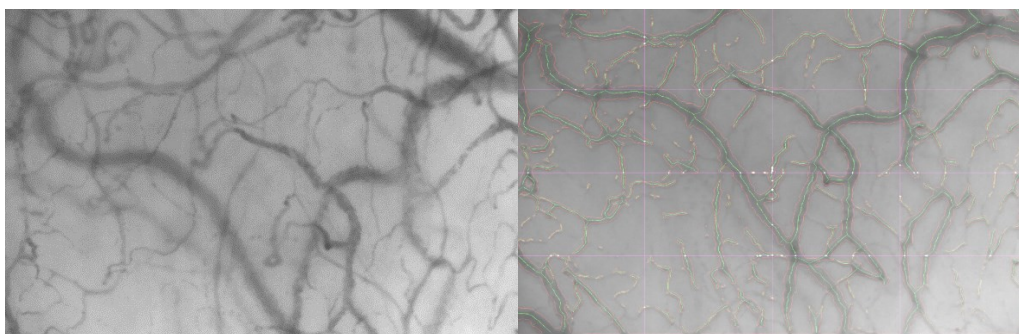


Abb. 4: SDF-Messung der sublingualen Mikrozirkulation

Links: natives Bild; Rechts: Softwareanalyse durch AVA 4.3 C, DeBacker-Gitter (pink) zur Einteilung des Bildes in 16 Quadranten, Gefäßwände (rot), Gefäßmittellinie (grün), kleine Gefäße mit einem Durchmesser < 20 µm (hellgrün)

Für die Bewertung der Videoqualität wurde ein modifizierter *Microcirculation Imaging Quality Score (MIQS)* angewendet. Nur die Videos mit einer optimalen oder akzeptablen Qualität konnten weiter analysiert werden. Diese Quantifizierung der Qualität basierte auf fünf Kategorien: Inhalt, Stabilität, Beleuchtung, Fokus und Druck. Sie wurden mit 0 Punkten (optimal), mit 1 Punkt (akzeptabel) oder mit 10 Punkten (nicht akzeptabel) bewertet (Tabelle 2). Wenn die Summe der Punkte von den fünf Kategorien ≥ 10 betrug, war das Video für die Analyse ungeeignet (Massey, LaRochelle et al. 2013).

Kategorie	Optimal (0 Punkte)	Akzeptabel (1 Punkt)	Nicht akzeptabel (10 Punkte)
Inhalt	Keine Artefakte, gleichmäßige Verteilung großer und kleiner Gefäße, < 30 % geschlungene Gefäße	Einige Artefakte vorhanden, akzeptable Verteilung großer und kleiner Gefäßen, 30–50 % geschlungene Gefäße	Große Teile des Bildes durch Artefakte verdeckt, > 50 % geschlungene Gefäße
Stabilität	Bildbewegung $\leq 1/4$ des Bildfelds, keine Bewegungsunschärfe	Bewegung $\leq 1/2$ des Bildfelds, keine Bewegungsunschärfe	Bewegung $> 1/2$ des Bildfelds, Bewegungsunschärfe
Beleuchtung	Gleichmäßige Beleuchtung über das gesamte Bild, Helligkeit und Kontrast ausreichend, deutliche Abgrenzung kleiner Gefäße vom umliegenden Gewebe	Video grenzwertig zu dunkel oder zu hell, Gefäße noch erkennbar	Video überbelichtet oder zu dunkel, keine Gefäßstrukturen erkennbar, Blutfluss nicht sichtbar
Fokus	Scharfe Darstellung aller Gefäße, Erythrozyten erkennbar	Bis zur Hälfte des Bildes unscharf oder die Ränder der Gefäße nicht fokussiert	Video vollständig unscharf, keine kleinen Gefäße sichtbar
Druck	Konstanter Blutfluss ohne Anzeichen für verlangsamten Fluss aufgrund vom hohen Druck	Anzeichen für mechanischen Druck, lokal verlangsamter Fluss in einzelnen Gefäßen	Offensichtliche Druckartefakte, beeinträchtigter Fluss in großen Gefäßen

Tabelle 2: Kategorien des veränderten *Microcirculation Image Quality Scores (MIQS)*. In dieser Tabelle werden die MIQS-Kategorien zur Bewertung der Videoqualität dargestellt, wie sie von Massey et al. 2013 beschrieben sind. In dieser Arbeit wurde auf die Bewertung der Dauer der Videos verzichtet.

Durch die Untersuchung wurden die Mikrozirkulationsparameter *De Backer Density (DBD)*, *Number of Crossings (NC)*, *Perfused De Backer Density (PDBD)*, *Perfused Number of Crossings (PNC)* und *Percentage of Perfused Vessels (PPV)* für alle detektierten und für kleine Gefäße erfasst (Tabelle 3). *De Backer Density* und *Number of Crossings* beschreiben die Anzahl der Gefäße, die detektiert werden können. Bei *Perfused De Backer Density* und *Perfused Number of Crossings* geht es um die Gefäße, die einen sichtbaren Blutfluss haben. *Percentage of Perfused Vessels (PPV)* entspricht dem Anteil der perfundierten Gefäße an der Gesamtzahl aller detektierten Gefäße. Die kleinen Gefäße sind mit dem Präfix 's' gekennzeichnet und haben einen Durchmesser von 20 μm oder weniger (De Backer, Hollenberg et al. 2007). Dabei geht es vor allem um Kapillaren, die eine zentrale Rolle bei der Mikrozirkulation spielen. sPPV ist leicht zu interpretieren und gilt als ein vielversprechender und reproduzierbarer Wert, der definierte Grenzwerte in der Literatur hat (Bruno, Wollborn et al. 2023).

Mikrozirkulationsparameter	Definition
<i>Number of crossings</i>	Anzahl der Schnittstellen zwischen Gefäßmittellinien und DeBacker-Gitterlinien
<i>DeBacker Density</i>	<i>Number of crossings</i> im Verhältnis zur gesamten Länge der DeBacker-Gitterlinien
<i>Number of crossings (small)</i>	Anzahl der Schnittstellen zwischen Gefäßmittellinien der kleinen Gefäße ($\leq 20 \mu\text{m}$) und DeBacker-Gitterlinien
<i>DeBacker Density (small)</i>	<i>Number of crossings (small)</i> im Verhältnis zur gesamten Länge der DeBacker-Gitterlinien
<i>Perfused number of crossings</i>	Anzahl der Schnittstellen zwischen Mittellinien der durchbluteten Gefäße und DeBacker-Gitterlinien
<i>Perfused DeBacker Density</i>	<i>Perfused number of crossings</i> im Verhältnis zur gesamten Länge der DeBacker-Gitterlinien
<i>Perfused number of crossings (small)</i>	Anzahl der Schnittstellen zwischen Mittellinien der durchbluteten kleinen Gefäße ($\leq 20 \mu\text{m}$) und DeBacker-Gitterlinien
<i>Perfused DeBacker Density (small)</i>	<i>Perfused number of crossings (small)</i> im Verhältnis zur gesamten Länge der DeBacker-Gitterlinien
<i>PPV</i>	<i>Percentage of Perfused Vessels: Perfused DeBacker Density</i> im Verhältnis zur <i>DeBacker Density</i>
<i>sPPV</i>	<i>Percentage of Perfused Vessels (small): Perfused DeBacker Density (small)</i> im Verhältnis zur <i>DeBacker Density (small)</i>

Tabelle 3: Direkte Mikrozirkulationsparameter. Darstellung der 10 Mikrozirkulationsparameter, die bei der Analyse durch AVA 4.3C generiert wurden, und ihre Definition nach De Backer et al. 2007.

2.5.2 Indirekte Einschätzung der Mikrozirkulation

Nach jeder sublingualen Mikrozirkulationsmessung wurde die Mikrozirkulationsfunktion auch indirekt mittels *Mottling-Score* und Rekapillarierungszeit (Fingernagelprobe) eingeschätzt. Diese Untersuchungen der peripheren Durchblutung können Hinweise auf eine Mikrozirkulationsstörung liefern und sind orientierende Parameter zur Beurteilung der Kreislagsituation bei Patienten im Schock (Ait-Oufella, Bige et al. 2014). Die Laktatwerte als Surrogatparameter für die Mikrozirkulation wurden auch im Verlauf dokumentiert. Die gestörte Mikrozirkulation beim Schock kann eine Gewebhypoxie verursachen, was zu einem Laktatanstieg führen kann (Bakker, Nijsten et al. 2013).

Beim *Mottling-Score* geht es um eine klinische Bewertung einer fleckigen Hautverfärbung, die in der Regel um die Knie herum beginnt. Diese Hautflecken sind eine Folge von Vasokonstriktion kleiner Gefäße und einer gestörten Hautmikrozirkulation. Die Marmorierung wird oft als ein klinisches Zeichen eines Schocks beschrieben. Man unterscheidet die Grade von 0 bis 5, die von der Ausdehnung der Verfärbung im Bereich des Knies abhängig sind (Abb. 5 und Tabelle 4). Der *Mottling-Score* gilt als ein wichtiger Prädiktor für Tod bei Schockpatienten (Ait-Oufella, Lemoine et al. 2011).

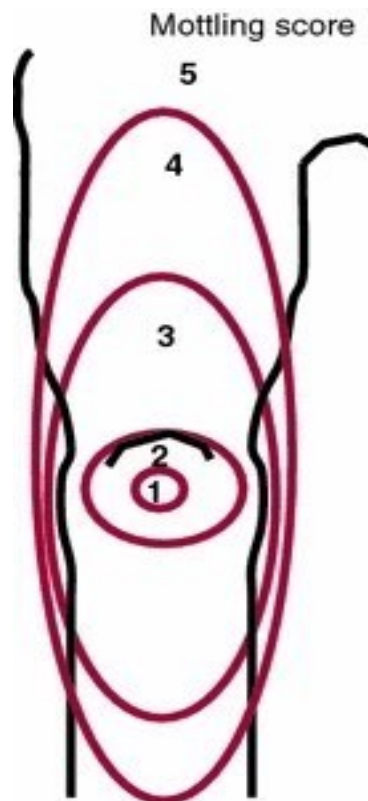


Abb. 5: Mottling-Score mit fünf Zonen der Marmorierung. Modifiziert aus Ait-Oufella et al. 2011. In dieser überarbeiteten Version wurde ein Teil der Abbildung entfernt, um den Fokus auf die Zonen der Marmorierung bei Mottling-Score zu lenken. Das entfernte Segment enthielt unwesentliche Details, die das Hauptkonzept nicht beeinflussten.

Score	Beschreibung
0	Keine Marmorierung
1	Münzgroße Marmorierung in der Mitte des Knies
2	Moderate Marmorierung, überschreitet nicht die Kniescheibe
3	Milde Marmorierung, überschreitet nicht die Mitte des Oberschenkels
4	Schwere Marmorierung, überschreitet nicht die Leistenregion
5	Schwerste Marmorierung, überschreitet die Leistenregion

Tabelle 4: Einteilung der Grade des Mottling-Scores. Die Tabelle präsentiert die Definitionen der verschiedenen Grade des Mottling-Scores gemäß der Beschreibung von Ait-Oufella et al. 2011.

Die Fingernagelprobe ist eine einfache nicht-invasive Untersuchung, mit der man die periphere Durchblutung der Patienten im Schock beurteilen kann. Die Rekapillarisationszeit wurde ermittelt, indem Druck auf die distale Phalanx des rechten Zeigefingers für 10 Sekunden ausgeübt wurde. Als Folge färbte sich das Nagelbett weiß. Die Rekapillarisationszeit ist die Zeit, die das Nagelbett braucht, um wieder eine normale Farbe (rosa bis rot) anzunehmen. Diese Zeit wurde mit einem Chronometer gemessen. Die Fingernagelprobe ist ein zuverlässiger klinischer Marker für die Gewebepерfusion beim Schock und ein starker Prädiktor für die Mortalität (Ait-Oufella, Bige et al. 2014).

2.6 Methode der Dokumentation der Patientendaten

Neben der Messung der sublingualen Mikrozirkulation und der Untersuchung der peripheren Durchblutung wurden verschiedene Patientendaten erfragt und dokumentiert. Damit wurden zusätzlich Messwerte zur Makrozirkulation wie Herzfrequenz und Blutdruck erfasst. Demographische Daten wie Alter und Geschlecht, aber auch Größe, Körpergewicht und Body-Mass-Index (BMI), Daten zur medizinischen Vorgeschichte wie Komorbiditäten, weitere medizinische Messwerte wie Körpertemperatur, Atemfrequenz, Diurese, zahlreiche Laborwerte, sowie die Medikation wurden erhoben. Folgende Zusatzparameter wurden auch dokumentiert:

- Ursache für die Aufnahme auf Intensivstation
- *Glasgow Coma Scale*, SOFA-Score, SAPS II
- Herzrhythmus im EKG
- Katecholaminpflichtigkeit (Noradrenalin, Adrenalin, Dobutamin oder andere Vasopressoren), Dosierung und Laufrate
- Laktatwerte
- Verwendung vom erweiterten hämodynamischen Monitoring (ja/nein) und Art (piCCO®, Pulskonturanalyse, Pulmonalarterienkatheter, Ösophagus-Doppler-Monitoring), Herzfunktion mit Herzzeitvolumen und Herzindex,
- Dialysedaten: Nierenersatztherapie (ja/nein), gesamte Behandlungsdauer, Art der eingesetzten Nierenersatztherapie (CHHD, CVVHD, CVVHDF, Hämodialyse, Peritonealdialyse), Blutfluss, Ultrafiltration
- Beatmung (ja/nein), invasive mechanische oder nicht-invasive Beatmung, PEEP (positiver endexpiratorischer Druck)
- Mechanische Kreislaufunterstützung (ja/nein) und Art (vaECMO, vvECMO, Mikroaxialpumpe, intraaortale Ballonpumpe), Flußrate
- Antikoagulation (ja/nein), prokoagulatorische Substanzen (ja/nein), Blutung (ja/nein)
- Infusions- und Transfusionstherapie (ja/nein)
- Arterielle und zentralvenöse Blutgasanalyse
- Auftreten eines Delirs (ja/nein)
- Weiterer klinischer Verlauf- Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation und im Krankenhaus, Verlegung (ja/nein), Tod auf der Intensivstation oder im Krankenhaus (ja/nein), Therapielimitierung (ja/nein), Art (*withhold/withdraw therapy*) und Tag der Festlegung einer Therapielimitierung

Nach den beiden Mikrozirkulationsmessungen wurden die Daten auf Intensivstation dokumentiert oder der Patientenakte entnommen und in Form von Excel-Tabellen gespeichert. Die Zeitpunkte der beiden Messungen wurden in der Dokumentation registriert. Die Laktatwerte, die innerhalb der ersten 48 Stunden auf der Intensivstation gemessen wurden, wurden in Abständen von zwei Stunden dokumentiert und in mmol/L angegeben. Der maximale Wert innerhalb der ersten 24 und 48 Stunden nach Aufnahme und der Unterschied zwischen dem kleinsten und dem größten Laktatwert innerhalb der ersten 6 und 24 Stunden nach Aufnahme wurden auch bestimmt. Zahlreiche Laborwerte wie Kreatinin, Hämoglobin und CRP (C-reaktives Protein) wurden erfasst, wobei der schlechteste Wert innerhalb der ersten 48 Stunden herangezogen wurde. Bei den VIPPER-Patienten wurde zusätzlich retrospektiv anhand der Patientenakten die Gebrechlichkeit erfasst und dokumentiert, ob eine Depression oder eine Demenz bekannt war.

Bei der Therapielimitierung wurde eine medizinisch indizierte intensivmedizinische Maßnahme wie Beatmung, Reanimation oder Nierenersatztherapie aufgrund des Patientenwillens oder wegen einer palliativen Situation nicht eingeleitet und das wurde als „*withhold therapy*“ definiert. Wenn eine schon

initiierte Therapie abgebrochen wurde, wurde das als „*withdraw therapy*“ dokumentiert (Akdeniz, Yardımcı et al. 2021).

Die Diagnose der akuten Nierenschädigung wurde retrospektiv gemäß den KDIGO-Kriterien gestellt. Die Diurese wurde der Pflegedokumentation entnommen und der Kreatininverlauf anhand der Laborbefunde bestimmt. Mit Hilfe von alten Arztbriefen wurde festgestellt, ob die Patienten eine diagnostizierte chronische Nierenerkrankung Stadium G4 oder G5 hatten und ob bei ihnen eine Nierenersatztherapie oder Nierentransplantation vor der Aufnahme auf Intensivstation durchgeführt wurde.

Anschließend wurden die Patienten oder den gesetzlichen Betreuer nach 30 Tagen, 6 Monaten und 1 Jahr telefonisch kontaktiert. Der aktuelle Gesundheitszustand sowie eine eventuelle Wiederaufnahme in ein Krankenhaus wurden erfragt. Das *Follow-up* wurde auch in Form einer binären Variable erfasst, wobei der Tod der Patienten und eine stattgefundene Rehospitalisation jeweils mit dem Wert "1" gekennzeichnet wurden. Das Todesdatum wurde auch dokumentiert und die Anzahl der Tage ab Aufnahme bis zum Tod wurde berechnet. Alle Daten wie Geschlecht, Alter, Gewicht, Körpergröße und auch die Videos der sublingualen Mikrozirkulation wurden pseudonymisiert (verschlüsselt durch eine Studiennummer ohne persönliche Daten) gespeichert.

2.7 Verwendete Scoringssysteme

Im Rahmen der Studien wurden die GCS (*Glasgow Coma Scale*), der SOFA-Score (*Sequential Organ Failure Assessment Score*) und der SAPS II (*Simplified Acute Physiology Score*) für die Aufnahme, die ersten vier Tagen auf der Intensivstation und den Tag der Entlassung erhoben. Die Daten für die Bestimmung der Scores wurden der Patientenakte entnommen. Die Werte für die Aufnahme wurden als die ersten berechneten Scorewerte auf der Intensivstation unmittelbar nach der Aufnahme definiert. Die Scores für den ersten Tag wurden basierend auf den dokumentierten Daten der ersten 24 Stunden nach der Aufnahme berechnet, während für die Berechnung der Scores für den zweiten Tag die ermittelten Werte zwischen der 24. und 48. Stunde, für den dritten Tag zwischen der 48. und 72. Stunde und für den vierten Tag zwischen der 72. und 96. Stunde benutzt wurden. Der Tag der Entlassung wurde als die letzten 24 Stunden auf der Intensivstation definiert. Für die Ermittlung der Scores wurde der schlechteste Wert innerhalb des 24-stündigen Zeitraums herangezogen. Zusätzlich wurden für SOFA-Score und SAPS II der höchste und der Mittelwert aller berechneten Punkte von Aufnahme bis Entlassung berechnet.

Die *Glasgow Coma Scale* (GCS) ist das am weitesten etablierte Bewertungsschema für die Bewusstseinsfunktion. Diese einfache diagnostische und prognostische Methode wird auch auf Intensivstation zur Einschätzung des Bewusstseinsniveaus der Patienten angewendet. Die Skala bewertet die Augenöffnung (1-4 Punkte), die verbale Reaktion (1-5) und die motorische Reaktion (1-6) und für diese drei Kategorien erhalten die Patienten Punkte, die summiert werden (Tabelle 5). Am Ende wird ein Gesamtergebnis von 3 bis 15 ermittelt, wobei ein höherer Punktwert einem höheren Bewusstseinsniveau entspricht. Es ist bekannt, dass eine Assoziation zwischen der Gesamtpunktzahl der GCS und der Prognose der Patienten besteht (Bodien, Barra et al. 2021).

Kriterium	Reaktion	Punkte
Augenöffnen	Spontan	4
	Auf Ansprache/Geräusch	3
	Auf Schmerzreiz/Druck	2
	Keine Reaktion	1
	Nicht beurteilbar	_*
Beste verbale Reaktion	Orientiert zu Person, Ort und Zeit	5
	Desorientiert, aber konversationsfähig	4
	Unzusammenhängende, aber verständliche Wörter	3
	Unverständliche Laute	2
	Keine Reaktion	1
	Nicht beurteilbar	_*
Beste motorische Reaktion	Befolgt Aufforderungen	6
	Lokalisiert, gezielte Reaktion auf Schmerzreiz	5
	Reagiert mit normaler Beugereaktion des Armes auf Schmerzreiz	4
	Reagiert mit abnormaler Beugereaktion des Armes auf Schmerzreiz	3
	Reagiert mit Streckung des Arms im Ellenbogen auf Schmerzreiz	2
	Keine Reaktion	1
	Nicht beurteilbar	_*

Tabelle 5: Scoring der Glasgow Coma Scale (GCS) für die Bewertung des Bewusstseinsniveaus. Die Tabelle zeigt die Bewertungskategorien für Augenöffnung, verbale Reaktion und motorische Reaktion, wie sie auf der offiziellen GCS-Webseite (<https://www.glasgowcomascale.org>) beschrieben sind (Teasdale, Jennett et al.). Die Skala reicht von 3 (tiefe Bewusstlosigkeit) bis 15 (volles Bewusstsein). *Es sollte kein Punktwert vergeben werden (auch nicht 0) und keine Addition der drei Kategorien erfolgen.

Der SOFA-Score wird in der Überwachung von kritisch kranken Patienten verwendet, um die Schwere einer akuten Organdysfunktion zu beurteilen. Der Score dient auch als entscheidendes Kriterium für die Diagnose einer Sepsis, wobei ein Anstieg um 2 oder mehr Punkte die Diagnose bestätigen kann. Beim SOFA-Score werden sechs Organsysteme (Atmung, Nervensystem, Herz-Kreislauf-System, Leber, Gerinnung und Niere) beurteilt. Jedes System wird von 0 bis 4 bewertet, wobei ein höherer Wert auf eine zunehmende Verschlechterung der Organfunktion hinweist (Tabelle 6) (Lambden, Laterre et al. 2019). Der Score wird in der Intensivmedizin auch als Prädiktor für Morbidität und Mortalität herangezogen (Ferreira, Bota et al. 2001, Singer, Deutschman et al. 2016).

Organ	Parameter	0 Punkte	1 Punkt	2 Punkte	3 Punkte	4 Punkte
Lunge	Oxygenierungsindex PaO ₂ /FiO ₂ (mmHg)	> 400	< 400	< 300	< 200 mit Beatmung	< 100 mit Beatmung
ZNS	<i>Glasgow Coma Scale</i>	15	13-14	10-12	6-9	< 6
Kreislauf	Mittlerer arterieller Druck oder Katecholamine	> 70 mmHg	< 70 mmHg	Dopamin ≤ 5 µg/kg/min oder Dobutamin	Dopamin > 5 µg/kg/min oder Adrenalin ≤ 0,1 µg/kg/min oder Noradrenalin ≤ 0,1 µg/kg/min	Dopamin > 15 µg/kg/min oder Adrenalin > 0,1 µg/kg/min oder Noradrenalin > 0,1 µg/kg/min
Leber	Bilirubin (mg/dL)	< 1,2	1,2-1,9	2-5,9	6-11,9	> 12
Gerinnung	Thrombozytenzahl ×10 ³ /µl	> 150	< 150	< 100	< 50	< 20
Niere	Kreatinin (mg/dL) Diurese	< 1,2	1,2-1,9	2-3,4	3,5-4,9 oder Diurese < 500 ml/Tag	> 5 oder Diurese < 200 ml/Tag

Tabelle 6: Die Kriterien zur Bewertung des *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA)-Scores. Modifiziert aus (Lambden, Laterre et al. 2019). Wenn die ermittelten Parameter zu keiner Spalte passen, werden 0 Punkte gegeben. Wenn die Parameter mehrere Spalten entsprechen, wird die Spalte mit der höchsten Punktzahl ausgewählt. PaO₂ = arterieller Sauerstoffpartialdruck, FiO₂ = inspiratorische Sauerstoffkonzentration, ZNS = Zentralnervensystem.

Der SAPS II ist ein umfangreiches Scoresystem, das die Überlebenswahrscheinlichkeit von Patienten auf der Intensivstation einschätzen kann. Er ermöglicht die Berechnung eines Scorewerts, dem ein Letalitätsrisiko zugeordnet wird. Der Score umfasst 15 Variablen: 12 physiologische Parameter, das Alter, den Aufnahmezustand und das Vorliegen einer chronischen Erkrankung (Tabelle 7). Dieses Prognoseverfahren spielt eine entscheidende Rolle bei der Behandlung von Patienten auf der Intensivstation (Jahn, Rekowski et al. 2019).

Variablen	Ermittelte Parameter	Punkte	Variablen	Ermittelte Parameter	Punkte
Alter (Jahre)	< 40	0	Oxygenierungsindex PaO ₂ /FiO ₂ (mmHg)**	< 100	11
	40-59	7		100-199	9
	60-69	12		≥ 200	6
	70-74	15	Bicarbonat im Serum (mmol/L)	< 15	6
	75-79	16		15-19	3
	≥ 80	18		≥ 20	0
Herzfrequenz (Schläge pro Minute)	< 40	11	Harnstoff im Serum (g/L)	< 0.6	0
	40-69	2		0.6-1.7	6
	70-119	0		≥ 1.8	10
	120-159	4	Bilirubin im Serum (mg/dL)	< 4	0
	≥ 160	7		4-5.9	4
Systolischer Blutdruck (mmHg)	< 70	13		≥ 6	9
	70-99	5	Leukozyten (10 ³ /μl)	< 1	12
	100-199	0		1-19.9	0
	≥ 200	2		≥ 20	3
Körpertemperatur (°C)	< 39	0	Kalium im Serum (mmol/L)	< 3	3
	≥ 39	3		3-3.9	0
Glasgow Coma Scale*	< 6	26		≥ 5	3
	6-8	13	Natrium im Serum (mmol/L)	< 125	5
	9-10	7		125-144	0
	11-13	5		≥ 145	1
	14-15	0	Chronische Erkrankung	Neoplasie mit Metastase	9
Urinausscheidung (L/Tag)	< 0.5	11		Hämatologische Neoplasie	10
	0.5-0.99	4		AIDS***	17
	≥ 1	0	Aufnahmestatus	Geplant chirurgisch	0
				Medizinisch	6
				Nicht-geplant chirurgisch	8

Tabelle 7: Übersicht über den SAPS II und detaillierte Beschreibung der einzelnen Parameter

Modifiziert aus (Jahn, Rekowski et al. 2019).

* Bei sedierten Patienten Verwendung geschätzter GCS vor dem Beginn der Sedierung

** Erhebung nur im Falle der maschinellen Beatmung/CPAP oder ein Pulmonalkatheter

*** Wertung bei positivem HIV-Test und entsprechenden klinischen Komplikationen; bei den chronischen Erkrankungen darf nur die mit der höchsten Punktzahl berechnet werden

Der Aufnahmestatus unterteilt sich in drei Kategorien: geplante chirurgische Eingriffe, bei denen der Operationstermin mindestens 24 Stunden im Voraus geplant wurde, nicht geplante chirurgische Eingriffe, bei denen der Operationstermin innerhalb der letzten 24 Stunden geplant wurde, und medizinische Aufnahmen, bei denen keine Operation innerhalb der letzten Woche durchgeführt wurde.

PaO₂ = arterieller Sauerstoffpartialdruck, FiO₂ = inspiratorische Sauerstoffkonzentration, AIDS = *Acquired Immunodeficiency Syndrome*, HIV = *Human Immunodeficiency Virus*.

2.8 Statistik

Im Rahmen der DAMIS- und VIPPER-Studie wurden insgesamt 110 Patienten in die Datenanalyse eingeschlossen.

Die Daten wurden mit dem Programm *Microsoft® Office Excel 2019* (*Microsoft Corporation, Redmond, WA, USA*) erfasst und mit Hilfe von *IBM SPSS Statistics Version 29* (*IBM Corporation, Armonk, NY, USA*) analysiert.

Für die kontinuierlichen Daten wurde die Normalverteilung mit Shapiro-Wilks-Test geprüft. Die normalverteilten Variablen wurden als Mittelwert $\pm$ Standardabweichung (SD) angegeben und für den Mittelwertvergleich wurde der t-Test für unabhängige Stichproben durchgeführt. Cohen's d wurde als Maß der Effektstärke berechnet und gemäß den Empfehlungen von Jacob Cohen interpretiert ($< 0,5$ = schwach; $0,5-0,79$ = moderat; $\geq 0,8$ = stark) (Cohen 1992). Die nicht normalverteilten Daten wurden als Median und Interquartilsabstand (Q1–Q3) dargestellt und mittels Mann-Whitney-U-Test verglichen. Als Effektstärkemaß wurde der Korrelationskoeffizient r berechnet. Die kategorialen Daten wurden als Anzahl und Prozentsatz angegeben und für den Vergleich wurde der Chi-Quadrat Test oder der exakte Fisher Test angewendet. Als Maß der Effektstärke diente Cramér's V . Die Interpretation der Effektstärken erfolgte nach den Empfehlungen von Cohen. Ein Cramér's V -Wert $< 0,3$ wurde als schwacher Effekt, Werte zwischen $0,3$ und $< 0,5$ als moderater Effekt und Werte $\geq 0,5$ als starker Effekt klassifiziert (Cohen 1992). Odds Ratios (OR) mit 95%-Konfidenzintervallen wurden mittels einfacher binär logistischer Regressionsanalysen berechnet, um den Zusammenhang zwischen den Mikrozirkulationsparametern und dem Auftreten einer akuten Nierenschädigung bzw. der Kurzzeitmortalität zu untersuchen. Eine $OR \geq 1,68$ wurde als schwacher, eine $OR \geq 3,47$ als mittlerer und eine $OR \geq 6,71$ als starker Zusammenhang gewertet (Chen, Cohen et al. 2010). Zur Beurteilung der diskriminativen Fähigkeit der Modelle wurde zusätzlich die Fläche unter der ROC-Kurve (AUC) berechnet. Mit Hilfe von einfachen Cox-Regressionsanalysen wurden die Hazard Ratios für die 30-Tage- und 12-Monats-Mortalität berechnet. Mit dem Ziel Adjustierung für mögliche Störfaktoren wie Alter, Geschlecht, BMI und chronische Nierenerkrankung Stadium G2 oder G3 als Komorbidität wurden multivariable binär logistische und Cox-Regressionsanalysen durchgeführt, um die Beziehung zwischen der Laktatkonzentration und den abhängigen Variablen (Auftreten einer akuten Nierenschädigung und Mortalität) genauer zu untersuchen. Das Patientenalter fungierte hier als wichtige demografische Variable. Alle Tests waren zweiseitig und ein p-Wert von $< 0,05$ wurde als statistisch signifikant angesehen.

3. Ergebnisse

3.1 Basischarakteristika

3.1.1 Demografische Daten

Im Zeitraum vom 21.02.2020 bis zum 31.05.2023 wurden auf den internistisch-neurologischen Intensivstationen des Universitätsklinikums Düsseldorf (MI01, MI02, MI03) prospektiv 133 Patienten mit verschiedenen Schockformen in den Studien DAMIS und VIPPER eingeschlossen. Nach dem Ausschluss von 23 Patienten wurde die Stichprobe von 110 Schockpatienten retrospektiv in zwei Gruppen unterteilt, abhängig davon, ob bei denen die Diagnose einer akuten Nierenschädigung gestellt wurde. 59 waren die Patienten mit akuter Nierenschädigung und bei 51 waren keine KDIGO-Diagnosekriterien erfüllt (Abb. 6). Um Unterschiede zwischen beiden Patientengruppen zu identifizieren, wurden Gruppenvergleiche mit mehreren verschiedenen Parametern durchgeführt.

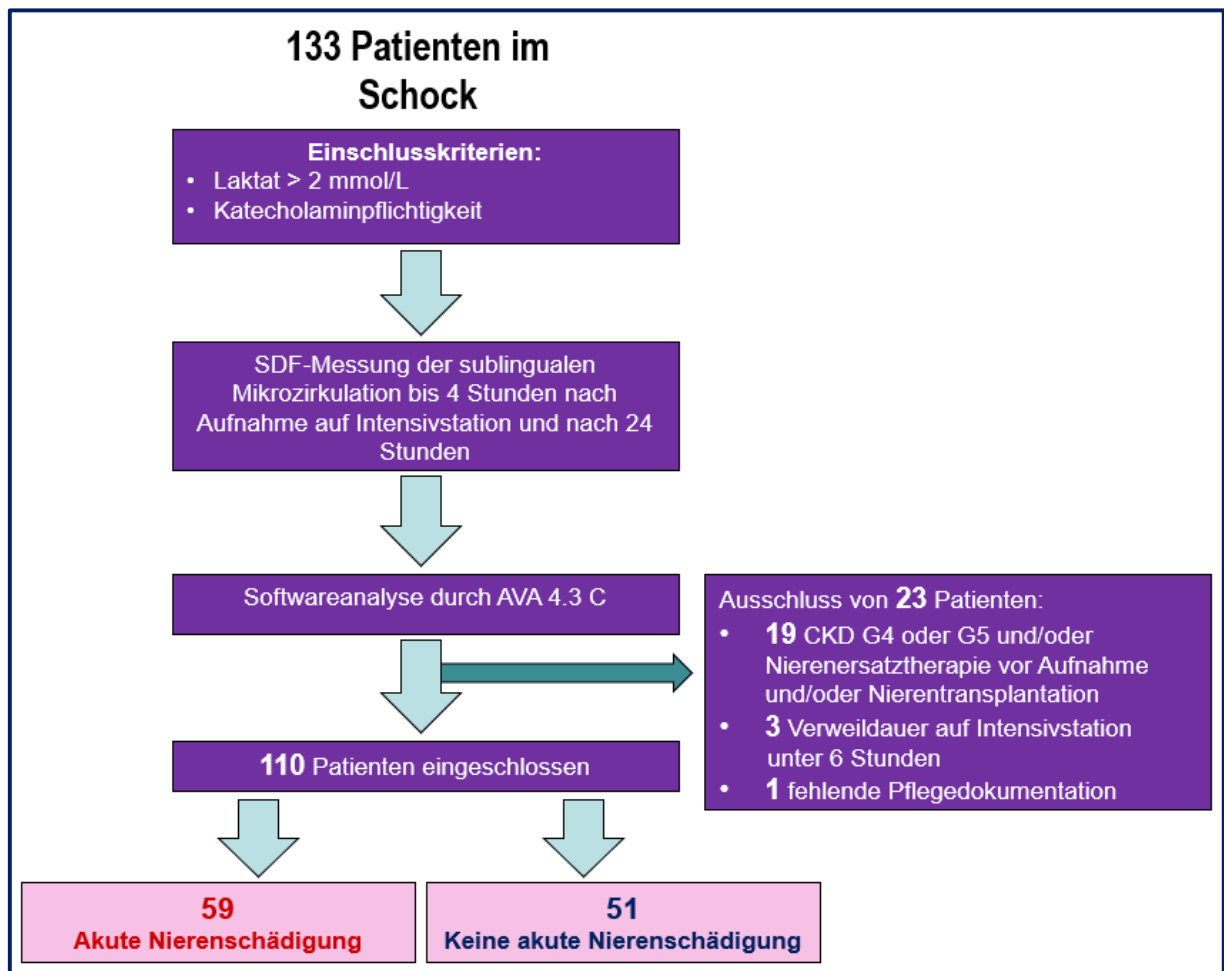


Abb. 6: Flussdiagramm zur Darstellung der Ausschlusskriterien. Das Diagramm dient zur Veranschaulichung des Flusses der Patienten während des Studienverlaufs. Die Stichprobe von 110 Schockpatienten wurde retrospektiv in zwei Gruppen eingeteilt: 59 Patienten mit einer akuten Nierenschädigung und 51 Patienten, die keine akute Nierenschädigung hatten. SDF = Seitenstrom-Dunkelfeld-Technik, CKD = chronische Nierenerkrankung.

Hinsichtlich der demografischen Daten (Alter, Geschlechterverteilung und Body-Mass-Index) gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Die Patienten befanden sich in einem Alter zwischen 35 und 93 Jahren. Das Medianalter betrug 72 Jahre (IQR 63-81). Der Anteil der Männer in der Patientenkohorte überwog mit 68,2% im Vergleich zu den Frauen mit 31,8%. In der Stichprobe lag der Median des Body-Mass-Index bei 25,4 kg/m² (IQR 24,2-27,8) (Tabelle 8).

Parameter	Gesamtkohorte (N= 110)	AKI (N= 59)	Kein AKI (N= 51)	p-Wert
Alter [Jahre] (Median (Interquartilsabstand))	72 (63-81)	75 (66-81)	71 (60,5-81)	0,12
Männliches Geschlecht [N (%)]	75 (68,2)	40 (67,8)	35 (68,6)	0,93
Body-Mass-Index [kg/m²] (Median (Interquartilsabstand))	25,4 (24,2-27,8)	25,7 (24,2-27,8)	25,03 (24,2-27,6)	0,38

Tabelle 8: Demografische Daten im Gruppenvergleich. Darstellung von Alter, Geschlechterverteilung und Body-Mass-Index für die Gesamtkohorte und die Patientengruppen. Angabe in Anzahl und Prozent bzw. Median und Interquartilsabstand; AKI = akute Nierenschädigung, N = Anzahl.

3.1.2 Hauptaufnahmegrund und Komorbiditäten

In den beiden Studien wurden Patienten mit verschiedenen Formen von Kreislaufschock eingeschlossen. Die Ursache für den Schock wurde durch die primäre Ätiologie und den Grund für die Aufnahme auf der Intensivstation definiert. Patienten, die aufgrund einer Infektion aufgenommen wurden, wurden als Patienten mit septischem Schock eingestuft, während diejenigen mit einer primär kardiovaskulären zur Aufnahme auf die Intensivstation führenden Erkrankung zu der Gruppe der Patienten mit kardiogenem Schock gezählt wurden. Es gab keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen in Bezug auf die verschiedenen Ursachen für die Aufnahme auf der Intensivstation (alle p-Werte > 0,05). Abbildung 7 zeigt die Häufigkeit der Hauptaufnahmediagnosen der Intensivpatienten. In beiden Patientengruppen ist eine ähnliche Verteilung zu erkennen. Herzstillstand oder Zustand nach Reanimation (52,7%), Sepsis (20%) und Herz-Kreislauf-Erkrankungen wie Herzinsuffizienz und Myokardinfarkt (13,6%) waren die häufigsten Hauptaufnahmegründe bei den Schockpatienten.

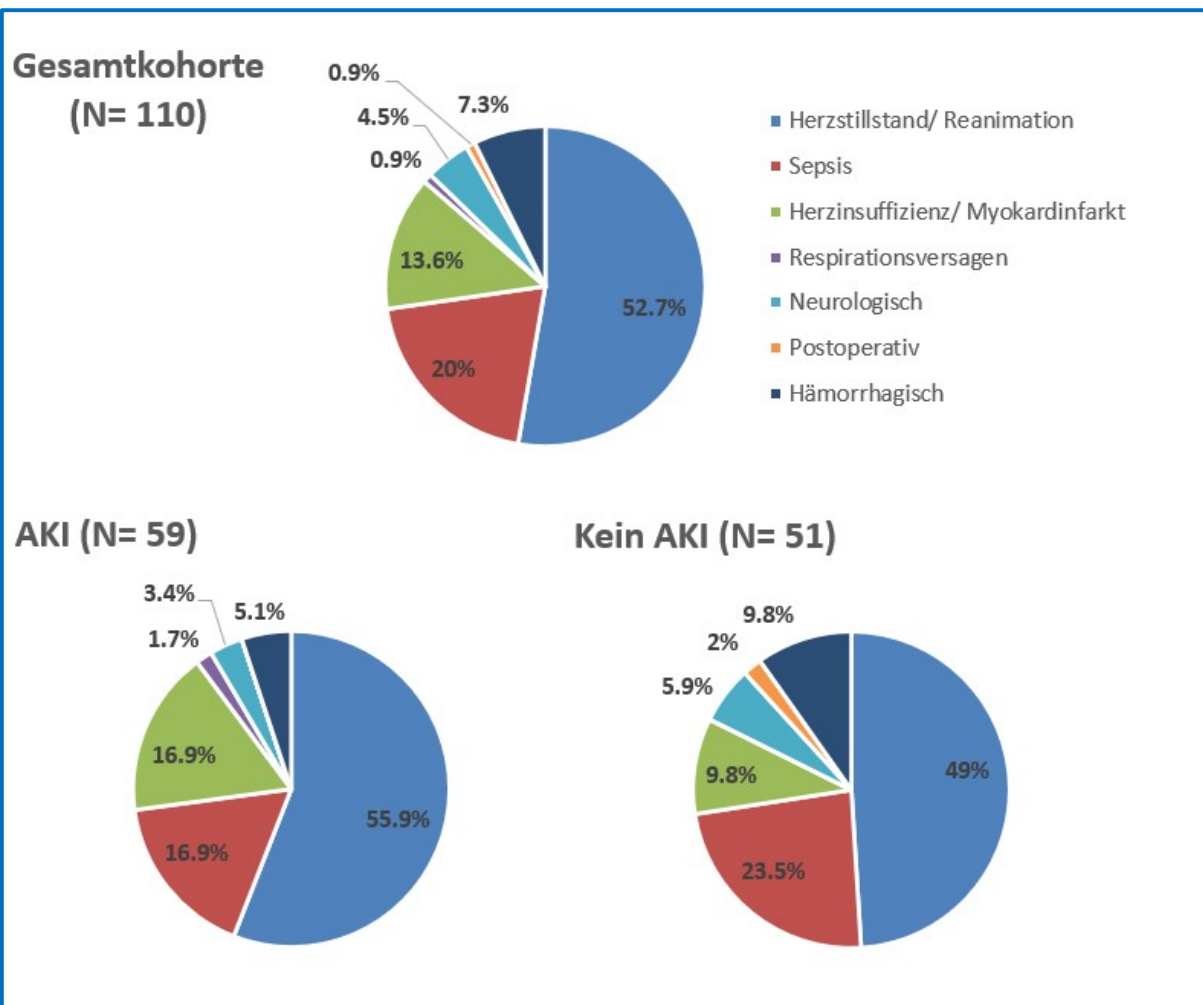


Abb. 7: Hauptaufnahmegrund im Gruppenvergleich. Kreisdiagramme zur Darstellung der Anteile der Hauptaufnahmegründe in der Gesamtkohorte und jeweils für die einzelnen AKI-Gruppen angegeben in Prozent, AKI = akute Nierenschädigung, N = Anzahl.

Die Komorbiditäten wurden der Patientenakte entnommen. Hinsichtlich des Spektrums der Vorerkrankungen unterschieden sich die Gruppen der Patienten mit und ohne akute Nierenschädigung nicht signifikant voneinander (alle p-Werte > 0,05). Abbildung 8 zeigt die Verteilung der Begleiterkrankungen bei den Schockpatienten auf der Intensivstation. In den beiden Gruppen machten arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus und Rauchen die Mehrzahl aus.

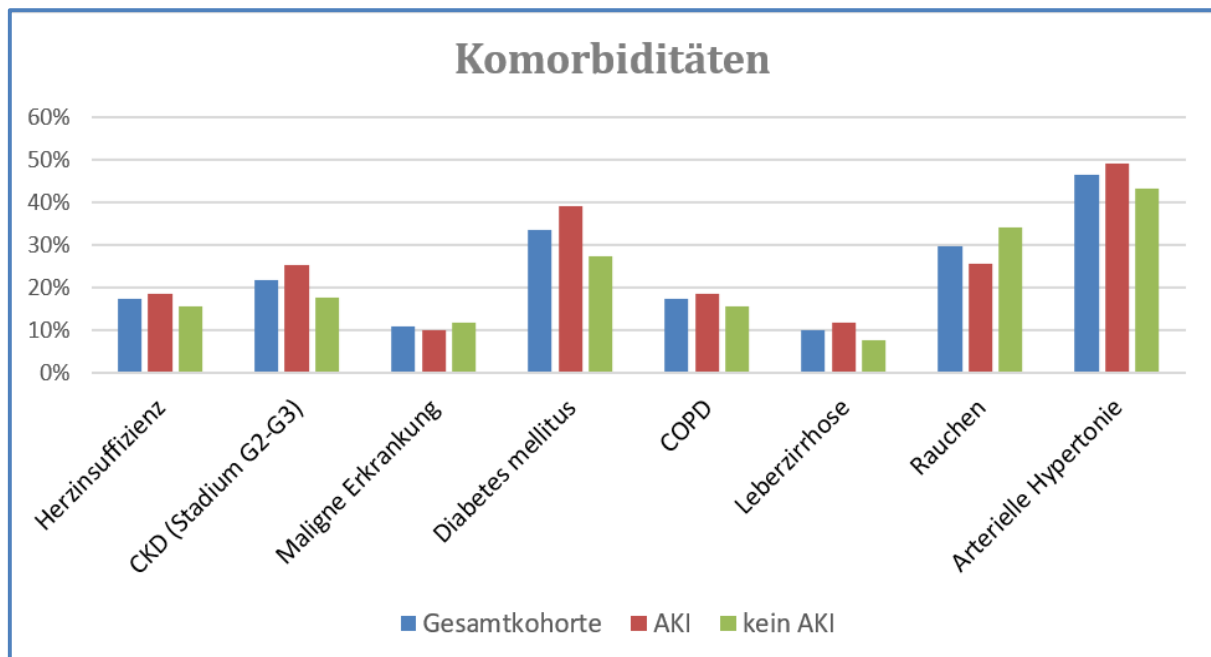


Abb. 8: Komorbiditäten im Gruppenvergleich. Balkendiagramme zur Darstellung der Verteilung von Komorbiditäten in der Gesamtkohorte und jeweils für die einzelnen AKI-Gruppen, Angabe in Prozent; AKI = akute Nierenschädigung, COPD = chronisch obstruktive Lungenerkrankung.

3.1.3 Häodynamik und Therapie

In Bezug auf die systemischen häodynamischen Parameter wies die Gesamtkohorte eine mittlere Herzfrequenz von 84,5 Schläge pro Minute (SD 23,1) zum ersten Messzeitpunkt und 78,5 Schläge pro Minute (SD 20,8) zum zweiten Messzeitpunkt auf. Der mittlere arterielle Druck (MAD) hatte einen Mittelwert von 75,4 mmHg (SD 12,6) zum Zeitpunkt der ersten sublingualen Mikrozirkulationsmessung und 74,8 mmHg (SD 13,6) zum zweiten Messzeitpunkt für die gesamte Stichprobe. Bezüglich der Häodynamik wurden keine statistisch relevanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen festgestellt.

Die Herzfrequenz, die innerhalb von 4 Stunden nach der Aufnahme auf der Intensivstation gemessen wurde, unterschied sich nicht signifikant zwischen den Patienten mit einer akuten Nierenschädigung ($M = 85,8$, $SD = 22,4$) und den Patienten ohne diese Nierenerkrankung ($M = 83,02$, $SD = 24$; $p = 0,54$).

Der mittlere arterielle Druck (MAD) zum ersten Messzeitpunkt zeigte auch keinen signifikanten Unterschied zwischen Patienten mit einer Nierenfunktionsstörung ($M = 73,7$, $SD = 13,8$) und Patienten ohne diese Nierenproblematik ($M = 77,5$, $SD = 10,7$; $p = 0,11$).

Es gab ebenso keine signifikanten Unterschiede der Herzfrequenz, die nach 24 Stunden gemessen wurde, zwischen Patienten mit akuter Nierenschädigung ($M = 80,2$, $SD = 21,96$) und Patienten ohne gestörte Nierenfunktion ($M = 76,7$, $SD = 19,6$; $p = 0,42$).

Der mittlere arterielle Druck (MAD) zum zweiten Messzeitpunkt war bei Patienten mit gestellter Diagnose einer akuten Nierenschädigung ($M = 72,7$, $SD = 12,3$) niedriger als bei Patienten ohne diese Diagnose ($M = 77,04$, $SD = 14,6$), jedoch nicht statistisch signifikant ($p = 0,13$).

Im Hinblick auf die medikamentöse Kreislaufunterstützung mit Vasopressoren zum ersten Messzeitpunkt unterschieden sich beide Gruppen nicht signifikant voneinander. Zum zweiten Messzeitpunkt zeigte sich einen statistisch relevanten Unterschied bei der Anzahl der Patienten, die eine

Therapie mit Noradrenalin erhalten hatten. In der Gruppe der Patienten mit akuter Nierenschädigung war diese Anzahl signifikant höher ($p = 0,015$) (Tabelle 9 und 10).

Parameter	Gesamtkohorte	AKI	Kein AKI	p-Wert
Noradrenalin [N (%)]	108 (98,2)	59 (100)	49 (96,1)	0,21
Noradrenalin-Dosis [$\mu\text{g/kg/min}$] (Median (Interquartilsabstand))	0,2 (0,09-0,5)	0,22 (0,11-0,5)	0,18 (0,08-0,46)	0,26
Adrenalin [N (%)]	9 (8,2)	6 (10,2)	3 (5,9)	0,5
Dobutamin [N (%)]	8 (7,3)	6 (10,2)	2 (3,9)	0,28
Andere Vasopressoren [N (%)]	2 (1,8)	2 (3,4)	0 (0)	0,5

Tabelle 9: Medikamentöse Kreislaufunterstützung zum ersten Messzeitpunkt im Gruppenvergleich.
Darstellung der Anzahl der Patienten, die Vasopressoren erhalten haben und der medianen Dosis von Noradrenalin zum ersten Messzeitpunkt in der Gesamtkohorte und jeweils für die einzelnen AKI-Gruppen. Angabe in Anzahl und Prozent bzw. Median und Interquartilsabstand; Andere Vasopressoren = Vasopressin, Terlipressin, Empressin, N = Anzahl, AKI = akute Nierenschädigung.

Parameter	Gesamtkohorte	AKI	Kein AKI	p-Wert
Noradrenalin [N (%)]	74 (77,1)	42 (87,5)	32 (66,7)	0,015*
Noradrenalin-Dosis [$\mu\text{g/kg/min}$] (Median (Interquartilsabstand))	0,17 (0,07-0,31)	0,19 (0,07-0,4)	0,15 (0,06-0,27)	0,18
Adrenalin [N (%)]	5 (5,2)	3 (6,3)	2 (4,2)	> 0,99
Dobutamin [N (%)]	6 (6,3)	5 (10,4)	1 (2,1)	0,2
Andere Vasopressoren [N (%)]	4 (4,2)	4 (8,3)	0 (0)	0,12

Tabelle 10: Medikamentöse Kreislaufunterstützung zum zweiten Messzeitpunkt im Gruppenvergleich.
Darstellung der Anzahl der Patienten, die Vasopressoren erhalten haben und der medianen Dosis von Noradrenalin zum zweiten Messzeitpunkt in der Gesamtkohorte und jeweils für die einzelnen AKI-Gruppen. Angabe in Anzahl und Prozent bzw. Median und Interquartilsabstand; Andere Vasopressoren = Vasopressin, Terlipressin, Empressin, N = Anzahl, AKI = akute Nierenschädigung, * = signifikanter Unterschied.

Bezüglich der Volumentherapie der Schockpatienten wurden keine statistisch relevanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen festgestellt.

Der Prozentanteil der Patienten, die kristalloide Infusionslösung zum ersten Messzeitpunkt erhalten hatten, unterschied sich nicht signifikant zwischen Patienten mit akuter Nierenschädigung (92,5%) und Patienten ohne Nierenerkrankung (95,8%; $p = 0,68$). Zu diesem Zeitpunkt hatten keine Patienten kolloidale Lösung als Volumentherapie bekommen.

Auch zum zweiten Messzeitpunkt zeigte der Prozentsatz der Patienten, die kristalloide Infusionslösung erhalten hatten, keinen signifikanten Unterschied zwischen den Patienten mit einer

Nierenfunktionsstörung (92,9%) und den Patienten ohne Nierenerkrankung (89,1%; $p = 0,72$). Zu diesem Zeitpunkt gab es auch keinen statistisch relevanten Unterschied beim Anteil der Patienten, die kolloidale Lösung bekommen hatten, zwischen Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion (4,9%) und Patienten ohne Nierenschädigung (2,2%; $p = 0,6$).

3.1.4 SOFA-Score

Der SOFA-Score, der unmittelbar nach der Aufnahme auf der Intensivstation berechnet wurde, betrug für die Gesamtkohorte im Mittel 9 Punkte ($SD = 3,5$). Die Scorewerte zeigten einen signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen. Die Patienten mit akuter Nierenschädigung ($M = 9,8$, $SD = 3,8$) hatten höhere Werte im Vergleich zu den Patienten ohne Nierenfunktionsstörung ($M = 8,1$, $SD = 2,9$; $p = 0,009$) (Abb. 9).

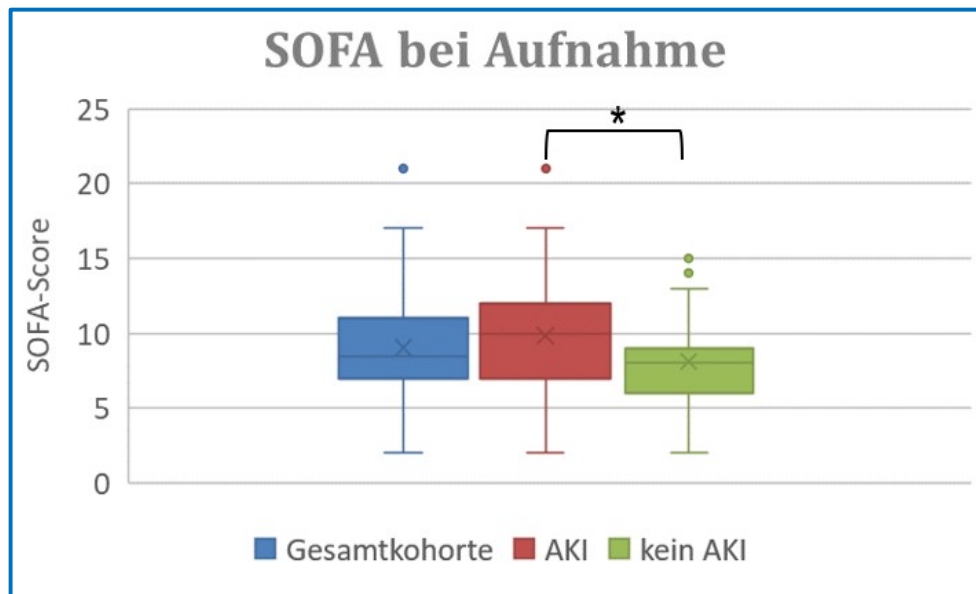


Abb. 9: SOFA-Score bei Aufnahme im Gruppenvergleich. Boxplots zur Veranschaulichung des SOFA-Scores bei Aufnahme auf der Intensivstation in der Gesamtkohorte und jeweils für die einzelnen AKI-Gruppen, Darstellung des Medians, unteres und oberes Quartil, Whisker, Ausreißer und Mittelwert, X = Mittelwert, * = signifikanter Mittelwertunterschied, AKI = akute Nierenschädigung, SOFA = *Sepsis-related organ failure assessment*.

3.1.5 pH-Wert und Base Excess

Hinsichtlich des Säure-Basen-Haushalts wies die Gesamtkohorte einen mittleren pH-Wert von 7,34 ($SD = 0,11$) zum ersten Messzeitpunkt und 7,4 ($SD = 0,09$) zum zweiten Messzeitpunkt auf. Wie in Abbildung 10 dargestellt, wiesen Patienten mit akuter Nierenschädigung zum ersten Messzeitpunkt signifikant niedrigere Werte auf ($M = 7,3$, $SD = 0,11$) als Patienten ohne Nierenfunktionsstörung ($M = 7,38$, $SD = 0,09$; $p < 0,001$). Der pH-Wert, der nach 24 Stunden gemessen wurde, zeigte auch einen statistisch relevanten Unterschied zwischen Patienten mit gestörter Nierenfunktion ($M = 7,38$, $SD = 0,09$) und Patienten ohne Nierenproblematik ($M = 7,42$, $SD = 0,07$; $p = 0,035$) (Abb. 10).

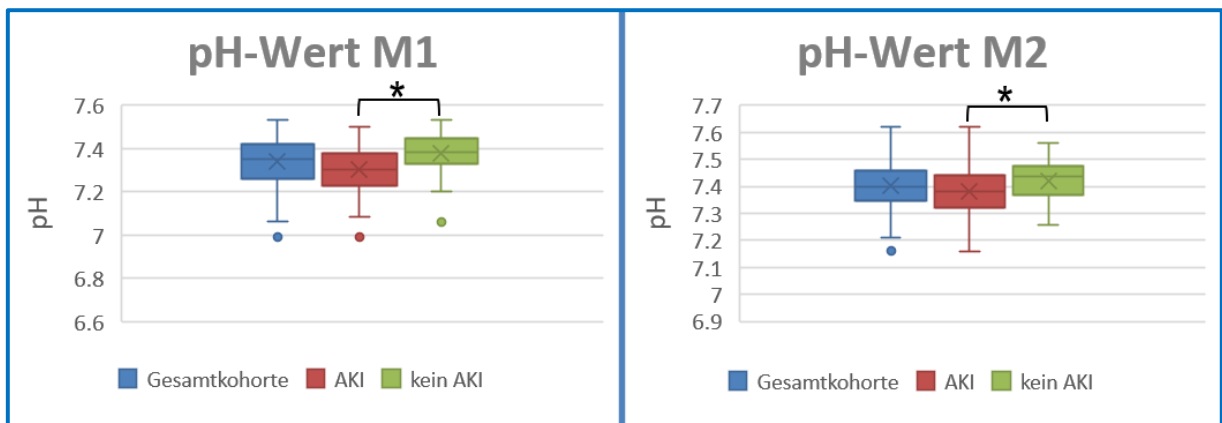


Abb. 10: pH-Wert zum ersten und zweiten Messzeitpunkt im Gruppenvergleich. *Boxplots* zur Veranschaulichung vom pH-Wert zu M1 und M2 in der Gesamtkohorte und jeweils für die einzelnen AKI-Gruppen, Darstellung des Medians, unteres und oberes Quartil, Whisker, Ausreißer und Mittelwert, X = Mittelwert, M1 = Messzeitpunkt 1, M2= Messzeitpunkt 2, * = signifikanter Mittelwertunterschied, AKI = akute Nierenschädigung.

Der Base Excess (BE) hatte einen Median von -2,9 mmol/L (IQR -6,1-(-0,4)) zum ersten Messzeitpunkt und -0,7 mmol/L (-2,9-2) zum zweiten Messzeitpunkt für die Gesamtkohorte. In der Gruppe der Patienten mit akuter Nierenschädigung (Mdn = -4,7 (IQR -8,6-(-1,7))) war der BE-Wert zum ersten Messzeitpunkt signifikant niedriger im Vergleich zur Gruppe der Patienten, die keine Störung der Nierenfunktion hatten (Mdn = -2,1 (IQR -4,2-0,9); $p < 0,001$). Beim Base Excess, der nach 24 Stunden gemessen wurde, gab es auch einen signifikanten Unterschied zwischen den Patienten mit Beeinträchtigung der Nierenfunktion (Mdn = -1,7 (IQR -3,6-1,8)) und den Patienten ohne Nierenerkrankung (Mdn = 0,3 (IQR -1,1-2,1); $p = 0,006$) (Abb. 11).

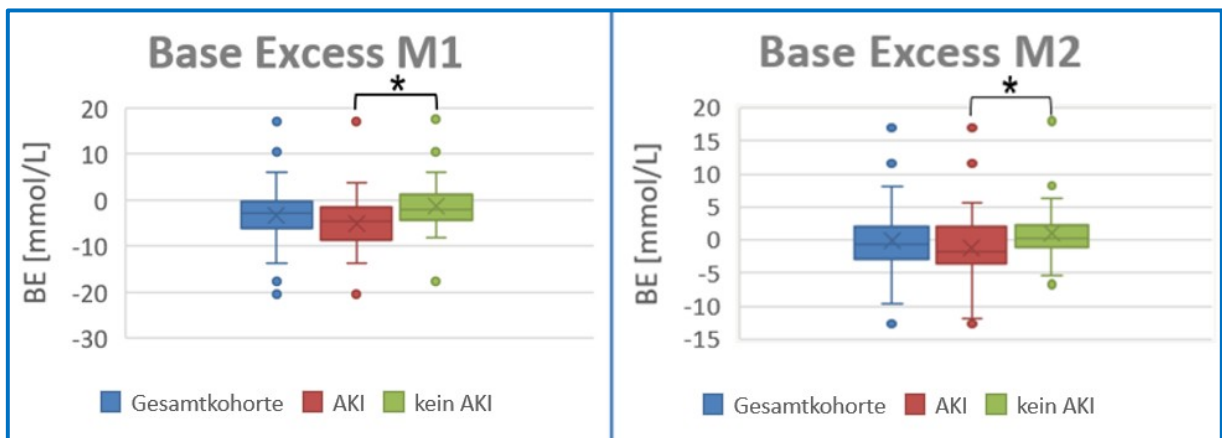


Abb. 11: Base Excess zum ersten und zweiten Messzeitpunkt im Gruppenvergleich. *Boxplots* zur Veranschaulichung vom Base Excess zu M1 und M2 in der Gesamtkohorte und jeweils für die einzelnen AKI-Gruppen, Darstellung des Medians, unteres und oberes Quartil, Whisker, Ausreißer und Mittelwert, X = Mittelwert, M1 = Messzeitpunkt 1, M2= Messzeitpunkt 2, BE= Base Excess, * = signifikanter Medianunterschied, AKI = akute Nierenschädigung.

3.1.6 Mikrozirkulationsparameter

Im Hinblick auf die sublinguale Mikrozirkulation wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen festgestellt. Die wichtigsten sublingualen Mikrozirkulationsparameter in dieser Arbeit waren *Percentage of Perfused Vessels small (sPPV)* und *Perfused De Backer Density small (sPDBD)*. Bei der ersten Messung unterschied sich sPPV nicht signifikant zwischen Patienten mit akuter

Nierenschädigung (Mdn = 85,1 (IQR 74,7-92,4)) und Patienten ohne gestörte Nierenfunktion (Mdn = 84,8 (IQR 81,4-92,4); $p = 0,43$). Die erste Messung zeigte ebenfalls keine statistisch relevanten Unterschiede von sPDBD zwischen den Patienten mit Beeinträchtigung der Nierenfunktion (M = 3,7, SD = 1,98) und den Patienten ohne Nierenproblematik (M = 4,03, SD = 1,7; $p = 0,44$) (Abb. 12).

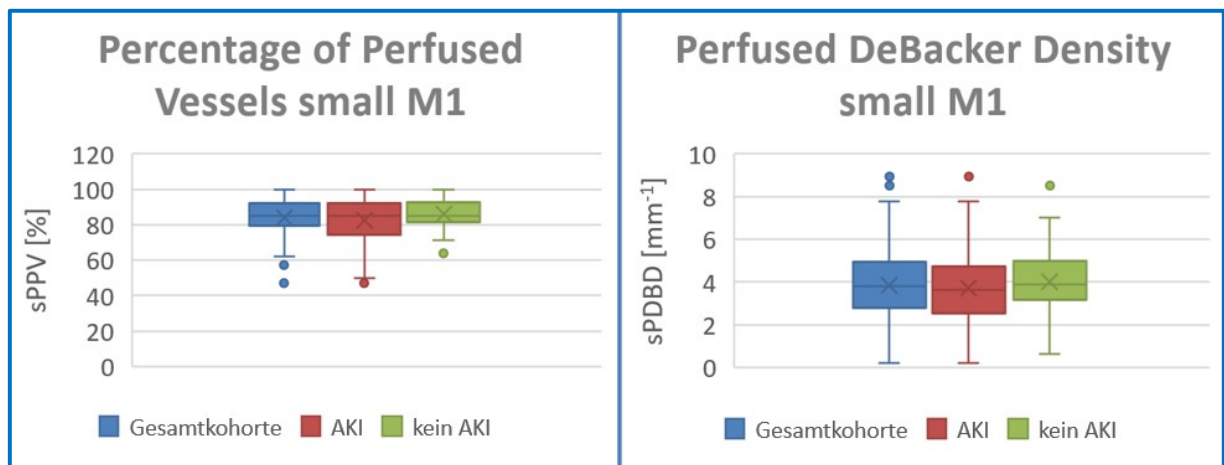


Abb. 12: Percentage of Perfused Vessels small und Perfused DeBacker Density small von der ersten Messung im Gruppenvergleich. Boxplots zur Veranschaulichung von sPPV und sPDBD zu M1 in der Gesamtkohorte und jeweils für die einzelnen AKI-Gruppen, Darstellung des Medians, unteres und oberes Quartil, Whisker, Ausreißer und Mittelwert, X = Mittelwert, M1 = Messzeitpunkt 1, AKI = akute Nierenschädigung.

Bei der zweiten Messung gab es ebenso keine signifikanten Unterschiede von sPPV zwischen Patienten mit gestellter Diagnose einer akuten Nierenschädigung (Mdn = 89,4 (IQR 82,9-94,7)) und Patienten ohne diese Diagnose (Mdn = 85,6 (IQR 80,2-92,4); $p = 0,11$). Die sPDBD-Werte von der zweiten Messung unterschieden sich auch nicht signifikant zwischen den Patienten, die eine Nierenfunktionsstörung hatten (M = 3,9, SD = 1,9) und den Patienten ohne Nierenerkrankung (M = 4,1, SD = 1,7; $p = 0,68$) (Abb. 13).

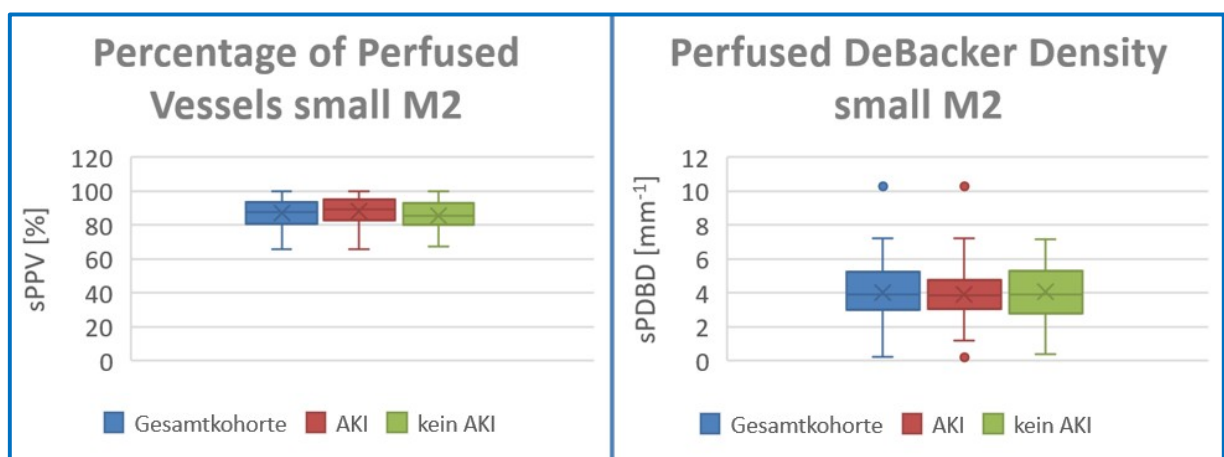


Abb. 13: Percentage of Perfused Vessels small und Perfused DeBacker Density small von der zweiten Messung im Gruppenvergleich. Boxplots zur Veranschaulichung von sPPV und sPDBD zu M2 in der Gesamtkohorte und jeweils für die einzelnen AKI-Gruppen, Darstellung des Medians, unteres und oberes Quartil, Whisker, Ausreißer und Mittelwert, X = Mittelwert, M2 = Messzeitpunkt 2, AKI = akute Nierenschädigung.

In Tabellen 11 und 12 sind die Mittelwerte bzw. Mediane aller sublingualen Mikrozirkulationsparameter von der ersten und der zweiten Messung für die Gesamtkohorte und für die einzelnen Patientengruppen zusammen mit den p-Werten für die Gruppenvergleiche dargestellt. Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass die sublinguale Mikrozirkulation bei Patienten mit und ohne akute Nierenschädigung nicht signifikant unterschiedlich war.

Messung 1:

Parameter	Gesamtkohorte	AKI	Kein AKI	p-Wert
<i>Number of Crossings</i> [mm ⁻¹] (Median (Interquartilsabstand))	47,3 (43,5-55,3)	46,3 (43,1-52,4)	50,5 (44,8-55,9)	0,21
<i>Number of Crossings small</i> [mm ⁻¹] (Mittelwert ± Standardabweichung)	22,2 ± 10,5	21,6 ± 11,3	22,9 ± 9,6	0,56
<i>Perfused Number of Crossings</i> [mm ⁻¹] (Median (Interquartilsabstand))	43,5 (38,8-52,3)	42 (37,9-47,3)	46,5 (39,5-52,4)	0,26
<i>Perfused Number of Crossings small</i> [mm ⁻¹] (Mittelwert ± Standardabweichung)	18,2 ± 8,7	17,6 ± 9,3	19 ± 8,01	0,44
<i>DeBacker Density</i> [mm ⁻¹] (Median (Interquartilsabstand))	10,1 (9,3-11,8)	9,9 (9,2-11,1)	10,7 (9,5-11,9)	0,21
<i>DeBacker Density small</i> [mm ⁻¹] (Mittelwert ± Standardabweichung)	4,7 ± 2,2	4,6 ± 2,4	4,8 ± 2,1	0,62
<i>Perfused DeBacker Density</i> [mm ⁻¹] (Median (Interquartilsabstand))	9,2 (8,2-11,1)	8,9 (8,1-10,1)	9,9 (8,4-11,1)	0,26
<i>Perfused DeBacker Density small</i> [mm ⁻¹] (Mittelwert ± Standardabweichung)	3,9 ± 1,9	3,7 ± 1,98	4,03 ± 1,7	0,44
<i>Percentage of Perfused Vessels</i> [%] (Median (Interquartilsabstand))	91,7 (87,1-95,6)	92 (86,7-94,7)	90,5 (87,6-96,1)	0,97
<i>Percentage of Perfused Vessels small</i> [%] (Median (Interquartilsabstand))	85 (79,7-92,4)	85,1 (74,7-92,4)	84,8 (81,4-92,4)	0,43

Tabelle 11: Sublinguale Mikrozirkulationsparameter von der ersten Messung im Gruppenvergleich. Darstellung der sublingualen Mikrozirkulationswerte zu M1 in der Gesamtkohorte und jeweils für die einzelnen AKI-Gruppen, Angabe als Mittelwert ± Standardabweichung bzw. Median und Interquartilsabstand, M1 = Messzeitpunkt 1, AKI = akute Nierenschädigung.

Messung 2:

Parameter	Gesamtkohorte	AKI	Kein AKI	p-Wert
<i>Number of Crossings</i> [mm ⁻¹] (Median (Interquartilsabstand))	49,8 (42,7-56)	50 (44,5-57,3)	49,3 (42,7-53,6)	0,34
<i>Number of Crossings small</i> [mm ⁻¹] (Median (Interquartilsabstand))	21,5 (16,4-28,5)	20,8 (17-27,3)	22 (15,2-28,6)	0,52
<i>Perfused Number of Crossings</i> [mm ⁻¹] (Median (Interquartilsabstand))	45,4 (36,9-52,6)	47,8 (39-53,5)	41,3 (36,4-50,9)	0,31
<i>Perfused Number of Crossings small</i> [mm ⁻¹] (Mittelwert ± Standardabweichung)	18,9 ± 8,5	18,4 ± 9,1	19,3 ± 7,9	0,68
<i>DeBacker Density</i> [mm ⁻¹] (Median (Interquartilsabstand))	10,6 (9,1-11,9)	10,6 (9,5-12,2)	10,5 (9,1-11,4)	0,34
<i>DeBacker Density small</i> [mm ⁻¹] (Mittelwert ± Standardabweichung)	4,7 ± 2,2	4,6 ± 2,4	4,8 ± 2,04	0,75
<i>Perfused DeBacker Density</i> [mm ⁻¹] (Median (Interquartilsabstand))	9,7 (7,9-11,2)	9,6 (8,3-11,4)	9,7 (7,8-10,8)	0,43
<i>Perfused DeBacker Density small</i> [mm ⁻¹] (Mittelwert ± Standardabweichung)	4,01 ± 1,8	3,9 ± 1,9	4,1 ± 1,7	0,68
<i>Percentage of Perfused Vessels</i> [%] (Median (Interquartilsabstand))	92,7 (87,1-95,6)	92,1 (88,1-95,6)	92,9 (87,1-95,6)	0,996
<i>Percentage of Perfused Vessels small</i> [%] (Median (Interquartilsabstand))	87,8 (80,5-93,7)	89,4 (82,9-94,7)	85,6 (80,2-92,4)	0,11

Tabelle 12: Sublinguale Mikrozirkulationsparameter von der zweiten Messung im Gruppenvergleich. Darstellung der sublingualen Mikrozirkulationswerte zu M2 in der Gesamtkohorte und jeweils für die einzelnen AKI-Gruppen, Angabe als Mittelwert ± Standardabweichung bzw. Median und Interquartilsabstand, M2 = Messzeitpunkt 2, AKI = akute Nierenschädigung.

Um die Mikrozirkulation der Schockpatienten mit akuter Nierenschädigung weiter zu analysieren, wurden beide Patientengruppen auf Unterschiede in den Surrogatparametern für die Mikrozirkulation untersucht.

Der *Mottling-Score* wies einen Median von 1 (IQR 0-2) zum ersten Messzeitpunkt und 0 (IQR 0-1) zum zweiten Messzeitpunkt für die Gesamtkohorte auf. Die Scorewerte, die innerhalb der ersten 4 Stunden auf der Intensivstation bestimmt wurden, unterschieden sich nicht zwischen den Patienten mit akuter renalen Dysfunktion (Mdn = 1 (IQR 0-2)) und den Patienten ohne diese Nierenerkrankung (Mdn = 1 (IQR 0-2); p = 0,95). Nach 24 Stunden zeigte der Score auch keine signifikanten Unterschiede zwischen Patienten mit Niereninsuffizienz (Mdn = 0,5 (IQR 0-2)) und Patienten ohne Nierenfunktionsstörung (Mdn = 0 (IQR 0-1); p = 0,21) (Abb. 14).S

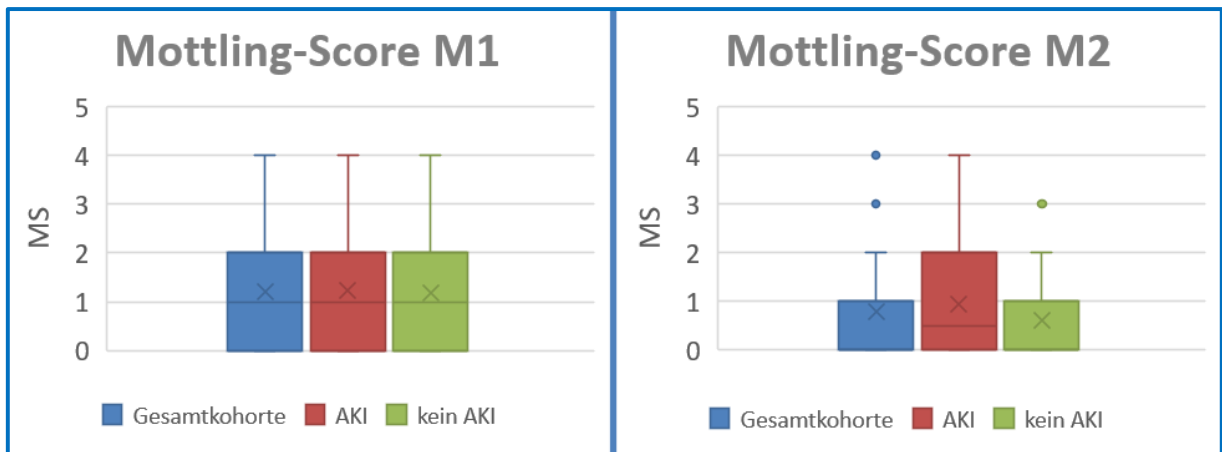


Abb. 14: Mottling-Score zum ersten und zweiten Messzeitpunkt im Gruppenvergleich. *Boxplots* zur Veranschaulichung des Mottling-Scores zu M1 und M2 in der Gesamtkohorte und jeweils für die einzelnen AKI-Gruppen, Darstellung des Medians, unteres und oberes Quartil, Whisker, Ausreißer und Mittelwert, X = Mittelwert, MS = *Mottling-Score*, M1 = Messzeitpunkt 1, M2 = Messzeitpunkt 2, AKI = akute Nierenschädigung.

Die Rekapillarierungszeit hatte einen Median von 3 Sekunden (IQR 2-4) zu beiden Messzeitpunkten für die Gesamtkohorte. Zwischen den Patienten mit akuter Nierenschädigung (Mdn = 3 (IQR 2-4)) und den Patienten ohne Beeinträchtigung der Nierenfunktion (Mdn = 4 (IQR 2-4)) zeigte die Fingernagelprobe zum ersten Messzeitpunkt keine signifikanten Unterschiede ($p = 0,46$). Nach 24 Stunden war der Unterschied zwischen Patienten, die eine Verschlechterung der Nierenfunktion hatten (Mdn = 3 (IQR 2-4)) und Patienten ohne Nierenprobleme (Mdn = 3 (IQR 2-3)) ebenfalls nicht statistisch relevant ($p = 0,3$) (Abb. 15).

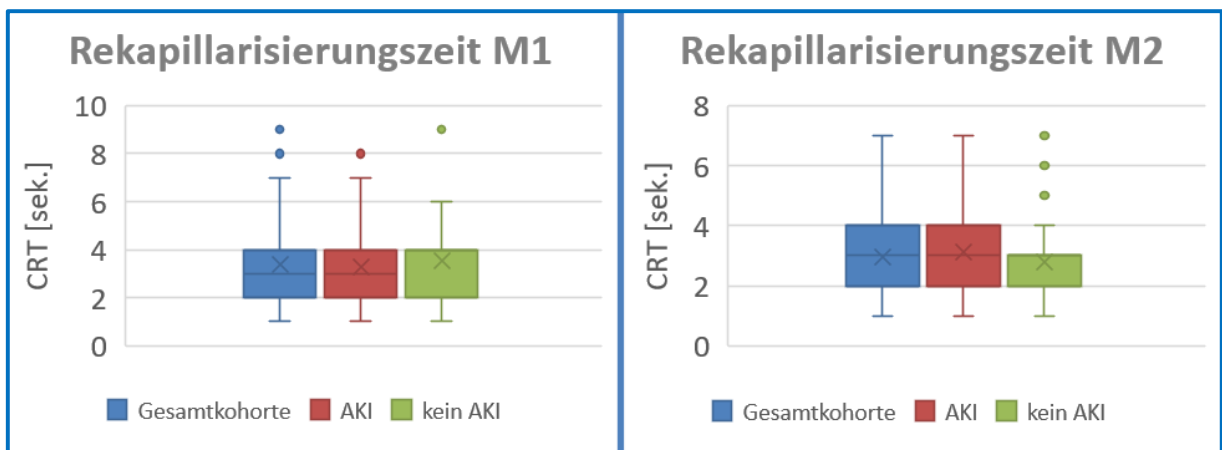


Abb. 15: Rekapillarierungszeit zum ersten und zweiten Messzeitpunkt im Gruppenvergleich. *Boxplots* zur Veranschaulichung der Rekapillarierungszeit zu M1 und M2 in der Gesamtkohorte und jeweils für die einzelnen AKI-Gruppen, Darstellung des Medians, unteres und oberes Quartil, Whisker, Ausreißer und Mittelwert, X = Mittelwert, CRT = Capillary refill time, sek. = Sekunden, M1 = Messzeitpunkt 1, M2 = Messzeitpunkt 2, AKI = akute Nierenschädigung.

Der Median des Laktatwerts als weiterer Surrogatparameter für die Mikrozirkulation betrug 4 mmol/L (IQR 2,5-6,7) bei der Aufnahme der Patienten auf der Intensivstation und 3,1 mmol/L (IQR 1,7-7,5) nach sechs Stunden für die Gesamtkohorte. Patienten mit akuter Nierenschädigung (Mdn = 5,5 (IQR 3,3-8,2)) hatten signifikant höhere Laktatkonzentration bei Aufnahme im Vergleich zu Patienten ohne Nierenerkrankung (Mdn = 3,1 (IQR 2,4-5,4); $p = 0,001$). Sechs Stunden nach der Aufnahme war der Unterschied der Laktatwerte zwischen Patienten mit akuter Niereninsuffizienz (Mdn = 5,95 (IQR 2,8-

9,7)) und Patienten mit erhaltener Nierenfunktion (Mdn = 1,9 (IQR 1,5-4)) auch statistisch signifikant ($p < 0,001$) (Abb. 16).

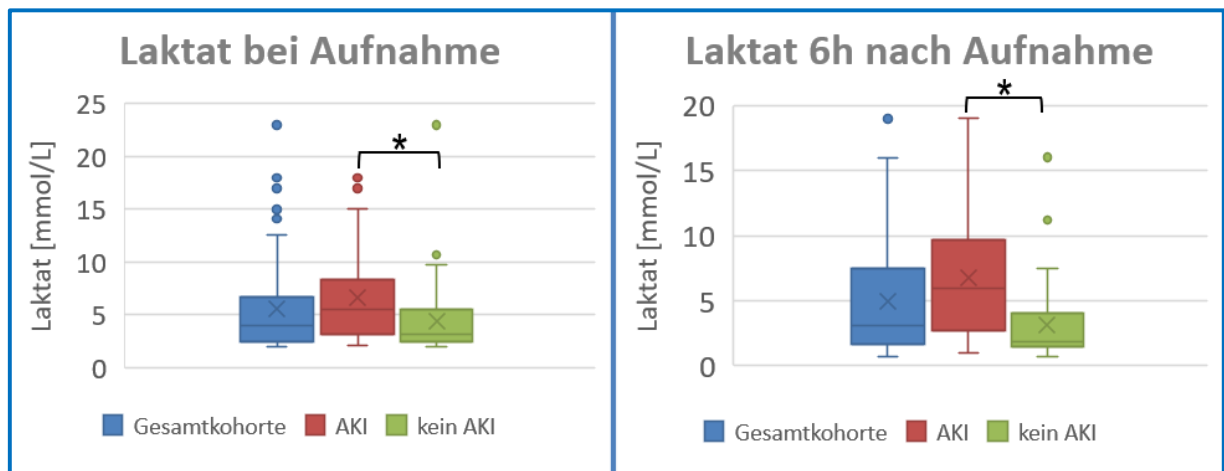


Abb. 16: Laktat bei Aufnahme und 6 Stunden nach Aufnahme im Gruppenvergleich. Boxplots zur Veranschaulichung der Laktatkonzentration bei Aufnahme auf der Intensivstation und 6 Stunden nach der Aufnahme in der Gesamtkohorte und jeweils für die einzelnen AKI-Gruppen, Darstellung des Medians, unteres und oberes Quartil, Whisker, Ausreißer und Mittelwert, X = Mittelwert, h = Stunden, * = signifikanter Medianunterschied, AKI = akute Nierenschädigung.

3.1.7 Verweildauer und Letalität

Hinsichtlich der Verweildauer der Patienten auf der Intensivstation und im Krankenhaus unterschieden sich die Patienten mit und ohne akute Nierenschädigung nicht signifikant voneinander. Tabelle 13 zeigt die mediane Länge des Aufenthalts der Schockpatienten auf der Intensivstation sowie die mediane Krankenhausverweildauer in Tagen zusammen mit den p-Werten für die Gruppenvergleiche. In den Fällen, in denen Patienten von der Intensivstation auf eine andere Station verlegt wurden, war die Gesamtdauer des Krankenhausaufenthalts länger als die Verweildauer auf der Intensivstation.

Parameter	Gesamtkohorte	AKI	Kein AKI	p-Wert
Verweildauer Intensivstation [d] (Median (Interquartilsabstand))	7 (2-14)	5 (1-15,5)	7 (4-12)	0,39
Verweildauer Krankenhaus [d] (Median (Interquartilsabstand))	12 (4-20)	10 (2-21)	12 (8-20)	0,18

Tabelle 13: Verweildauer auf Intensivstation und im Krankenhaus im Gruppenvergleich. Darstellung der Länge des Aufenthalts der Patienten auf der Intensivstation und im Krankenhaus in Tagen für die Gesamtkohorte und die Patientengruppen. Angabe in Median und Interquartilsabstand, d = Tage, AKI = akute Nierenschädigung.

Die Intensivstationsmortalität betrug in der Gesamtkohorte 44,5 % und war bei Patienten mit akuter Nierenschädigung signifikant höher als bei Patienten ohne Nierenfunktionsstörung (RR = 2,16, 95 % CI 1,32–3,54, $p = 0,001$). Die Krankenhaussterblichkeit lag bei 49,1% für die gesamte Stichprobe und signifikant mehr Patienten mit Niereninsuffizienz sind im Vergleich zu Patienten ohne Nierenerkrankung im Krankenhaus verstorben (RR 2,05, 95% CI 1,31-3,21, $p = 0,001$). Die 30-Tage-Mortalität für die Gesamtkohorte war 47,3% und der Anteil der verstorbenen Patienten innerhalb von 30 Tagen nach der Aufnahme auf Intensivstation war in der Gruppe der Patienten mit einer Nierenfunktionsstörung signifikant höher als in der Vergleichsgruppe (RR 2,13, 95% CI 1,33-3,41, $p <$

0,001). Für den Zeitraum von einem Jahr nach der Aufnahme auf der Intensivstation betrug der Prozentsatz der verstorbenen Schockpatienten 67% für die gesamte Stichprobe und bei Patienten mit akuter renalen Dysfunktion war die 12-Monats-Mortalität signifikant höher als bei Patienten, die keine Beeinträchtigung der Nierenfunktion hatten (RR 1,55, 95% CI 1,12-2,15, $p = 0,004$).

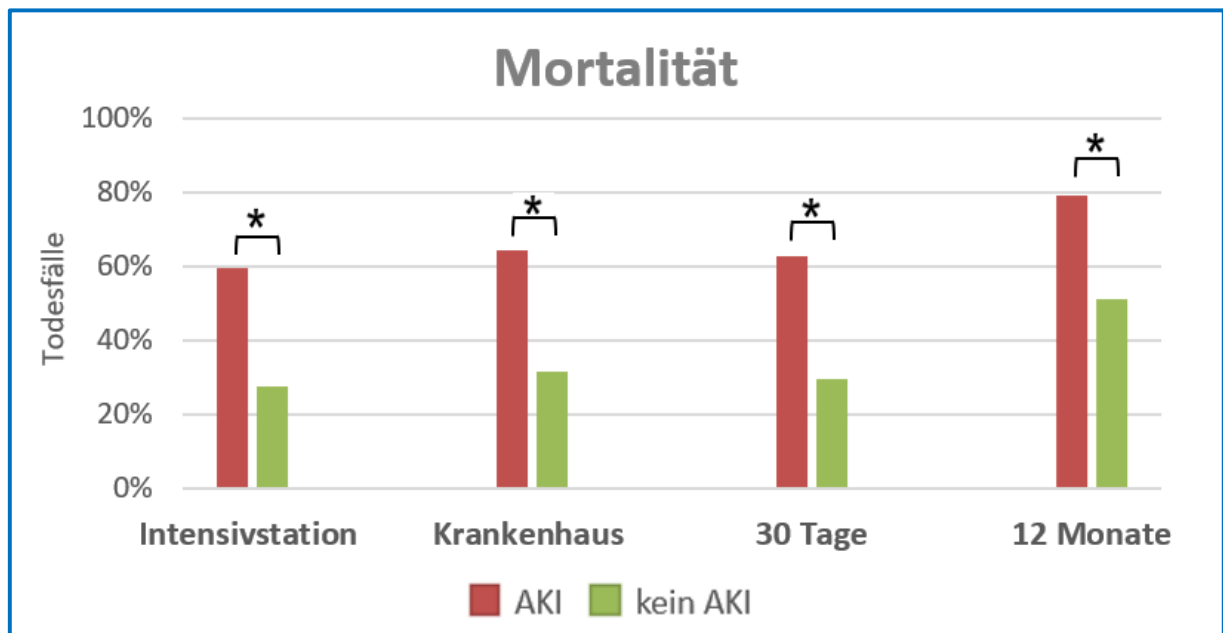


Abb. 17: Mortalität im Gruppenvergleich. Balkendiagramme zur Darstellung der Mortalität auf Intensivstation, im Krankenhaus, der 30-Tage-Mortalität und der 12-Monats-Mortalität in den beiden AKI-Gruppen, Angabe in Prozent, * = statistisch signifikanter Unterschied mit $p < 0,05$, AKI = akute Nierenschädigung.

3.2 Assoziation zwischen Mikrozirkulation und akuter Nierenschädigung

Die Zusammenhänge zwischen den Mikrozirkulationsparametern der Schockpatienten und dem Auftreten einer akuten Nierenschädigung sind in Abbildung 18 dargestellt. Die Prädiktoren waren die sublingualen Mikrozirkulationsparameter *Perfused De Backer Density small* (sPDBD) und *Percentage of Perfused Vessels small* (sPPV) jeweils von der ersten und zweiten Messung und die Laktatwerte bei der Aufnahme auf der Intensivstation und nach sechs Stunden. Das Auftreten einer akuten Nierenschädigung war das Kriterium in allen sechs Regressionen. Sie zeigten, dass ein erhöhter Laktat Spiegel bei Aufnahme (OR 1,19, 95% CI 1,05-1,34, $p = 0,007$; *area under curve* (AUC) 0,68) und sechs Stunden nach Aufnahme auf Intensivstation (OR 1,27, 95% CI 1,11-1,46, $p = 0,001$; *area under curve* (AUC) 0,75) mit der Entwicklung akuter Nierenschädigung assoziiert war. Die sublingualen Mikrozirkulationsparameter wiesen keinen signifikanten Zusammenhang mit dem Auftreten der Nierenerkrankung auf.

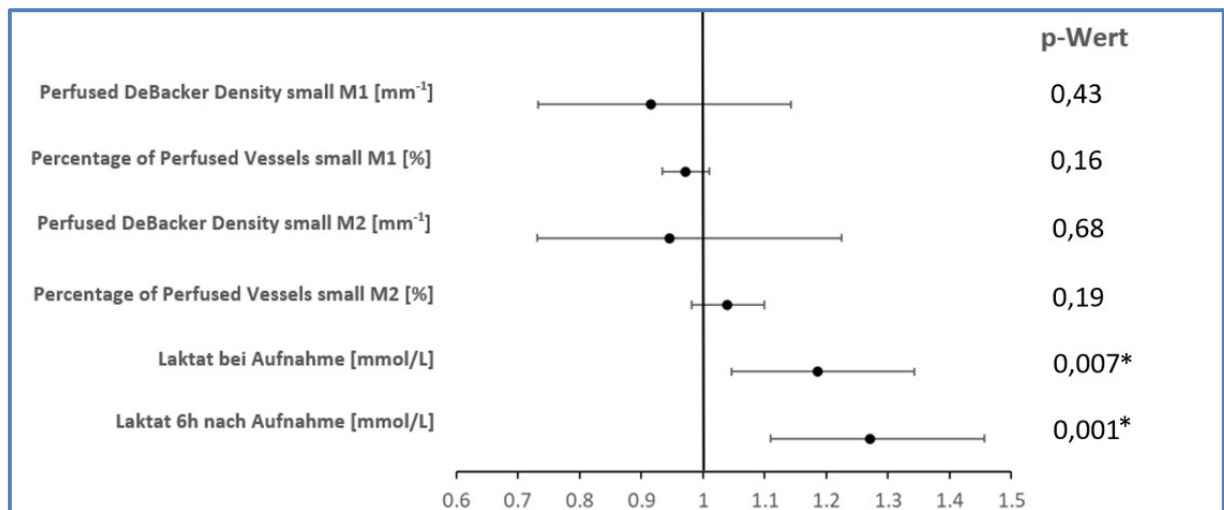


Abb. 18: Assoziation zwischen Mikrozirkulationsparametern und akuter Nierenschädigung. Forest Plot zur Veranschaulichung der Ergebnisse der einfachen binär logistischen Regressionsanalysen. Das Kriterium ist das Auftreten einer akuten Nierenschädigung. Dargestellt werden die Odds Ratios und die Konfidenzintervalle. M1 = Messzeitpunkt 1, M2 = Messzeitpunkt 2, h = Stunden, * = signifikanter Zusammenhang.

Um die Beziehung zwischen Laktatkonzentration und Entwicklung einer akuten Nierenschädigung genauer zu untersuchen und mögliche Störfaktoren zu berücksichtigen, wurden weitere Regressionsmodelle durchgeführt. Sie schlossen neben dem Laktatwert bei Aufnahme bzw. sechs Stunden nach der Aufnahme auf Intensivstation noch Alter, Geschlecht, Body-Mass-Index und chronische Nierenerkrankung Stadium G2 oder G3 als Komorbidität mit ein. Nach der Adjustierung hat sich der Effekt des Laktatwerts bei Aufnahme (OR 1,21, 95% CI 1,07-1,37, $p = 0,003$) und sechs Stunden nach der Aufnahme (OR 1,29, 95% CI 1,11-1,5, $p = 0,001$) nicht stark verändert und die Assoziation mit dem Auftreten akuter Nierenschädigung blieb signifikant in den beiden Regressionsmodellen. Nur im Modell mit Laktat bei Aufnahme als Prädiktor war auch das Alter signifikant mit der Entwicklung einer akuten Nierenschädigung verbunden (OR 1,04, 95% CI 1,001-1,08, $p = 0,043$). Diese Ergebnisse deuteten darauf hin, dass der Laktatwert auch nach Berücksichtigung des Alters und anderer Faktoren einen unabhängigen Beitrag zur Vorhersage des Auftretens der Nierenerkrankung leistete.

3.3 Mortalitätsanalyse

3.3.1 Mikrozirkulation als Prädiktor der Mortalität auf Intensivstation

Die Zusammenhänge zwischen den Mikrozirkulationsparametern und der Mortalität auf Intensivstation wurden in der Gruppe der Patienten untersucht, bei denen die Diagnose einer akuten Nierenschädigung gestellt wurde. So konnte überprüft werden, welche Rolle die Mikrozirkulation für die Überlebensprognose der Schockpatienten mit einer Nierenfunktionsstörung spielte. Während des Aufenthalts auf der Intensivstation sind 35 von den 59 Patienten mit akuter Niereninsuffizienz verstorben. Abbildung 19 zeigt die Ergebnisse der sechs einfachen binär logistischen Regressionsanalysen mit Prädiktoren *Perfused De Backer Density small* (sPDBD) und *Percentage of Perfused Vessels small* (sPPV) von den beiden Messungen sowohl die Laktatwerte, die bei der Aufnahme auf Intensivstation und sechs Stunden danach gemessen wurden. Das Kriterium in allen Regressionen war der Tod auf Intensivstation. Bei den Patienten, die eine akute Nierenschädigung hatten, war eine erhöhte Laktatkonzentration sechs Stunden nach der Aufnahme mit einer erhöhten Mortalität auf Intensivstation (OR 1,37, 95% CI 1,11-1,68, $p = 0,003$; *area under curve* (AUC) 0,8) assoziiert. Alle anderen Mikrozirkulationsparameter waren keine signifikanten Prädiktoren für die Kurzzeitmortalität von Schockpatienten mit akuter Nierenerkrankung.

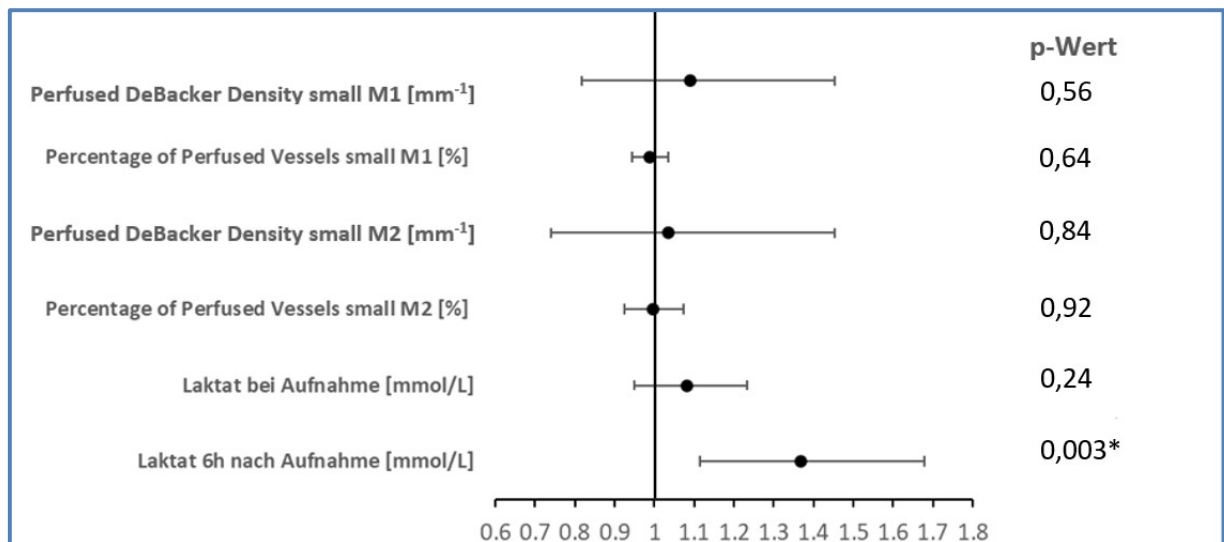


Abb. 19: Assoziation zwischen Mikrozirkulationsparametern und Mortalität auf Intensivstation. *Forest Plot* zur Veranschaulichung der Ergebnisse der einfachen binär logistischen Regressionsanalysen. Das Kriterium ist der Tod auf Intensivstation. Dargestellt werden die Odds Ratios und die Konfidenzintervalle. M1 = Messzeitpunkt 1, M2 = Messzeitpunkt 2, h = Stunden, * = signifikanter Zusammenhang.

Nach der Berücksichtigung möglicher Störfaktoren wie Alter, Geschlecht und Body-Mass-Index zeigte die Laktatkonzentration, die sechs Stunden nach der Aufnahme auf Intensivstation gemessen wurde, einen minimal stärkeren Effekt und der Zusammenhang mit der Mortalität auf Intensivstation bei Patienten mit Niereninsuffizienz war immer noch statistisch signifikant (OR 1,58, 95% CI 1,12-2,21, $p = 0,008$). Darüber hinaus wurde festgestellt, dass das Alter als *Confounder* signifikant mit dem Tod der Intensivpatienten mit akuter Nierenschädigung assoziiert war (OR 1,16, 95% CI 1,04-1,31, $p = 0,009$). Die Ergebnisse zeigten, dass die sechs Stunden nach Aufnahme gemessene Laktatkonzentration auch nach der Adjustierung für Alter und andere Faktoren ein signifikanter Prädiktor für die Kurzzeitmortalität von Schockpatienten mit einer akuten Nierenschädigung war. Das Alter stellte ein möglicher Störfaktor dar, der die Beziehung zwischen dem Laktatspiegel sechs Stunden nach der Aufnahme und dem Tod auf Intensivstation beeinflusste.

3.3.2 Mikrozirkulation als Prädiktor der 30-Tage- und 12-Monats-Mortalität

Die Zusammenhänge zwischen den Mikrozirkulationsparametern und der Sterblichkeit der Schockpatienten mit akuter Nierenschädigung innerhalb von 30 Tagen und 1 Jahr nach der Aufnahme auf der Intensivstation wurden untersucht und sind in den Abbildungen 20 und 21 dargestellt. Um die Bedeutung der Mikrozirkulation für die Überlebensprognose der Intensivpatienten mit Nierenfunktionsstörung zu überprüfen, wurden die Regressionsmodelle nur für die Gruppe der Patienten mit einer Niereninsuffizienz durchgeführt. Im Laufe des 30-tägigen Follow-ups waren 37 von den 59 Patienten mit Nierenerkrankung verstorben, während 22 Patienten 30 Tage nach der Aufnahme noch am Leben waren. Die Anzahl der verstorbenen Patienten mit Nierenschädigung innerhalb eines Jahres nach der Aufnahme betrug 42. In Bezug auf die 12-Monats-Mortalität fanden 17 Zensurierungen statt, wobei 11 Patienten lebendig waren und sechs Patienten als *lost-to-follow-up* galten. Als Prädiktoren in den Cox-Regressionsanalysen fungierten die sublingualen Mikrozirkulationsparameter *Perfused De Backer Density small* (sPDBD) und *Percentage of Perfused Vessels small* (sPPV) von den beiden Messungen sowohl die Laktatwerte, die bei der Aufnahme auf Intensivstation und nach sechs Stunden bestimmt wurden. Die abhängigen Variablen in den Cox-Regressionsanalysen waren die 30-Tage- und die 12-Monats-Mortalität. Bezüglich der 1-Monats-Mortalität war eine erhöhte Laktatkonzentration sechs Stunden nach der Aufnahme auf Intensivstation mit einer kürzeren Überlebenszeit bei Patienten mit

akuter Nierenschädigung assoziiert (HR 1,14, 95% CI 1,06-1,23, $p < 0,001$). Im Hinblick auf die 1-Jahres-Mortalität hatten die Patienten mit Nierenfunktionsstörung und einem Laktatanstieg sechs Stunden nach Aufnahme ein höheres Risiko zu versterben (HR 1,13, 95% CI 1,06-1,22, $p = 0,001$). Alle anderen Prädiktoren waren nicht signifikant mit der 30-Tage- und der 12-Monats-Sterblichkeit der Schockpatienten mit einer Niereninsuffizienz verbunden (Abb. 20 und 21).

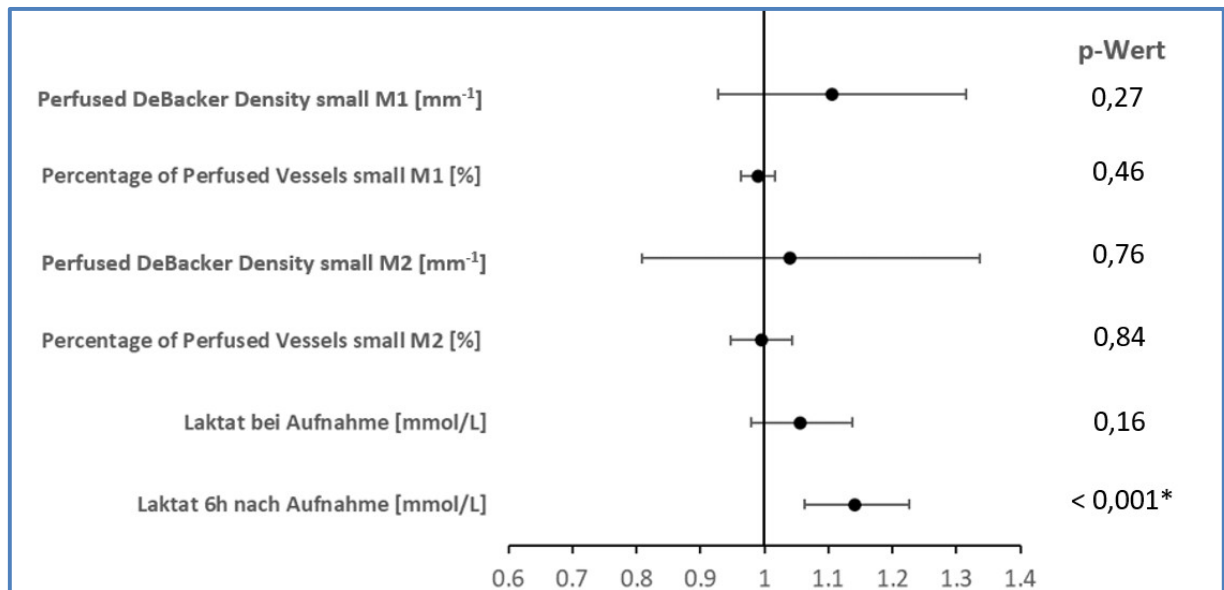


Abb. 20: Assoziation zwischen Mikrozirkulationsparametern und 30-Tage-Mortalität. Forest Plot zur Veranschaulichung der Ergebnisse der Cox-Regressionsanalysen. Das Kriterium ist der Tod innerhalb von 30 Tagen nach der Aufnahme auf der Intensivstation. Dargestellt werden die Hazard Ratios und die Konfidenzintervalle. M1 = Messzeitpunkt 1, M2 = Messzeitpunkt 2, h = Stunden, * = signifikanter Zusammenhang.

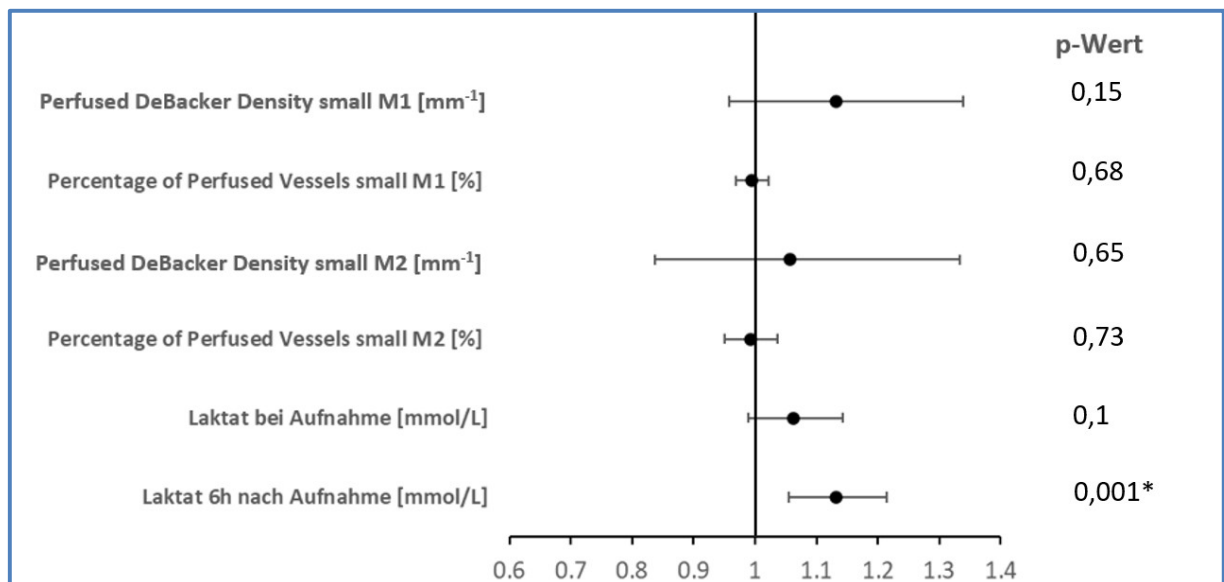


Abb. 21: Assoziation zwischen Mikrozirkulationsparametern und 12-Monats-Mortalität. Forest Plot zur Veranschaulichung der Ergebnisse der Cox-Regressionsanalysen. Das Kriterium ist der Tod innerhalb von einem Jahr nach der Aufnahme auf der Intensivstation. Dargestellt werden die Hazard Ratios und die Konfidenzintervalle. M1 = Messzeitpunkt 1, M2 = Messzeitpunkt 2, h = Stunden, * = signifikanter Zusammenhang.

Um die Beziehung zwischen dem Laktatspiegel, der sechs Stunden nach der Aufnahme auf der Intensivstation gemessen wurde, und der 30-Tage- bzw. 12-Monats-Mortalität in der Gruppe der Patienten mit akuter Nierenschädigung genauer zu untersuchen, wurden weitere Regressionsanalysen mit dem Ziel Adjustierung für Alter, Geschlecht und BMI durchgeführt. Nach der Berücksichtigung möglicher *Confounder* zeigte der sechs Stunden nach Aufnahme gemessene Laktatwert einen nahezu unveränderten Effekt auf die 30-Tage-Mortalität und der Zusammenhang blieb statistisch signifikant (HR 1,13, 95% CI 1,05-1,22, $p = 0,002$). In diesem Regressionsmodell war auch das Alter signifikant mit der 1-Monats-Sterblichkeit von Patienten mit einer Nierenfunktionsstörung assoziiert (HR 1,08, 95% CI 1,03-1,14, $p = 0,001$). Der Effekt auf die 12-Monats-Mortalität vom Serumlaktat, der sechs Stunden nach Aufnahme bestimmt wurde, war ebenso nach der Adjustierung gleich und die Assoziation war immer noch signifikant (HR 1,13, 95% CI 1,05-1,22, $p = 0,002$). Darüber hinaus zeigte sich das Alter als einen signifikanten Prädiktor für das 1-Jahres-Überleben bei Schockpatienten mit akuter Nierenschädigung (HR 1,07, 95% CI 1,03-1,12, $p = 0,001$). Die Ergebnisse dieser adjustierten Regressionsmodelle deuteten darauf hin, dass die sechs Stunden nach Aufnahme gemessene Laktatkonzentration auch nach der Berücksichtigung des Alters und anderer Faktoren ein unabhängiger signifikanter Prädiktor der 30-Tage- und 12-Monats-Mortalität bei Schockpatienten mit einer Niereninsuffizienz war.

4. Diskussion

4.1 Einordnung der Basisdaten

4.1.1 Akute Nierenschädigung bei Intensivpatienten

Die akute Nierenschädigung ist eine häufige Komplikation des Kreislaufschocks bei Intensivpatienten. Diese Nierenerkrankung ist mit zahlreichen klinischen Folgen, darunter einer erhöhten Morbidität und Mortalität, verbunden (Koreny, Karth et al. 2002, Marenzi, Assanelli et al. 2010). Der Anteil der Schockpatienten auf der Intensivstation mit einer akuten Nierenschädigung betrug in dieser Arbeit 53,6 % und entspricht damit den in anderen Studien beschriebenen Werten (Marenzi, Assanelli et al. 2010, Joannidis, Druml et al. 2017). In der multizentrischen internationalen Querschnittsstudie AKI-EPI mit über 1800 kritisch kranken Intensivpatienten trat diese Erkrankung bei 57,3 % der Patienten auf (Hoste, Bagshaw et al. 2015).

In dieser Arbeit wurde die akute Nierenschädigung gemäß der KDIGO-Klassifikation definiert (KDIGO 2012). Sie ist die aktuellste und klinisch am weitesten verbreitete Klassifikation, deren Diagnosekriterien in zahlreichen Studien angewendet wurden (Hoste, Bagshaw et al. 2015, Zhao, Xu et al. 2020, Lin, Wang et al. 2022, Helms, Merdji et al. 2023).

4.1.2 Demografische Daten, Schockformen und Komorbiditäten

In einer Vielzahl klinischer Studien konnte gezeigt werden, dass ältere Patienten ein erhöhtes Risiko für eine akute Nierenschädigung haben und nach der Erkrankung eine schlechtere Prognose aufweisen (Feest, Round et al. 1993, Ishani, Xue et al. 2009, Fabbian, Savriè et al. 2019). Multimorbidität, Polypharmazie, altersbedingte hämodynamische Veränderungen und der natürliche Alterungsprozess der Niere sind einige der möglichen Risikofaktoren für die erhöhte Anfälligkeit älterer Patienten für eine akute Nierenschädigung (Chang-Panesso 2021). Entgegen der Erwartung bestand in dieser Arbeit kein signifikanter Unterschied im Alter der Patienten mit und ohne akute Nierenfunktionsstörung.

Die Männer waren mit einem Anteil von 68,2 % in der Patientenkohorte überrepräsentiert. Die Ursache für diese Verteilung kann die relativ kleine Studienpopulation von 110 Patienten sein. Andererseits war der Anteil männlicher Patienten auch in anderen Studien mit einem ähnlichen Patientenkollektiv höher (Vincent, Sakr et al. 2006, Hoste, Bagshaw et al. 2015). In Bezug auf die Geschlechterverteilung zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit und ohne akute Nierenschädigung. Diese Ergebnisse wurden auch in anderen Studien beobachtet (Hoste, Bagshaw et al. 2015, Güzel, Yeşiltaş et al. 2019, Wang, Wang et al. 2022).

Die Verbindung zwischen dem Body-Mass-Index und der Entwicklung einer akuten Nierenschädigung konnte in der Literatur nachgewiesen werden. Unter- und übergewichtige Patienten weisen im Vergleich zu normalgewichtigen Patienten ein erhöhtes Risiko auf, eine akute Nierenschädigung zu entwickeln (Soto, Frank et al. 2012, Lan, Xu et al. 2023, Ahn, Yoon et al. 2024). In dieser Arbeit wurde kein signifikanter Unterschied im Body-Mass-Index zwischen den Patienten mit und ohne akute Nierenschädigung festgestellt.

In dieser Arbeit war der kardiogene Schock mit 52,7 % nach Reanimation und 13,6 % nach Myokardinfarkt oder Herzinsuffizienz die häufigste Schockform bei den Intensivpatienten. Dagegen wurde der septische Schock mit einem Anteil von 20 % deutlich seltener beobachtet. Diese Werte stimmen nicht mit denen anderer Schockstudien überein, in denen der septische Schock mit über 60 % den größten Anteil der Schockpatienten betrifft und der kardiogene Schock seltener vorkommt (De Backer, Biston et al. 2010, Vincent and De Backer 2013). In Bezug auf die Verteilung der Schockarten

zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit und ohne akute Nierenschädigung. Auch in der Gruppe der Patienten mit Nierenfunktionsstörung war der kardiogene Schock die häufigste Schockform, was im Widerspruch zu den Ergebnissen anderer Studien steht. In einer multinationalen, multizentrischen Studie von Uchino et al. aus dem Jahr 2005 war die akute Nierenschädigung in fast 50 % der Fälle mit einem septischen Schock assoziiert, während nur 27 % der Fälle auf einen kardiogenen Schock zurückzuführen waren (Uchino, Kellum et al. 2005). Der Unterschied in der Verteilung sowie die Überrepräsentation des kardiogenen Schocks in dieser Patientenkohorte könnten auf die Größe der Studienpopulation und den Rekrutierungsprozess zurückzuführen sein. In dieser Arbeit wurden die Schockpatienten auf kardiologisch geleiteten internistischen Intensivstationen eines Krankenhauses der Maximalversorgung rekrutiert, was den hohen Anteil an Patienten mit kardiogenem Schock erklären kann.

Arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus und eine positive Raucheranamnese gehörten zu den am häufigsten erfassten Komorbiditäten. Diese Verteilung deckt sich mit Angaben in anderen Studien mit einem vergleichbaren Patientenkollektiv, in denen Patienten mit akuter Nierenschädigung häufiger Vorerkrankungen aufwiesen (Hoste, Bagshaw et al. 2015, Wang, Wang et al. 2022). In der vorliegenden Arbeit ergab sich jedoch kein signifikanter Unterschied in der Prävalenz von Vorerkrankungen zwischen Patienten mit und ohne akute Nierenschädigung.

4.1.3 SOFA-Score

Der SOFA-Score dient zur Beurteilung des Schweregrads einer Organdysfunktion und kann zur Einschätzung des klinischen Zustands kritisch kranker Intensivpatienten herangezogen werden (Lambden, Laterre et al. 2019, Brunkhorst, Weigand et al. 2020). In dieser Arbeit zeigten Patienten mit akuter Nierenschädigung signifikant höhere SOFA-Score-Werte bei Aufnahme auf der Intensivstation als Patienten ohne Nierenerkrankung. Da die Nierenfunktion als Parameter in die Bewertung des SOFA-Scores einfließt, ist der Unterschied zwischen den Gruppen nicht überraschend. Diese Assoziation zwischen SOFA-Score und akuter Nierenschädigung wurde ebenfalls in anderen Studien beschrieben (Piccinni, Cruz et al. 2011, Suarez-de-la-Rica, Anillo et al. 2017).

4.1.4 Säure-Basen-Haushalt

Die akute Nierenschädigung kann zu einer metabolischen Azidose führen, da die Niere aufgrund ihrer Funktionsstörung nicht mehr in der Lage ist, ausreichend Säureäquivalente auszuschcheiden und Bicarbonat zu produzieren (Hewitt, Uniacke et al. 2012). Die metabolische Azidose trägt andererseits zur Schädigung der Tubuluszellen bei und gilt als bedeutender Risikofaktor für die Entwicklung einer akuten Nierenschädigung sowie für eine erhöhte Mortalität (Bugarski, Ghazi et al. 2021, Zhu, Whitlock et al. 2022). Diese Erkenntnisse aus der Literatur stimmen mit den Ergebnissen dieser Arbeit überein. Patienten mit akuter Nierenschädigung wiesen signifikant niedrigere pH- und Base Excess-Werte zum Zeitpunkt M1 und M2 auf als Patienten mit erhaltener Nierenfunktion. Diese metabolische Azidose kann auch durch die höheren Laktatwerte in der Gruppe der Patienten mit akuter Nierenschädigung erklärt werden.

4.1.5 Makrozirkulation

Bei Schockpatienten auf der Intensivstation zielen die therapeutischen Maßnahmen darauf ab, die systemische Hämodynamik zu stabilisieren - meist durch die Verabreichung von Vasopressoren und Volumentherapie (Dilken, Ergin et al. 2020). In der klinischen Praxis dienen häufig makrozirkulatorische Messgrößen als Zielparameter der Therapie. So empfehlen beispielsweise die Leitlinien der „Surviving Sepsis Campaign“ einen mittleren arteriellen Blutdruck von 65 mmHg als therapeutisches Ziel (Levy, Evans et al. 2018). Diese Strategie beruht auf der Annahme, dass eine ausreichende makrozirkulatorische Perfusion mit einer Verbesserung der Mikrozirkulation und einer adäquaten Endorgandurchblutung einhergeht. Bei kritisch kranken Patienten kann es jedoch zum Verlust der hämodynamischen Kohärenz kommen (Ince 2017). Zahlreiche Studien zeigen, dass eine Erhöhung des arteriellen Blutdrucks nur begrenzt mit einer verbesserten Mikrozirkulation und Organperfusion korreliert (Jhanji, Stirling et al. 2009, Arnold, Dellinger et al. 2012, Tachon, Harrois et al. 2014, Bakker and Ince 2020). In der Arbeit von Dubin et al. konnte nach einer Erhöhung des mittleren arteriellen Drucks mittels Noradrenalin keine Verbesserung der mikrozirkulatorischen Störungen bei den Patienten im septischen Schock erzielt werden (Dubin, Pozo et al. 2009). Daher stellt sich die Frage, ob die Mikrozirkulation ein besserer Zielparameter zur Sicherstellung der Gewebeversorgung mit Sauerstoff und der Verhinderung von Organversagen wäre.

In dieser Arbeit unterschieden sich Herzfrequenz und mittlerer arterieller Blutdruck zum Zeitpunkt M1 und M2 nicht signifikant zwischen den Patienten mit und ohne akute Nierenschädigung. Zum ersten Messzeitpunkt wurden auch keine statistisch signifikanten Unterschiede in der Katecholamin- und Volumentherapie zwischen den beiden Gruppen festgestellt. Zum zweiten Messzeitpunkt erhielten signifikant mehr Patienten mit akuter Nierenschädigung eine Therapie mit Noradrenalin. Die höhere Anzahl an Patienten mit akuter Nierenfunktionsstörung, die nach 24 Stunden weiterhin Noradrenalin zur Blutdruckstabilisierung benötigten, bei vergleichbaren makrozirkulatorischen Parametern in beiden Gruppen, könnte auf eine stärkere Beeinträchtigung der Makrozirkulation bei diesen Patienten hindeuten. Renale Hypoperfusion kann bei Schockpatienten zu einer verminderten glomerulären Filtrationsrate sowie zu akuter Tubulusnekrose führen und somit zur Entwicklung einer akuten Nierenschädigung beitragen, stellt jedoch nicht den alleinigen relevanten Pathomechanismus dar (Busse and Ostermann 2019). Eine Verschlechterung der Nierenfunktion kann auch ohne klinische Anzeichen hämodynamischer Instabilität und bei einem unveränderten oder erhöhten renalen Blutfluss auftreten (Murugan, Karajala-Subramanyam et al. 2010, Manrique-Caballero, Del Rio-Pertuz et al. 2021). Zudem ist diese Nierenfunktionsstörung oft auch nach einer Normalisierung der systemischen Hämodynamik nur teilweise reversibel (Gattinoni, Brazzi et al. 1995). In der Studie von Legrand et al. wurde eine schwache Assoziation zwischen systemischen hämodynamischen Parametern wie dem mittleren arteriellen Druck und der Entwicklung einer akuten Nierenschädigung bei Schockpatienten beobachtet. Der zentrale venöse Druck (ZVD) war der hämodynamische Parameter, der am stärksten mit der Entwicklung einer Nierenfunktionsstörung in Verbindung stand. Dies deutet auf die Rolle der venösen Stauung in der Physiopathologie der akuten Nierenschädigung bei Patienten im Schock hin (Legrand, Dupuis et al. 2013). In der Tierstudie von Lima et al. konnte eine Beeinträchtigung der intrarenalen Mikrozirkulation trotz Normalisierung des mittleren arteriellen Drucks und der renalen Blutflussrate (RBF) im Schockzustand nachgewiesen werden (Lima, van Rooij et al. 2018). Die Erkenntnisse aus der Literatur verdeutlichen, dass neben der Hypoperfusion auch Mikrozirkulationsstörungen, venöse Stauung, Entzündungsprozesse, metabolische Reprogrammierung und weitere Mechanismen maßgeblich zur Pathophysiologie der akuten Nierenschädigung bei Patienten im Schock beitragen (Peerapornratana, Manrique-Caballero et al. 2019).

4.2 Mikrozirkulationsparameter

4.2.1 Sublinguale Mikrozirkulationsmessung

Der Kreislaufchock ist nicht ausschließlich durch makrozirkulatorische Veränderungen gekennzeichnet, sondern geht auch mit einer mikrozirkulatorischen Dysfunktion einher, die eine zentrale Rolle bei der Organperfusion spielt (Ince 2005). Daher wurde die sublinguale Mikrozirkulation kritisch kranker Patienten in zahlreichen klinischen Studien direkt mittels SDF basierter Intravitalmikroskopie untersucht (Vellinga, Boerma et al. 2017, Scorcella, Damiani et al. 2018, Chalkias, Laou et al. 2022). Im Rahmen der Untersuchung dieser Arbeit wurden zehn Mikrozirkulationsparameter erfasst. Insbesondere zwei Parameter standen im Fokus: *Percentage of Perfused Vessels small (sPPV)* und *Perfused De Backer Density small (sPDBD)*. Diese beziehen sich auf kleine Gefäße mit einem Durchmesser von $\leq 20 \mu\text{m}$, insbesondere Kapillaren, die maßgeblich zur Mikrozirkulation beitragen (den Uil, Klijn et al. 2008). Eine intakte mikrozirkulatorische Perfusion ist grundlegend für die adäquate Sauerstoffversorgung des Gewebes und somit essenziell für die Aufrechterhaltung der Organfunktion (Ince 2005). In Studien konnte ebenfalls gezeigt werden, dass eine eingeschränkte Mikrozirkulation in kleineren Gefäßen ein guter Prädiktor für die Mortalität von Schockpatienten ist, während Veränderungen in größeren Gefäßen weniger relevant für das Outcome erscheinen (Sakr, Dubois et al. 2004). Zudem gelten PPV und sPPV als leicht interpretierbar und gut reproduzierbarer Marker mit definierten Referenzwerten und ermöglichen eine zuverlässige Beurteilung der Mikrozirkulationsfunktion (Ince, Boerma et al. 2018).

In der Literatur liegen die sPPV-Werte gesunder Probanden meist zwischen 90% und 100%, während für sPDBD keine einheitlichen Referenzwerte definiert sind, jedoch häufig Werte über 3 pro mm berichtet werden (De Backer, Creteur et al. 2002, De Backer, Creteur et al. 2004, Spanos, Jhanji et al. 2010, Kanoore Edul, Enrico et al. 2012). Im Vergleich zu den Werten der gesunden Kontrollpersonen war sPPV bei den kritisch kranken Patienten dieser Arbeit reduziert. Die sPDBD-Werte hingegen zeigten keine Hinweise auf eine eingeschränkte Mikrozirkulation bei den Patienten im Kreislaufchock. In der Studie von De Backer et al. wurde die sublinguale Mikrozirkulation bei 50 kritisch kranken Patienten mit Sepsis sowie bei einer gesunden Kontrollgruppe untersucht. Bei den septischen Patienten wurden deutlich reduzierte sPPV-Werte von 48% sowie sPDBD-Werte von 1,1 pro mm beobachtet (De Backer, Creteur et al. 2002). In einer weiteren Studie mit 31 Patienten im kardiogenen Schock und 15 gesunden Kontrollpersonen berichteten De Backer et al. über sPPV-Werte von 49% und sPDBD-Werte von 1,2 pro mm bei den Schockpatienten (De Backer, Creteur et al. 2004). In dieser Arbeit betrug der Medianwert von sPPV bei Aufnahme 85 %, während der durchschnittliche sPDBD-Wert zum Messzeitpunkt M1 bei 3,87 pro mm lag. Damit waren die gemessenen Werte höher als die, die in vergleichbaren Studien bei kritisch kranken Patienten berichtet wurden. Diese Ergebnisse können durch unterschiedliche Studiendesigns sowie durch den Einsatz anderer videomikroskopischer Bildgebungstechnologien und Analyseverfahren erklärt werden.

Alle zehn sublingualen Mikrozirkulationsparameter zu den Zeitpunkten M1 und M2 unterschieden sich nicht statistisch relevant zwischen den Patienten mit und ohne akute Nierenschädigung. Zudem hatten sPPV und sPDBD zu beiden Messzeitpunkten keine statistisch signifikante Vorhersagekraft für das Auftreten einer akuten Nierenfunktionsstörung bei den Patienten auf der Intensivstation. Die Ergebnisse korrespondieren mit den bisherigen Erkenntnissen aus der Literatur. Watchorn et al. konnten keine signifikanten Unterschiede der sublingualen Mikrozirkulationsparameter in Abhängigkeit vom Schweregrad der Nierenfunktionsstörung zeigen. Darüber hinaus wurde in der Studie festgestellt, dass die renale kortikale Hypoperfusion bei Schockpatienten mit akuter Nierenschädigung unabhängig von der makrovaskulären Nierendurchblutung und der sublingualen Mikrozirkulation auftrat. Diese

Ergebnisse deuten darauf hin, dass die beobachtete kortikale Minderdurchblutung auf nierenspezifische Faktoren zurückzuführen sein könnte (Watchorn, Huang et al. 2022). Eine mögliche Erklärung für die gestörte renale Mikrozirkulation könnte die Shuntbildung innerhalb der renalen Gefäßarchitektur sein. Shunting ermöglicht die Aufrechterhaltung der Sauerstoffversorgung des Nierengewebes trotz schwankender renaler Blutflussraten, kann jedoch gleichzeitig die kortikale Mikrozirkulation sowie die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) reduzieren (Leong, Anderson et al. 2007, Watchorn, Huang et al. 2022). Unter pathologischen Bedingungen wie bei einem Schock kann eine verstärkte Shuntbildung zu medullärer und tubulärer Hypoxie führen, während eine verminderte Shuntbildung die Entstehung reaktiver Sauerstoffspezies (ROS) begünstigt und ebenfalls zur Nierenschädigung beitragen kann (Post, Kellum et al. 2017). Die venöse Stauung in der Niere stellt einen weiteren Mechanismus dar, der die kortikale Perfusion beeinträchtigen kann. Ein erhöhter venöser Rückflussdruck, der durch eine Flüssigkeitsüberladung im Rahmen der Volumentherapie bei Schockpatienten oder eine rechtsventrikuläre Dysfunktion verursacht werden kann, steigert das Risiko für eine akute Nierenschädigung (Chen, Cavender et al. 2016). Auch die medikamentöse Kreislaufunterstützung mit Noradrenalin kann durch Venokonstriktion den zentralen venösen Druck (ZVD) erhöhen und dadurch die Nierenperfusion verschlechtern (Persichini, Silva et al. 2012). Die spezifischen pathophysiologischen Mechanismen, die zu einer gestörten renalen Mikrozirkulation und einer akuten Nierenschädigung bei Schockpatienten führen, müssen noch genauer untersucht werden.

4.2.2 Serumlaktat

In der Intensivmedizin gilt das Serumlaktat als etablierter Marker zur Beurteilung des Krankheitsverlaufs und der Prognose kritisch kranker Patienten (Masyuk, Wernly et al. 2019, Bruno, Wernly et al. 2021). Ein wesentlicher Vorteil dieses Parameters besteht darin, dass die Messung der Laktatkonzentration mittels Blutgasanalyse weit verbreitet und schnell verfügbar ist (Wernly, Bakker et al. 2020). Gemäß der Sepsis-3-Leitlinie ist ein erhöhter Laktatspiegel ein zentrales Kriterium zur Diagnosestellung eines septischen Schocks (Shankar-Hari, Phillips et al. 2016, Singer, Deutschman et al. 2016). Die Bestimmung der Laktatkonzentration ist ebenfalls integraler Bestandteil des „Hour-1 Bundle“ der *Surviving Sepsis Campaign* und stellt einen entscheidenden Parameter für die frühzeitige Initiierung therapeutischer Maßnahmen bei kritisch kranken Patienten mit Sepsis dar (Levy, Evans et al. 2018). Eine Hyperlaktatämie wird bei Kreislaufversagen meist als Ausdruck einer verstärkten anaeroben Glykolyse infolge von Gewebhypoxie interpretiert - ein Zusammenhang, der in klinischen Studien belegt wurde (Friedman, De Backer et al. 1998, Bakker, Nijsten et al. 2013). Der hypoxiebedingte Zellschaden im Rahmen eines Kreislaufschocks kann die Entstehung eines Multiorganversagens begünstigen und letztlich zum Tod des Patienten führen (Bakker, Gris et al. 1996).

In dieser Arbeit zeigten sich zum Aufnahmezeitpunkt sowie nach sechs Stunden signifikante Unterschiede in den Serumlaktatwerten zwischen Schockpatienten mit und ohne akute Nierenschädigung. Dabei war die Laktatkonzentration bei Patienten mit akuter Nierenfunktionsstörung stets höher als in der Vergleichsgruppe. Diese Ergebnisse wurden auch in anderen Studien beobachtet (Harrois, Grillo et al. 2018, Watchorn, Huang et al. 2022). In der Studie von Harrois et al. aus dem Jahr 2018, in der 20 Patienten mit septischem Schock eingeschlossen wurden, zeigte sich ein signifikant höherer Laktatspiegel bei Patienten mit akuter Nierenschädigung im Vergleich zu jenen ohne diese Erkrankung ($p = 0,008$) (Harrois, Grillo et al. 2018). Die Laktatwerte bei Aufnahme und nach sechs Stunden konnten in dieser Arbeit als unabhängige Prädiktoren für das Auftreten einer akuten Nierenschädigung bei den Intensivpatienten nachgewiesen werden. Ein höherer Laktatspiegel ging mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer Nierenfunktionsstörung einher. Konkret zeigte sich ein Anstieg des Risikos um etwa 18,6 % pro 1 mmol/L Laktat bei Aufnahme. Ein Anstieg des

Laktatwerts um 1 mmol/L sechs Stunden nach Aufnahme war mit einem um 27,1 % erhöhten Risiko für das Auftreten einer akuten Nierenschädigung assoziiert.

Ein erhöhter Laktatspiegel bei Patienten mit akuter Nierenschädigung könnte auf eine eingeschränkte renale Perfusion und eine daraus resultierende zelluläre Hypoxie im Rahmen des Schockgeschehens hinweisen (Gomez, Ince et al. 2014, Harrois, Grillo et al. 2018, Watchorn, Huang et al. 2022). Darüber hinaus spielt die Niere eine zentrale Rolle im Laktatstoffwechsel, sodass eine verminderte Laktatelimination bei eingeschränkter Nierenfunktion ebenfalls zur Laktaterhöhung beitragen kann (Bellomo 2002).

Auch nach Berücksichtigung potenzieller Störfaktoren in zusätzliche Regressionsanalysen bestand weiterhin ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen Laktatwert und akuter Nierenschädigung. Lediglich im Modell mit dem Laktatwert bei Aufnahme als Prädiktor zeigte sich ein Einfluss des Alters auf die prädiktive Aussagekraft. Dieses Ergebnis weist darauf hin, dass auch ein höheres Alter signifikant mit der Entwicklung einer akuten Nierenfunktionsstörung assoziiert war. Dieser Zusammenhang konnte in zahlreichen klinischen Studien bestätigt werden (Feest, Round et al. 1993, Kane-Gill, Sileanu et al. 2015, Fabbian, Savriè et al. 2019).

Die Leitlinien der *Surviving Sepsis Campaign* empfehlen eine initiale Bestimmung des Laktatwerts innerhalb der ersten Stunde nach Schockbeginn. Liegt der Wert über 2 mmol/L, sollte eine Reevaluation innerhalb von 2 bis 4 Stunden erfolgen, um eine zielgerichtete Steuerung der therapeutischen Maßnahmen zu ermöglichen (Levy, Evans et al. 2018). In der Literatur bleibt jedoch unklar, zu welchem Zeitpunkt die Messung des Laktatwerts die höchste Aussagekraft hinsichtlich Krankheitsverlauf und Prognose bei Schockpatienten hat. Insbesondere bei Patienten mit septischem Schock konnte in mehreren Studien eine Assoziation zwischen der Laktatkonzentration nach sechs Stunden und der Mortalität beschrieben werden. Ein persistierend erhöhter Laktatspiegel oder eine verzögerte Laktat-Clearance in diesem Zeitraum gelten als ungünstige prognostische Marker (Nguyen, Rivers et al. 2004, Lee, Hwang et al. 2016, Ryoo, Ahn et al. 2018). Auch in dieser Arbeit wurden sowohl der initiale Laktatwert bei Aufnahme als auch die Laktatkonzentration nach sechs Stunden als zentrale Parameter berücksichtigt. Im Einklang mit den Ergebnissen anderer Studien zeigte die vorliegende Analyse, dass ein erhöhter Laktatwert nach sechs Stunden signifikant mit einer schlechteren Prognose bei kritisch kranken Patienten assoziiert war. Die Laktatmessung sechs Stunden nach Aufnahme ermöglichte eine bessere Diskrimination in Bezug auf das Auftreten einer akuten Nierenschädigung und die Überlebenswahrscheinlichkeit der Schockpatienten als der initiale Laktatwert bei Aufnahme.

4.3 Mortalität

Der Kreislaufschock ist ein schwerwiegendes Krankheitsbild und geht mit einer hohen Mortalität einher (Vincent and De Backer 2013). Die Literatur beschreibt unterschiedliche Mortalitätsraten in Abhängigkeit von der Schockart. Diese Arbeit ermittelte die Letalitätsrate als Gesamtübersicht aller Schockformen. Die beobachtete Mortalitätsrate auf der Intensivstation von 44,5 % ist vergleichbar mit den in anderen Studien berichteten Sterblichkeitsraten bei Schockpatienten. In der ANDROMEDA-Schock Studie lag die Mortalität bei septischem Schock bei 39,2 %, während sie in der SOAP-Studie 54,1 % betrug (Vincent, Sakr et al. 2006, Hernández, Ospina-Tascón et al. 2019). Die Krankenhaussterblichkeit in dieser Arbeit wurde mit 49,1 % festgestellt, was niedriger ist als die in der Studie von Fleischmann et al. berichtete Krankenhausmortalität von 58,8 % bei Patienten mit septischem Schock aus dem Jahr 2013 (Fleischmann, Thomas-Rueddel et al. 2016). In den Studien von Awad et al. und Goldberg et al. wurde eine Krankenhaussterblichkeit bei kardiogenem Schock von rund 60 %

berichtet, die damit über dem in dieser Arbeit beobachteten Wert liegt (Goldberg, Spencer et al. 2009, Awad, Anderson et al. 2012).

Die akute Nierenschädigung ist mit einer deutlich erhöhten Mortalität assoziiert (Chertow, Burdick et al. 2005, KDIGO 2012, Kane-Gill, Sileanu et al. 2015). In der vorliegenden Arbeit war die Intensivstations-, Krankenhaus-, 30-Tage- sowie 12-Monats-Sterblichkeit in der Gruppe der Schockpatienten mit akuter Nierenschädigung signifikant höher und lag bei jeweils etwa 60 % oder mehr. Die beobachteten Gruppenunterschiede stehen im Einklang mit den Ergebnissen früherer Studien (Hoste, Bagshaw et al. 2015, White, Serpa-Neto et al. 2023). So lag die Krankenhaussterblichkeit von Patienten mit einer akuten Nierenschädigung in der multinationalen Studie von Uchino et al. ebenfalls bei 60,3 % (Uchino, Kellum et al. 2005). In der Studie von Bagshaw et al., in der kritisch kranke Patienten aus 20 australischen Intensivstationen eingeschlossen wurden, zeigten sich signifikant höhere Krankenhaussterblichkeitsraten bei Patienten mit akuter Nierenschädigung im Vergleich zu jenen ohne (42,7 % vs. 13,4 %) (Bagshaw, George et al. 2007). Die berichteten niedrigeren Mortalitätsraten in dieser Studie könnten durch das insgesamt geringere Medianalter der untersuchten Patienten im Vergleich zu dieser Arbeit erklärt werden.

In dieser Arbeit stellten die sublingualen Mikrozirkulationsparameter sPPV und sPDBD keine signifikanten Prädiktoren für die Mortalität bei Schockpatienten mit akuter Nierenschädigung dar. Diese Ergebnisse weichen von den bislang in der Literatur beschriebenen Erkenntnissen ab. Eine Vielzahl von Studien konnte einen Zusammenhang zwischen mikrozirkulatorischen Einschränkungen und einer hohen Mortalität zeigen (Trzeciak, Dellinger et al. 2007, Kanoore Edul, Enrico et al. 2012, De Backer, Donadello et al. 2013, Jung, Fuernau et al. 2015, Massey, Hou et al. 2018, Scorcella, Damiani et al. 2018). Die vorliegenden Befunde legen nahe, dass die erhobenen Mikrozirkulationsparameter nicht ausschlaggebend für das Überleben von Schockpatienten mit akuter Nierenschädigung sind. Die hohe Sterblichkeit bei dieser akuten Nierenfunktionsstörung lässt sich nicht allein durch die Grunderkrankung erklären. Vielmehr begünstigt die akute Nierenschädigung die Entwicklung schwerwiegender nicht renaler Komplikationen wie Volumenüberladung, Azidose, Elektrolytstörungen und systemischer Entzündungsreaktionen, die mit einer erhöhten Mortalität verbunden sind (Hoste, Bagshaw et al. 2015).

Der prognostische Stellenwert des Blutlaktatspiegels bei kritisch kranken Patienten konnte in zahlreichen Studien belegt werden (Manikis, Jankowski et al. 1995, Jansen, van Bommel et al. 2009, Mikkelsen, Miltiades et al. 2009). Ein erhöhter Laktatwert weist auf einen hypoxischen Zellschaden im Rahmen eines Schocks hin. Dieser Zustand kann zu Multiorganversagen führen und ist damit mit einer erhöhten Sterblichkeit verbunden (Bakker, Gris et al. 1996). Dieser Zusammenhang wurde auch in dieser Arbeit festgestellt. Der sechs Stunden nach Aufnahme gemessene Laktatwert erwies sich als unabhängiger Prädiktor für die Mortalität der Intensivpatienten mit akuter Nierenschädigung. Ein Anstieg des Laktatwerts um 1 mmol/L war mit einem um 36,8 % erhöhten Risiko für die Intensivstationsmortalität assoziiert. Für die 30-Tage- bzw. 12-Monats-Mortalität ergab sich ein um 14,1 % bzw. 13,2 % erhöhtes Sterberisiko pro 1 mmol/L Laktaterhöhung.

Auch unter Einbeziehung potenzieller Störfaktoren in weiterführenden Regressionsanalysen erwies sich das sechs Stunden nach Aufnahme gemessene Serumlaktat weiterhin als signifikanter Prädiktor für das Überleben von Schockpatienten mit akuter Nierenschädigung. In allen Modellen hatte das Alter einen signifikanten Einfluss auf die Vorhersagekraft. Die Ergebnisse legen nahe, dass ein höheres Alter ebenfalls signifikant mit einem schlechteren Outcome von Intensivpatienten mit akuter Nierenfunktionsstörung assoziiert war. Dieser Zusammenhang wurde auch in anderen Studien nachgewiesen (Kane-Gill, Sileanu et al. 2015).

4.4 Serumlaktat vs. sublinguale Mikrozirkulationsparameter

Im Mittelpunkt dieser Arbeit steht die Untersuchung der prognostischen Aussagekraft mikrozirkulatorischer Parameter in Bezug auf das Auftreten einer akuten Nierenschädigung und das Überleben kritisch kranker Schockpatienten mit dieser Komplikation. In den vorangegangenen Analysen konnte nachgewiesen werden, dass die Serumlaktatkonzentration ein signifikanter Prädiktor für die Entwicklung einer akuten Nierenfunktionsstörung sowie für die Mortalität von Intensivpatienten ist, während die direkte Mikrozirkulationsmessung keinen signifikanten prognostischen Beitrag leisten konnte. Die stärkste prognostische Aussagekraft zeigte der Serumlaktatwert, der sechs Stunden nach Aufnahme gemessen wurde. Die Ergebnisse legen nahe, dass die Laktatkonzentration den erhobenen direkten sublingualen Mikrozirkulationsparametern in ihrer prädiktiven Leistung bei der Risikoeinschätzung von Schockpatienten auf der Intensivstation überlegen ist.

Die Hyperlaktatämie (Laktat > 2 mmol/L) als Einschlusskriterium deutet darauf hin, dass sich die eingeschlossenen Patienten bereits in einem fortgeschrittenen Stadium des Kreislaufschocks befanden (Levy 2006). Ob die sublinguale Mikrozirkulationsmessung in der Lage ist, mikrozirkulatorische Einschränkungen bereits vor metabolischen Veränderungen wie einem Anstieg des Laktatspiegels zu erkennen und dadurch frühzeitig auch eine bessere prognostische Aussagekraft liefern können, lässt sich mit dem in dieser Arbeit gewählten Studiendesign nicht belegen.

4.5 Zusammenfassung

In dieser Arbeit zeigte sich bei Schockpatienten auf der Intensivstation eine eingeschränkte sublinguale Mikrozirkulation. Die ermittelten sublingualen Mikrozirkulationsparameter unterschieden sich jedoch nicht signifikant zwischen Patienten mit und ohne akute Nierenschädigung. Im Gegensatz dazu war die Laktatkonzentration bei Aufnahme sowie sechs Stunden später bei Patienten mit akuter Nierenfunktionsstörung signifikant höher als in der Vergleichsgruppe. Zudem war die Intensivstations-, Krankenhaus-, 30-Tage- und 12-Monats-Sterblichkeit in dieser Patientengruppe signifikant erhöht. Die Ergebnisse der Gruppenvergleiche stimmen mit den aktuellen Erkenntnissen der Literatur überein.

Die sublingualen Mikrozirkulationsparameter sPPV und sPDBD zeigten zu beiden Messzeitpunkten weder eine signifikante Vorhersagekraft für das Auftreten einer akuten Nierenfunktionsstörung bei Intensivpatienten noch eine prognostische Relevanz für die Mortalität bei Schockpatienten mit akuter Nierenschädigung. Im Gegensatz dazu war ein erhöhter Laktatspiegel mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer akuten Nierenfunktionsstörung assoziiert und stellte einen unabhängigen Prädiktor für die Mortalität bei diesen Patienten dar. Die höchste prognostische Aussagekraft zeigte sich beim Laktatwert, der sechs Stunden nach Aufnahme gemessen wurde.

Auch unter Berücksichtigung potenzieller Störfaktoren in weiterführenden Regressionsanalysen blieb das Serumlaktat ein signifikanter Prädiktor sowohl für das Auftreten einer akuten Nierenschädigung als auch für das Überleben von Schockpatienten mit dieser Komplikation. Lediglich das Alter zeigte zusätzlich einen signifikanten Einfluss auf die prädiktive Aussagekraft. Ein höheres Alter war sowohl mit der Entwicklung einer akuten Nierenfunktionsstörung als auch mit einem ungünstigeren Verlauf assoziiert.

Im Hinblick auf das Auftreten einer akuten Nierenschädigung sowie das Überleben kritisch kranker Schockpatienten mit dieser Nierenerkrankung zeigte sich die prognostische Aussagekraft der Serumlaktatkonzentration der direkten sublingualen Mikrozirkulationsmessung überlegen. Die bei akuter Nierenschädigung beobachtete kortikale Minderdurchblutung könnte unabhängig von der sublingual erfassbaren Mikrozirkulation auftreten und auf nierenspezifische pathophysiologische

Prozesse zurückzuführen sein. Diese sind bislang nicht vollständig verstanden und bedürfen weiterer Forschung. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass die sublinguale Mikrozirkulation bei einer frühzeitigen Messung – vor dem Anstieg von Laktat – eine stärkere prognostische Relevanz hätte. Weitere Untersuchungen zu diesem Thema erscheinen daher sinnvoll.

5. Literaturverzeichnis

- Adams, H. A., G. Baumann, A. Gänsslen, U. Janssens, W. Knoefel, T. Koch, G. Marx, U. Müller-Werdan, H. C. Pape, W. Prange, D. Roesner, T. Standl, W. Teske, G. Werner, R. Zander and I. A. G. Schock (2001). "Definitionen der Schockformen." Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther **36**(Suppl 2): 140-143.
- Ahn, Y. H., S. M. Yoon, J. Lee, S. M. Lee, D. K. Oh, S. Y. Lee, M. H. Park, C. M. Lim and H. Y. Lee (2024). "Early Sepsis-Associated Acute Kidney Injury and Obesity." JAMA Netw Open **7**(2): e2354923.
- Ait-Oufella, H., N. Bige, P. Y. Boelle, C. Pichereau, M. Alves, R. Bertinchamp, J. L. Baudel, A. Galbois, E. Maury and B. Guidet (2014). "Capillary refill time exploration during septic shock." Intensive Care Medicine **40**(7): 958-964.
- Ait-Oufella, H., S. Lemoine, P. Y. Boelle, A. Galbois, J. L. Baudel, J. Lemant, J. Joffre, D. Margetis, B. Guidet, E. Maury and G. Offenstadt (2011). "Mottling score predicts survival in septic shock." Intensive Care Medicine **37**(5): 801-807.
- Akdeniz, M., B. Yardımcı and E. Kavukcu (2021). "Ethical considerations at the end-of-life care." SAGE Open Med **9**: 20503121211000918.
- An, S., Y. Yao, H. Hu, J. Wu, J. Li, L. Li, J. Wu, M. Sun, Z. Deng, Y. Zhang, S. Gong, Q. Huang, Z. Chen and Z. Zeng (2023). "PDHA1 hyperacetylation-mediated lactate overproduction promotes sepsis-induced acute kidney injury via Fis1 lactylation." Cell Death Dis **14**(7): 457.
- Arnold, R. C., R. P. Dellinger, J. E. Parrillo, M. E. Chansky, V. E. Lotano, J. V. McCoy, A. E. Jones, N. I. Shapiro, S. M. Hollenberg and S. Trzeciak (2012). "Discordance between microcirculatory alterations and arterial pressure in patients with hemodynamic instability." J Crit Care **27**(5): 531.e531-537.
- Awad, H. H., F. A. Anderson, J. M. Gore, S. G. Goodman and R. J. Goldberg (2012). "Cardiogenic shock complicating acute coronary syndromes: Insights from the Global Registry of Acute Coronary Events." American Heart Journal **163**(6): 963-971.
- Backer, D. D., P. Biston, J. Devriendt, C. Madl, D. Chochrad, C. Aldecoa, A. Brasseur, P. Defrance, P. Gottignies and J.-L. Vincent (2010). "Comparison of Dopamine and Norepinephrine in the Treatment of Shock." New England Journal of Medicine **362**(9): 779-789.
- Bagshaw, S. M., C. George and R. Bellomo (2007). "Changes in the incidence and outcome for early acute kidney injury in a cohort of Australian intensive care units." Crit Care **11**(3): R68.
- Bakker, J., P. Gris, M. Coffernils, R. J. Kahn and J.-L. Vincent (1996). "Serial blood lactate levels can predict the development of multiple organ failure following septic shock." The American Journal of Surgery **171**(2): 221-226.
- Bakker, J. and C. Ince (2020). "Monitoring coherence between the macro and microcirculation in septic shock." Current Opinion in Critical Care **26**(3): 267-272.
- Bakker, J., M. W. Nijsten and T. C. Jansen (2013). "Clinical use of lactate monitoring in critically ill patients." Ann Intensive Care **3**(1): 12.
- Basile, D. P., M. D. Anderson and T. A. Sutton (2012). "Pathophysiology of acute kidney injury." Compr Physiol **2**(2): 1303-1353.
- Bellomo, R. (2002). "Bench-to-bedside review: lactate and the kidney." Crit Care **6**(4): 322-326.
- Bodien, Y. G., A. Barra, N. R. Temkin, J. Barber, B. Foreman, M. Vassar, C. Robertson, S. R. Taylor, A. J. Markowitz, G. T. Manley, J. T. Giacino and B. L. Edlow (2021). "Diagnosing Level of Consciousness: The Limits of the Glasgow Coma Scale Total Score." J Neurotrauma **38**(23): 3295-3305.

Brunkhorst, F. M., M. A. Weigand, M. Pletz, P. Gastmeier, S. W. Lemmen, A. Meier-Hellmann, M. Ragaller, A. Weyland, G. Marx, M. Bucher, H. Gerlach, B. Salzberger, B. Grabein, T. Welte, K. Werdan, S. Kluge, H. G. Bone, C. Putensen, R. Rossaint, M. Quintel, C. Spies, B. Weiß, S. John, M. Oppert, A. Jörres, T. Brenner, G. Elke, M. Gründling, K. Mayer, A. Weimann, T. W. Felbinger, H. Axer and V. Deutsche Sepsis Gesellschaft e. (2020). "S3-Leitlinie Sepsis – Prävention, Diagnose, Therapie und Nachsorge." Medizinische Klinik - Intensivmedizin und Notfallmedizin **115**(2): 37-109.

Bruno, R. R., M. Reed, N. Y. Bimpong-Buta, J. M. Muessig, M. Masyuk, S. Binneboessel, M. Franz, M. Kelm and C. Jung (2020). "Sublingual microcirculation in prehospital critical care medicine: A proof-of-concept study." Microcirculation **27**(5): e12614.

Bruno, R. R., M. Schemmelmann, J. Hornemann, H. M. E. Moecke, F. Demirtas, L. Palici, R. Marinova, D. Kanschik, S. Binneböbel, A. Spomer, B. Guidet, S. Leaver, H. Flaatten, W. Szczeklik, M. Mikiewicz, D. W. De Lange, S. Quenard, M. Beil, M. Kelm and C. Jung (2024). "Sublingual microcirculatory assessment on admission independently predicts the outcome of old intensive care patients suffering from shock." Sci Rep **14**(1): 25668.

Bruno, R. R., B. Wernly, H. Flaatten, J. Fjølner, A. Artigas, B. Bollen Pinto, J. C. Schefold, S. Binnebössel, P. H. Baldia, M. Kelm, M. Beil, S. Sigal, P. V. van Heerden, W. Szczeklik, M. Elhadi, M. Joannidis, S. Oeyen, T. Zafeiridis, J. Wollborn, M. J. Arche Banzo, K. Fuest, B. Marsh, F. H. Andersen, R. Moreno, S. Leaver, A. Boumendil, D. W. De Lange, B. Guidet and C. Jung (2021). "Lactate is associated with mortality in very old intensive care patients suffering from COVID-19: results from an international observational study of 2860 patients." Ann Intensive Care **11**(1): 128.

Bruno, R. R., J. Wollborn, K. Fengler, M. Flick, C. Wunder, S. Allgäuer, H. Thiele, M. Schemmelmann, J. Hornemann, H. M. E. Moecke, F. Demirtas, L. Palici, M. Franz, B. Saugel, E. Kattan, D. De Backer, J. Bakker, G. Hernandez, M. Kelm and C. Jung (2023). "Direct assessment of microcirculation in shock: a randomized-controlled multicenter study." Intensive Care Med **49**(6): 645-655.

Bugarski, M., S. Ghazi, M. Polesel, J. R. Martins and A. M. Hall (2021). "Changes in NAD and Lipid Metabolism Drive Acidosis-Induced Acute Kidney Injury." J Am Soc Nephrol **32**(2): 342-356.

Busse, L. W. and M. Ostermann (2019). "Vasopressor Therapy and Blood Pressure Management in the Setting of Acute Kidney Injury." Seminars in Nephrology **39**(5): 462-472.

Cecconi, M., D. De Backer, M. Antonelli, R. Beale, J. Bakker, C. Hofer, R. Jaeschke, A. Mebazaa, M. R. Pinsky, J. L. Teboul, J. L. Vincent and A. Rhodes (2014). "Consensus on circulatory shock and hemodynamic monitoring. Task force of the European Society of Intensive Care Medicine." Intensive Care Med **40**(12): 1795-1815.

Chalkias, A., E. Laou, M. Mermiri, A. Michou, N. Ntalarizou, S. Koutsona, G. Chasiotis, G. Garoufalos, V. Agorogiannis, A. Kyriakaki and N. Papagiannakis (2022). "Microcirculation-guided treatment improves tissue perfusion and hemodynamic coherence in surgical patients with septic shock." European Journal of Trauma and Emergency Surgery **48**(6): 4699-4711.

Chang-Panesso, M. (2021). "Acute kidney injury and aging." Pediatr Nephrol **36**(10): 2997-3006.

Chen, H., P. Cohen and S. Chen (2010). "How Big is a Big Odds Ratio? Interpreting the Magnitudes of Odds Ratios in Epidemiological Studies." Communications in Statistics - Simulation and Computation **39**: 860-864.

Chen, K. P., S. Cavender, J. Lee, M. Feng, R. G. Mark, L. A. Celi, K. J. Mukamal and J. Danziger (2016). "Peripheral Edema, Central Venous Pressure, and Risk of AKI in Critical Illness." Clin J Am Soc Nephrol **11**(4): 602-608.

Chen, W. Y., L. H. Cai, Z. H. Zhang, L. L. Tao, Y. C. Wen, Z. B. Li, L. Li, Y. Ling, J. W. Li, R. Xing, X. Y. Liu, Z. D. Lin, Z. T. Deng, S. H. Wang, Q. H. Lin, D. R. Zhou, Z. J. He and X. M. Xiong (2021). "The timing of continuous renal replacement therapy initiation in sepsis-associated acute kidney injury in the intensive care unit: the CRTSAKI Study (Continuous RRT Timing in Sepsis-associated AKI in ICU): study protocol for a multicentre, randomised controlled trial." BMJ Open **11**(2): e040718.

- Chertow, G. M., E. Burdick, M. Honour, J. V. Bonventre and D. W. Bates (2005). "Acute Kidney Injury, Mortality, Length of Stay, and Costs in Hospitalized Patients." Journal of the American Society of Nephrology **16**(11).
- Cohen, J. (1992). "A power primer." Psychol Bull **112**(1): 155-159.
- De Backer, D., P. Biston, J. Devriendt, C. Madl, D. Chochrad, C. Aldecoa, A. Brasseur, P. Defrance, P. Gottignies and J.-L. Vincent (2010). "Comparison of Dopamine and Norepinephrine in the Treatment of Shock." New England Journal of Medicine **362**(9): 779-789.
- De Backer, D., J. Creteur, M.-J. Dubois, Y. Sakr and J.-L. Vincent (2004). "Microvascular alterations in patients with acute severe heart failure and cardiogenic shock." American Heart Journal **147**(1): 91-99.
- De Backer, D., J. Creteur, J. C. Preiser, M. J. Dubois and J. L. Vincent (2002). "Microvascular blood flow is altered in patients with sepsis." Am J Respir Crit Care Med **166**(1): 98-104.
- De Backer, D., K. Donadello, Y. Sakr, G. Ospina-Tascon, D. Salgado, S. Scolletta and J.-L. Vincent (2013). "Microcirculatory Alterations in Patients With Severe Sepsis: Impact of Time of Assessment and Relationship With Outcome*." Critical Care Medicine **41**(3): 791-799.
- De Backer, D., S. Hollenberg, C. Boerma, P. Goedhart, G. Büchele, G. Ospina-Tascon, I. Dobbe and C. Ince (2007). "How to evaluate the microcirculation: report of a round table conference." Crit Care **11**(5): R101.
- De Backer, D., J. A. Ortiz and D. Salgado (2010). "Coupling microcirculation to systemic hemodynamics." Current Opinion in Critical Care **16**(3).
- De Backer, D., G. Ospina-Tascon, D. Salgado, R. Favory, J. Creteur and J.-L. Vincent (2010). "Monitoring the microcirculation in the critically ill patient: current methods and future approaches." Intensive Care Medicine **36**(11): 1813-1825.
- den Uil, C. A., E. Klijn, W. K. Lagrand, J. J. Brugts, C. Ince, P. E. Spronk and M. L. Simoons (2008). "The Microcirculation in Health and Critical Disease." Progress in Cardiovascular Diseases **51**(2): 161-170.
- Dilken, O., B. Ergin and C. Ince (2020). "Assessment of sublingual microcirculation in critically ill patients: consensus and debate." Ann Transl Med **8**(12): 793.
- Dubin, A., M. O. Pozo, C. A. Casabella, F. Pálizas, Jr., G. Murias, M. C. Moseinco, V. S. Kanoore Edul, F. Pálizas, E. Estenssoro and C. Ince (2009). "Increasing arterial blood pressure with norepinephrine does not improve microcirculatory blood flow: a prospective study." Crit Care **13**(3): R92.
- Fabbian, F., C. Savriè, A. De Giorgi, R. Cappadona, E. Di Simone, B. Boari, A. Storari, M. Gallerani and R. Manfredini (2019). "Acute Kidney Injury and In-Hospital Mortality: A Retrospective Analysis of a Nationwide Administrative Database of Elderly Subjects in Italy." J Clin Med **8**(9).
- Feest, T. G., A. Round and S. Hamad (1993). "Incidence of severe acute renal failure in adults: results of a community based study." Bmj **306**(6876): 481-483.
- Ferreira, F. L., D. P. Bota, A. Bross, C. Mélot and J.-L. Vincent (2001). "Serial Evaluation of the SOFA Score to Predict Outcome in Critically Ill Patients." JAMA **286**(14): 1754-1758.
- Fleischmann, C., D. O. Thomas-Rueddel, M. Hartmann, C. S. Hartog, T. Welte, S. Heublein, U. Dennler and K. Reinhart (2016). "Hospital Incidence and Mortality Rates of Sepsis." Dtsch Arztebl Int **113**(10): 159-166.
- Friedman, G., D. De Backer, M. Shahla and J. L. Vincent (1998). "Oxygen supply dependency can characterize septic shock." Intensive Care Medicine **24**(2): 118-123.
- Fuernau, G., S. Desch, S. de Waha-Thiele, I. Eitel, F.-J. Neumann, M. Hennersdorf, S. B. Felix, A. Fach, M. Böhm, J. Pöss, C. Jung, T. Ouarrak, S. Schneider, K. Werdan, U. Zeymer and H. Thiele (2020). "Arterial Lactate in Cardiogenic Shock: Prognostic Value of Clearance Versus Single Values." JACC: Cardiovascular Interventions **13**(19): 2208-2216.

- Gattinoni, L., L. Brazzi, P. Pelosi, R. Latini, G. Tognoni, A. Pesenti and R. Fumagalli (1995). "A trial of goal-oriented hemodynamic therapy in critically ill patients. SvO₂ Collaborative Group." *N Engl J Med* **333**(16): 1025-1032.
- Ghionzoli, N., C. Sciacaluga, G. E. Mandoli, G. Vergaro, F. Gentile, F. D'Ascenzi, S. Mondillo, M. Emdin, S. Valente and M. Cameli (2021). "Cardiogenic shock and acute kidney injury: the rule rather than the exception." *Heart Fail Rev* **26**(3): 487-496.
- Gitz Holler, J., H. K. Jensen, D. P. Henriksen, L. M. Rasmussen, S. Mikkelsen, C. Pedersen and A. T. Lassen (2019). "Etiology of Shock in the Emergency Department: A 12-Year Population-Based Cohort Study." *Shock* **51**(1): 60-67.
- Goldberg, R. J., F. A. Spencer, J. M. Gore, D. Lessard and J. Yarzebski (2009). "Thirty-year trends (1975 to 2005) in the magnitude of, management of, and hospital death rates associated with cardiogenic shock in patients with acute myocardial infarction: a population-based perspective." *Circulation* **119**(9): 1211-1219.
- Gomez, H., C. Ince, D. De Backer, P. Pickkers, D. Payen, J. Hotchkiss and J. A. Kellum (2014). "A unified theory of sepsis-induced acute kidney injury: inflammation, microcirculatory dysfunction, bioenergetics, and the tubular cell adaptation to injury." *Shock* **41**(1): 3-11.
- Griffin, B. R., K. D. Liu and J. P. Teixeira (2020). "Critical Care Nephrology: Core Curriculum 2020." *Am J Kidney Dis* **75**(3): 435-452.
- Guven, G., M. P. Hilty and C. Ince (2020). "Microcirculation: Physiology, Pathophysiology, and Clinical Application." *Blood Purif* **49**(1-2): 143-150.
- Güzel, C., S. Yeşiltaş, H. Daşkaya, H. Uysal, I. Sümer and M. Türkay (2019). "The effect of gender on acute kidney injury developing in the intensive care unit." *Hippokratia* **23**(3): 126-130.
- Harrois, A., N. Grillo, S. Figueiredo and J. Duranteau (2018). "Acute kidney injury is associated with a decrease in cortical renal perfusion during septic shock." *Crit Care* **22**(1): 161.
- Helms, J., H. Merdji, S. Loewert, F. Severac, A. Monnier, J. Kaurin, A. Curtiaud, F. Meziani and J. Demiselle (2023). "Disseminated intravascular coagulation is strongly associated with severe acute kidney injury in patients with septic shock." *Ann Intensive Care* **13**(1): 119.
- Hernández, G., G. A. Ospina-Tascón, L. P. Damiani, E. Estenssoro, A. Dubin, J. Hurtado, G. Friedman, R. Castro, L. Alegría, J. L. Teboul, M. Cecconi, G. Ferri, M. Jibaja, R. Pairumani, P. Fernández, D. Barahona, V. Granda-Luna, A. B. Cavalcanti, J. Bakker, G. Hernández, G. Ospina-Tascón, L. Petri Damiani, E. Estenssoro, A. Dubin, J. Hurtado, G. Friedman, R. Castro, L. Alegría, J. L. Teboul, M. Cecconi, M. Cecconi, G. Ferri, M. Jibaja, R. Pairumani, P. Fernández, D. Barahona, A. B. Cavalcanti, J. Bakker, G. Hernández, L. Alegría, G. Ferri, N. Rodriguez, P. Holger, N. Soto, M. Pozo, J. Bakker, D. Cook, J. L. Vincent, A. Rhodes, B. P. Kavanagh, P. Dellinger, W. Rietdijk, D. Carpio, N. Pavéz, E. Henriquez, S. Bravo, E. D. Valenzuela, M. Vera, J. Dreyse, V. Oviedo, M. A. Cid, M. Larroulet, E. Petruska, C. Sarabia, D. Gallardo, J. E. Sanchez, H. González, J. M. Arancibia, A. Muñoz, G. Ramirez, F. Aravena, A. Aquevedo, F. Zambrano, M. Bozinovic, F. Valle, M. Ramirez, V. Rossel, P. Muñoz, C. Ceballos, C. Esveile, C. Carmona, E. Candia, D. Mendoza, A. Sanchez, D. Ponce, D. Ponce, J. Lastra, B. Nahuelpán, F. Fasce, C. Luengo, N. Medel, C. Cortés, L. Campassi, P. Rubatto, N. Horna, M. Furche, J. C. Pendino, L. Bettini, C. Lovesio, M. C. González, J. Rodriguez, H. Canales, F. Caminos, C. Galletti, E. Minoldo, M. J. Aramburu, D. Olmos, N. Nin, J. Tenzi, C. Quiroga, P. Lacuesta, A. Gaudín, R. Pais, A. Silvestre, G. Olivera, G. Rieppi, D. Berrutti, M. Ochoa, P. Cobos, F. Vintimilla, V. Ramirez, M. Tobar, F. García, F. Picoita, N. Remache, V. Granda, F. Paredes, E. Barzallo, P. Garcés, F. Guerrero, S. Salazar, G. Torres, C. Tana, J. Calahorrano, F. Solis, P. Torres, L. Herrera, A. Ornes, V. Pérez, G. Delgado, A. López, E. Espinosa, J. Moreira, B. Salcedo, I. Villacres, J. Suing, M. Lopez, L. Gomez, G. Toctaquiza, M. Cadena Zapata, M. A. Orazabal, R. Pardo Espejo, J. Jimenez, A. Calderón, G. Paredes, J. L. Barberán, T. Moya, H. Atehortua, R. Sabogal, G. Ortiz, A. Lara, F. Sanchez, A. Hernán Portilla, H. Dávila, J. A. Mora, L. E. Calderón, I. Alvarez, E. Escobar, A. Bejarano, L. A. Bustamante and J. L. Aldana (2019). "Effect of a Resuscitation Strategy Targeting Peripheral Perfusion Status vs Serum Lactate Levels on 28-Day Mortality Among Patients With Septic Shock: The ANDROMEDA-SHOCK Randomized Clinical Trial." *Jama* **321**(7): 654-664.

- Hewitt, J., M. Uniacke, N. K. Hansi, G. Venkat-Raman and K. McCarthy (2012). "Sodium bicarbonate supplements for treating acute kidney injury." Cochrane Database Syst Rev **2012**(6): Cd009204.
- Hoste, E. A. J., S. M. Bagshaw, R. Bellomo, C. M. Cely, R. Colman, D. N. Cruz, K. Edipidis, L. G. Forni, C. D. Gomersall, D. Govil, P. M. Honoré, O. Joannes-Boyau, M. Joannidis, A.-M. Korhonen, A. Lavrentieva, R. L. Mehta, P. Palevsky, E. Roessler, C. Ronco, S. Uchino, J. A. Vazquez, E. Vidal Andrade, S. Webb and J. A. Kellum (2015). "Epidemiology of acute kidney injury in critically ill patients: the multinational AKI-EPI study." Intensive Care Medicine **41**(8): 1411-1423.
- Ince, C. (2005). "The microcirculation is the motor of sepsis." Crit Care **9** Suppl 4(Suppl 4): S13-19.
- Ince, C. (2015). "Hemodynamic coherence and the rationale for monitoring the microcirculation." Crit Care **19** Suppl 3(Suppl 3): S8.
- Ince, C. (2017). "Personalized physiological medicine." Crit Care **21**(Suppl 3): 308.
- Ince, C., E. C. Boerma, M. Cecconi, D. De Backer, N. I. Shapiro, J. Duranteau, M. R. Pinsky, A. Artigas, J.-L. Teboul, I. K. M. Reiss, C. Aldecoa, S. D. Hutchings, A. Donati, M. Maggiorini, F. S. Taccone, G. Hernandez, D. Payen, D. Tibboel, D. S. Martin, A. Zarbock, X. Monnet, A. Dubin, J. Bakker, J.-L. Vincent, T. W. L. Scheeren and E. On behalf of the Cardiovascular Dynamics Section of the (2018). "Second consensus on the assessment of sublingual microcirculation in critically ill patients: results from a task force of the European Society of Intensive Care Medicine." Intensive Care Medicine **44**(3): 281-299.
- Ishani, A., J. L. Xue, J. Himmelfarb, P. W. Eggers, P. L. Kimmel, B. A. Molitoris and A. J. Collins (2009). "Acute kidney injury increases risk of ESRD among elderly." J Am Soc Nephrol **20**(1): 223-228.
- Jahn, M., J. Rekowski, G. Gerken, A. Kribben, A. Canbay and A. Katsounas (2019). "The predictive performance of SAPS 2 and SAPS 3 in an intermediate care unit for internal medicine at a German university transplant center; A retrospective analysis." PLoS One **14**(9): e0222164.
- Jansen, T. C., J. van Bommel and J. Bakker (2009). "Blood lactate monitoring in critically ill patients: a systematic health technology assessment." Crit Care Med **37**(10): 2827-2839.
- Jhanji, S., S. Stirling, N. Patel, C. J. Hinds and R. M. Pearse (2009). "The effect of increasing doses of norepinephrine on tissue oxygenation and microvascular flow in patients with septic shock*." Critical Care Medicine **37**(6): 1961-1966.
- Joannidis, M., W. Druml, L. G. Forni, A. B. J. Groeneveld, P. M. Honore, E. Hoste, M. Ostermann, H. M. Oudemans-van Straaten and M. Schetz (2017). "Prevention of acute kidney injury and protection of renal function in the intensive care unit: update 2017 : Expert opinion of the Working Group on Prevention, AKI section, European Society of Intensive Care Medicine." Intensive Care Med **43**(6): 730-749.
- Jung, C., R. R. Bruno, M. Jumeau, S. Price, K. A. Krychtiuk, K. Ramanathan, J. Dankiewicz, J. French, C. Delmas, A. A. Mendoza, H. Thiele and S. Soussi (2024). "Management of cardiogenic shock: state-of-the-art." Intensive Care Med **50**(11): 1814-1829.
- Jung, C., G. Fuernau, S. de Waha, I. Eitel, S. Desch, G. Schuler, H. R. Figulla and H. Thiele (2015). "Intraaortic balloon counterpulsation and microcirculation in cardiogenic shock complicating myocardial infarction: an IABP-SHOCK II substudy." Clinical Research in Cardiology **104**(8): 679-687.
- Kane-Gill, S. L., F. E. Sileanu, R. Murugan, G. S. Trietley, S. M. Handler and J. A. Kellum (2015). "Risk factors for acute kidney injury in older adults with critical illness: a retrospective cohort study." Am J Kidney Dis **65**(6): 860-869.
- Kanoore Edul, V. S., C. Enrico, B. Laviolle, A. Risso Vazquez, C. Ince and A. Dubin (2012). "Quantitative assessment of the microcirculation in healthy volunteers and in patients with septic shock*." Critical Care Medicine **40**(5).
- KDIGO (2012). "Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group (2012) KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury." Kidney International Supplements **2**(1): 1-138.

- Koreny, M., G. D. Karth, A. Geppert, T. Neunteufl, U. Priglinger, G. Heinz and P. Siostrzonek (2002). "Prognosis of patients who develop acute renal failure during the first 24 hours of cardiogenic shock after myocardial infarction." The American Journal of Medicine **112**(2): 115-119.
- Lambden, S., P. F. Laterre, M. M. Levy and B. Francois (2019). "The SOFA score-development, utility and challenges of accurate assessment in clinical trials." Crit Care **23**(1): 374.
- Lan, J., G. Xu, Y. Zhu, C. Lin, Z. Yan and S. Shao (2023). "Association of Body Mass Index and Acute Kidney Injury Incidence and Outcome: A Systematic Review and Meta-Analysis." Journal of Renal Nutrition **33**(3): 397-404.
- Lee, Y. K., S. Y. Hwang, T. G. Shin, I. J. Jo, G. Y. Suh and K. Jeon (2016). "Prognostic Value of Lactate and Central Venous Oxygen Saturation after Early Resuscitation in Sepsis Patients." PLoS One **11**(4): e0153305.
- Legrand, M., C. Dupuis, C. Simon, E. Gayat, J. Mateo, A. C. Lukaszewicz and D. Payen (2013). "Association between systemic hemodynamics and septic acute kidney injury in critically ill patients: a retrospective observational study." Crit Care **17**(6): R278.
- Leong, C. L., W. P. Anderson, P. M. O'Connor and R. G. Evans (2007). "Evidence that renal arterial-venous oxygen shunting contributes to dynamic regulation of renal oxygenation." Am J Physiol Renal Physiol **292**(6): F1726-1733.
- Levy, B. (2006). "Lactate and shock state: the metabolic view." Current Opinion in Critical Care **12**(4): 315-321.
- Levy, M. M., L. E. Evans and A. Rhodes (2018). "The Surviving Sepsis Campaign Bundle: 2018 update." Intensive Care Medicine **44**(6): 925-928.
- Lier, H., M. Bernhard and B. Hossfeld (2018). "Hypovolämisch-hämorrhagischer Schock." Der Anaesthesist **67**(3): 225-244.
- Lima, A., T. van Rooij, B. Ergin, M. Sorelli, Y. Ince, P. A. C. Specht, E. G. Mik, L. Bocchi, K. Kooiman, N. de Jong and C. Ince (2018). "Dynamic Contrast-Enhanced Ultrasound Identifies Microcirculatory Alterations in Sepsis-Induced Acute Kidney Injury." Crit Care Med **46**(8): 1284-1292.
- Lin, C. Y., Y. H. Wang, Y. M. Chen, K. Y. Hung, Y. C. Chang, Y. T. Fang, Y. T. Chang, H. C. Chen, K. T. Huang, H. C. Chang, Y. C. Chen, C. C. Wang, M. C. Lin and W. F. Fang (2022). "Dynamic monitoring of kidney injury status over 3 days in the intensive care unit as a sepsis phenotype associated with hospital mortality and hyperinflammation." Biomed J **45**(4): 665-674.
- Lopes, J. A. and S. Jorge (2013). "The RIFLE and AKIN classifications for acute kidney injury: a critical and comprehensive review." Clin Kidney J **6**(1): 8-14.
- Manikis, P., S. Jankowski, H. Zhang, R. J. Kahn and J.-L. Vincent (1995). "Correlation of serial blood lactate levels to organ failure and mortality after trauma." The American Journal of Emergency Medicine **13**(6): 619-622.
- Manrique-Caballero, C. L., G. Del Rio-Pertuz and H. Gomez (2021). "Sepsis-Associated Acute Kidney Injury." Crit Care Clin **37**(2): 279-301.
- Marenzi, G., E. Assanelli, J. Campodonico, M. De Metrio, G. Lauri, I. Marana, M. Moltrasio, M. Rubino, F. Veglia, P. Montorsi and A. L. Bartorelli (2010). "Acute kidney injury in ST-segment elevation acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock at admission*." Critical Care Medicine **38**(2): 438-444.
- Massey, M. J., P. C. Hou, M. Filbin, H. Wang, L. Ngo, D. T. Huang, W. C. Aird, V. Novack, S. Trzeciak, D. M. Yealy, J. A. Kellum, D. C. Angus and N. I. Shapiro (2018). "Microcirculatory perfusion disturbances in septic shock: results from the ProCESS trial." Crit Care **22**(1): 308.
- Massey, M. J., E. LaRochelle, G. Najarro, A. Karmacharla, R. Arnold, S. Trzeciak, D. C. Angus and N. I. Shapiro (2013). "The microcirculation image quality score: Development and preliminary evaluation of a proposed approach to grading quality of image acquisition for bedside videomicroscopy." Journal of Critical Care **28**(6): 913-917.

- Masyuk, M., B. Wernly, M. Lichtenauer, M. Franz, B. Kabisch, J. M. Muessig, G. Zimmermann, A. Lauten, P. C. Schulze, U. C. Hoppe, M. Kelm, J. Bakker and C. Jung (2019). "Prognostic relevance of serum lactate kinetics in critically ill patients." *Intensive Care Medicine* **45**(1): 55-61.
- Merdji, H., B. Levy, C. Jung, C. Ince, M. Siegemund and F. Meziani (2023). "Microcirculatory dysfunction in cardiogenic shock." *Ann Intensive Care* **13**(1): 38.
- Mikkelsen, M. E., A. N. Miliades, D. F. Gaieski, M. Goyal, B. D. Fuchs, C. V. Shah, S. L. Bellamy and J. D. Christie (2009). "Serum lactate is associated with mortality in severe sepsis independent of organ failure and shock*." *Critical Care Medicine* **37**(5): 1670-1677.
- Montomoli, J., A. Donati and C. Ince (2019). "Acute Kidney Injury and Fluid Resuscitation in Septic Patients: Are We Protecting the Kidney?" *Nephron* **143**(3): 170-173.
- Murugan, R., V. Karajala-Subramanyam, M. Lee, S. Yende, L. Kong, M. Carter, D. C. Angus and J. A. Kellum (2010). "Acute kidney injury in non-severe pneumonia is associated with an increased immune response and lower survival." *Kidney Int* **77**(6): 527-535.
- Nguyen, H. B., E. P. Rivers, B. P. Knoblich, G. Jacobsen, A. Muzzin, J. A. Ressler and M. C. Tomlanovich (2004). "Early lactate clearance is associated with improved outcome in severe sepsis and septic shock." *Crit Care Med* **32**(8): 1637-1642.
- Nguyen, S. M. T., C. P. Rupprecht, A. Haque, D. Pattanaik, J. Yusin and G. Krishnaswamy (2021). "Mechanisms Governing Anaphylaxis: Inflammatory Cells, Mediators, Endothelial Gap Junctions and Beyond." *Int J Mol Sci* **22**(15).
- Ostermann, M., R. Bellomo, E. A. Burdmann, K. Doi, Z. H. Endre, S. L. Goldstein, S. L. Kane-Gill, K. D. Liu, J. R. Prowle, A. D. Shaw, N. Srisawat, M. Cheung, M. Jadoul, W. C. Winkelmayer and J. A. Kellum (2020). "Controversies in acute kidney injury: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Conference." *Kidney Int* **98**(2): 294-309.
- Peerapornratana, S., C. L. Manrique-Caballero, H. Gómez and J. A. Kellum (2019). "Acute kidney injury from sepsis: current concepts, epidemiology, pathophysiology, prevention and treatment." *Kidney Int* **96**(5): 1083-1099.
- Persichini, R., S. Silva, J.-L. Teboul, M. Jozwiak, D. Chemla, C. Richard and X. Monnet (2012). "Effects of norepinephrine on mean systemic pressure and venous return in human septic shock*." *Critical Care Medicine* **40**(12): 3146-3153.
- Petejova, N., A. Martinek, J. Zadrazil, M. Kanova, V. Klementa, R. Sigutova, I. Kacirova, V. Hrabovsky, Z. Svagera and D. Stejskal (2020). "Acute Kidney Injury in Septic Patients Treated by Selected Nephrotoxic Antibiotic Agents-Pathophysiology and Biomarkers-A Review." *Int J Mol Sci* **21**(19).
- Piccinni, P., D. N. Cruz, S. Gramaticopolo, F. Garzotto, M. Dal Santo, G. Aneloni, M. Rocco, E. Alessandri, F. Giunta, V. Michetti, M. Iannuzzi, C. Belluomo Anello, N. Brienza, M. Carlini, P. Pelaia, V. Gabbanelli and C. Ronco (2011). "Prospective multicenter study on epidemiology of acute kidney injury in the ICU: a critical care nephrology Italian collaborative effort (NEFROINT)." *Minerva Anestesiol* **77**(11): 1072-1083.
- Pich, H. and A. R. Heller (2015). "Obstruktiver Schock." *Der Anaesthesist* **64**(5): 403-419.
- Pickkers, P., M. Darmon, E. Hoste, M. Joannidis, M. Legrand, M. Ostermann, J. R. Prowle, A. Schneider and M. Schetz (2021). "Acute kidney injury in the critically ill: an updated review on pathophysiology and management." *Intensive Care Med* **47**(8): 835-850.
- Post, E. H., J. A. Kellum, R. Bellomo and J.-L. Vincent (2017). "Renal perfusion in sepsis: from macro- to microcirculation." *Kidney International* **91**(1): 45-60.
- Ronco, C., M. Haapio, A. A. House, N. Anavekar and R. Bellomo (2008). "Cardiorenal Syndrome." *Journal of the American College of Cardiology* **52**(19): 1527-1539.
- Ryoo, S. M., R. Ahn, J. Lee, C. H. Sohn, D. W. Seo, J. W. Huh, S.-B. Hong, C.-M. Lim, Y. Koh and W. Y. Kim (2018). "Timing of Repeated Lactate Measurement in Patients With Septic Shock at the Emergency Department." *The American Journal of the Medical Sciences* **356**(2): 97-102.

S3-Leitlinie Infarktbedingter kardiogener Schock (2019). "Diagnose, Monitoring und Therapie: Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e.V.; 2019 [AWMF-Registernummer 019/013].".

Sakr, Y., M.-J. Dubois, D. De Backer, J. Creteur and J.-L. Vincent (2004). "Persistent microcirculatory alterations are associated with organ failure and death in patients with septic shock*." Critical Care Medicine **32**(9): 1825-1831.

Sakr, Y., K. Reinhart, J.-L. Vincent, C. L. Sprung, R. Moreno, V. M. Ranieri, D. De Backer and D. Payen (2006). "Does dopamine administration in shock influence outcome? Results of the Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients (SOAP) Study*." Critical Care Medicine **34**(3): 589-597.

Scorcella, C., E. Damiani, R. Domizi, S. Pierantozzi, S. Tondi, A. Carsetti, S. Ciucani, V. Monaldi, M. Rogani, B. Marini, E. Adrario, R. Romano, C. Ince, E. C. Boerma and A. Donati (2018). "MicroDAIMON study: Microcirculatory DAILY MONitoring in critically ill patients: a prospective observational study." Ann Intensive Care **8**(1): 64.

Shankar-Hari, M., G. S. Phillips, M. L. Levy, C. W. Seymour, V. X. Liu, C. S. Deutschman, D. C. Angus, G. D. Rubenfeld and M. Singer (2016). "Developing a New Definition and Assessing New Clinical Criteria for Septic Shock: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3)." Jama **315**(8): 775-787.

Singer, M., C. S. Deutschman, C. W. Seymour, M. Shankar-Hari, D. Annane, M. Bauer, R. Bellomo, G. R. Bernard, J. D. Chiche, C. M. Coopersmith, R. S. Hotchkiss, M. M. Levy, J. C. Marshall, G. S. Martin, S. M. Opal, G. D. Rubenfeld, T. van der Poll, J. L. Vincent and D. C. Angus (2016). "The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3)." Jama **315**(8): 801-810.

Singh, S., A. Kanwar, P. R. Sundaragiri, W. Cheungpasitporn, A. G. Truesdell, S. T. Rab, M. Singh and S. Vallabhajosyula (2021). "Acute Kidney Injury in Cardiogenic Shock: An Updated Narrative Review." J Cardiovasc Dev Dis **8**(8).

Soto, G. J., A. J. Frank, D. C. Christiani and M. N. Gong (2012). "Body mass index and acute kidney injury in the acute respiratory distress syndrome." Crit Care Med **40**(9): 2601-2608.

Spanos, A., S. Jhanji, A. Vivian-Smith, T. Harris and R. M. Pearse (2010). "EARLY MICROVASCULAR CHANGES IN SEPSIS AND SEVERE SEPSIS." Shock **33**(4): 387-391.

Spronk, P. E., D. F. Zandstra and C. Ince (2004). "Bench-to-bedside review: sepsis is a disease of the microcirculation." Crit Care **8**(6): 462-468.

Standl, T., T. Annecke, I. Cascorbi, A. R. Heller, A. Sabashnikov and W. Teske (2018). "The Nomenclature, Definition and Distinction of Types of Shock." Dtsch Arztebl Int **115**(45): 757-768.

Suarez-de-la-Rica, A., V. Anillo, A. Montero, C. Hernandez-Gancedo, A. Lopez-Tofiño, F. Gilsanz and E. Maseda (2017). "Risk factors for acute kidney injury in critically ill patients with complicated intra-abdominal infection." J Crit Care **38**: 104-108.

Summers, R. L., S. D. Baker, S. A. Sterling, J. M. Porter and A. E. Jones (2013). "Characterization of the spectrum of hemodynamic profiles in trauma patients with acute neurogenic shock." J Crit Care **28**(4): 531.e531-535.

Tachon, G., A. Harrois, S. Tanaka, H. Kato, O. Huet, J. Pottecher, E. Vicaut and J. Duranteau (2014). "Microcirculatory Alterations in Traumatic Hemorrhagic Shock*." Critical Care Medicine **42**(6): 1433-1441.

Teasdale, G., B. Jennett and Glasgow University "Glasgow Coma Scale. Online verfügbar unter: <https://www.glasgowcomascale.org>, zuletzt geprüft am 02.05.2025.".

Trzeciak, S., R. P. Dellinger, J. E. Parrillo, M. Guglielmi, J. Bajaj, N. L. Abate, R. C. Arnold, S. Colilla, S. Zanotti and S. M. Hollenberg (2007). "Early microcirculatory perfusion derangements in patients with severe sepsis and septic shock: Relationship to hemodynamics, oxygen transport, and survival." Annals of Emergency Medicine **49**(1): 88-98.e82.

- Uchino, S., J. A. Kellum, R. Bellomo, G. S. Doig, H. Morimatsu, S. Morgera, M. Schetz, I. Tan, C. Bouman, E. Macedo, N. Gibney, A. Tolwani, C. Ronco, Beginning and f. t. Ending Supportive Therapy for the Kidney Investigators (2005). "Acute Renal Failure in Critically Ill Patients A Multinational, Multicenter Study." JAMA **294**(7): 813-818.
- Vellinga, N. A. R., E. C. Boerma, M. Koopmans, A. Donati, A. Dubin, N. I. Shapiro, R. M. Pearse, P. H. J. van der Voort, A. M. Dondorp, T. Bafi, M. Fries, T. Akarsu-Ayazoglu, A. Pranskunas, S. Hollenberg, G. Balestra, M. van Iterson, F. Sadaka, G. Minto, U. Aypar, F. J. Hurtado, G. Martinelli, D. Payen, F. van Haren, A. Holley, H. Gomez, R. L. Mehta, A. H. Rodriguez, C. Ruiz, H. S. Canales, J. Duranteau, P. E. Spronk, S. Jhanji, S. Hubble, M. Chierago, C. Jung, D. Martin, C. Sorbara, J. Bakker and C. Ince (2017). "Mildly elevated lactate levels are associated with microcirculatory flow abnormalities and increased mortality: a microSOAP post hoc analysis." Crit Care **21**(1): 255.
- Vijayan, A., E. M. Abdel-Rahman, K. D. Liu, S. L. Goldstein, A. Agarwal, M. D. Okusa and J. Cerda (2021). "Recovery after Critical Illness and Acute Kidney Injury." Clin J Am Soc Nephrol **16**(10): 1601-1609.
- Vincent, J.-L., Y. Sakr, C. L. Sprung, V. M. Ranieri, K. Reinhart, H. Gerlach, R. Moreno, J. Carlet, J.-R. Le Gall, D. Payen and o. b. o. t. S. O. i. A. I. P. Investigators (2006). "Sepsis in European intensive care units: Results of the SOAP study*." Critical Care Medicine **34**(2): 344-353.
- Vincent, J. L. and D. De Backer (2013). "Circulatory shock." N Engl J Med **369**(18): 1726-1734.
- Wang, N., P. Wang, W. Li, L. Jiang, M. Wang, B. Zhu and X. Xi (2022). "Prognostic significance of malnutrition risk in elderly patients with acute kidney injury in the intensive care unit." BMC Nephrol **23**(1): 335.
- Watchorn, J., D. Huang, K. Bramham and S. Hutchings (2022). "Decreased renal cortical perfusion, independent of changes in renal blood flow and sublingual microcirculatory impairment, is associated with the severity of acute kidney injury in patients with septic shock." Crit Care **26**(1): 261.
- Wernly, B., J. Bakker and C. Jung (2020). "Venous blood lactate concentrations in patients with shock: Interesting but not really helpful." Journal of Critical Care **58**: 125-126.
- White, K. C., A. Serpa-Neto, R. Hurford, P. Clement, K. B. Laupland, E. See, J. McCullough, H. White, K. Shekar, A. Tabah, M. Ramanan, P. Garrett, A. G. Attokaran, S. Luke, S. Senthuran, P. McIlroy and R. Bellomo (2023). "Sepsis-associated acute kidney injury in the intensive care unit: incidence, patient characteristics, timing, trajectory, treatment, and associated outcomes. A multicenter, observational study." Intensive Care Med **49**(9): 1079-1089.
- Willam, C., M. Abu-Tair, M. Bayer, R. Bellmann, F. Brunkhorst, F. Custodis, J. Galle, C. Hermes, M. Joannidis, S. John, A. Jörres, T. Kerz, D. Kindgen-Milles, M. Koczor, R. Kram, M. K. Kuhlmann, M. Oppert, G. Schlieper, M. Schmitz, A. Zarbock and M. Meersch (2025). "S3-Leitlinie Nierenersatztherapie in der Intensivmedizin." Medizinische Klinik - Intensivmedizin und Notfallmedizin.
- Yoshida, T., T. Yoshida, H. Noma, T. Nomura, A. Suzuki and T. Mihara (2023). "Diagnostic accuracy of point-of-care ultrasound for shock: a systematic review and meta-analysis." Crit Care **27**(1): 200.
- Zarbock, A., M. K. Nadim, P. Pickkers, H. Gomez, S. Bell, M. Joannidis, K. Kashani, J. L. Koyner, N. Pannu, M. Meersch, T. Reis, T. Rimmelé, S. M. Bagshaw, R. Bellomo, V. Cantaluppi, A. Deep, S. De Rosa, X. Perez-Fernandez, F. Husain-Syed, S. L. Kane-Gill, Y. Kelly, R. L. Mehta, P. T. Murray, M. Ostermann, J. Prowle, Z. Ricci, E. J. See, A. Schneider, D. E. Soranno, A. Tolwani, G. Villa, C. Ronco and L. G. Forni (2023). "Sepsis-associated acute kidney injury: consensus report of the 28th Acute Disease Quality Initiative workgroup." Nature Reviews Nephrology **19**(6): 401-417.
- Zhao, G. J., C. Xu, J. C. Ying, W. B. Lü, G. L. Hong, M. F. Li, B. Wu, Y. M. Yao and Z. Q. Lu (2020). "Association between furosemide administration and outcomes in critically ill patients with acute kidney injury." Crit Care **24**(1): 75.
- Zhu, A., R. H. Whitlock, T. W. Ferguson, M. Nour-Mohammadi, P. Komenda, C. Rigatto, D. Collister, C. Bohm, N. L. Reaven, S. E. Funk and N. Tangri (2022). "Metabolic Acidosis is Associated With Acute Kidney Injury in Patients With CKD." Kidney Int Rep **7**(10): 2219-2229.

6. Anhang

Parameter	Gesamtkohorte	AKI	Kein AKI	p-Wert
Hauptaufnahmegrund [N (%)]				
Herzstillstand/ Reanimation	58 (52,7)	33 (55,9)	25 (49)	0,47
Sepsis	22 (20)	10 (16,9)	12 (23,5)	0,39
Herzinsuffizienz/ Myokardinfarkt	15 (13,6)	10 (16,9)	5 (9,8)	0,28
Respirationsversagen	1 (0,9)	1 (1,7)	0 (0)	>0,99
Neurologisch	5 (4,5)	2 (3,4)	3 (5,9)	0,66
Postoperativ	1 (0,9)	0 (0)	1 (2)	0,46
Hämorrhagisch	8 (7,3)	3 (5,1)	5 (9,8)	0,47

Tabelle A1: Hauptaufnahmegrund. Angabe in Anzahl und Prozent; AKI = akute Nierenschädigung, N = Anzahl.

Parameter	Gesamtkohorte	AKI	Kein AKI	p-Wert
Komorbiditäten [N (%)]				
Herzinsuffizienz	19 (17,3)	11 (18,6)	8 (15,7)	0,68
Chronische Nierenerkrankung (Stadium 2-3)	24 (21,8)	15 (25,4)	9 (17,6)	0,325
Malignität	12 (10,9)	6 (10,2)	6 (11,8)	0,79
Diabetes mellitus	37 (33,6)	23 (39)	14 (27,5)	0,2
COPD	19 (17,3)	11 (18,6)	8 (15,7)	0,68
Leberzirrhose	11 (10)	7 (11,9)	4 (7,8)	0,48
Rauchen	30 (29,7)	13 (25,5)	17 (34)	0,35
Arterielle Hypertonie	51 (46,4)	29 (49,2)	22 (43,1)	0,53

Tabelle A2: Komorbiditäten. Angabe in Anzahl und Prozent; N = Anzahl, AKI = akute Nierenschädigung, COPD = chronisch obstruktive Lungenerkrankung.

Parameter	Gesamtkohorte	AKI	Kein AKI	RR [95% CI]	p-Wert
Tod auf Intensivstation [N (%)]	49 (44,5)	35 (59,3)	14 (27,5)	2,16 [1,32-3,54]	0,001*
Tod im Krankenhaus [N (%)]	54 (49,1)	38 (64,4)	16 (31,4)	2,05 [1,31-3,21]	0,001*
30-Tage-Mortalität [N (%)]	52 (47,3)	37 (62,7)	15 (29,4)	2,13 [1,33-3,41]	<0,001*
12-Monats-Mortalität [N(%)]	63 (67)	42 (79,2)	21 (51,2)	1,55 [1,12-2,15]	0,004*

Tabelle A3: Mortalität. Angabe in Anzahl und Prozent; N = Anzahl, AKI = akute Nierenschädigung, RR = relatives Risiko, CI = Konfidenzintervall, * = signifikanter Unterschied.

Prädiktoren	Omnibus Tests	Nagelkerkes R ²	Regressionskoeffizient B	OR [95% CI]	p-Wert
<i>Perfused DeBacker Density small</i> M1 [mm ⁻¹]	p=0,43	0,01	-0,09	0,92 [0,73-1,14]	0,43
PPV <i>small</i> M1 [%]	p=0,15	0,03	-0,03	0,97 [0,93-1,01]	0,16
<i>Perfused DeBacker Density small</i> M2 [mm ⁻¹]	p=0,67	0,003	-0,06	0,95 [0,73-1,23]	0,68
PPV <i>small</i> M2 [%]	p=0,18	0,03	0,04	1,04 [0,98-1,1]	0,19
Laktat bei Aufnahme [mmol/l]	p=0,002	0,11	0,17	1,19 [1,05-1,34]	0,007*
Laktat 6h nach Aufnahme [mmol/l]	p<0,001	0,23	0,24	1,27 [1,11-1,46]	0,001*

Tabelle A4: Zusammenfassung der einfachen binär logistischen Regressionsanalysen. Das Kriterium ist das Auftreten einer akuten Nierenschädigung. M1 = Messzeitpunkt 1, M2 = Messzeitpunkt 2, h = Stunden, PPV *small* = *Percentage of perfused small vessels*, OR = Odds Ratio, CI = Konfidenzintervall, * = signifikanter Zusammenhang.

Prädiktoren	Omnibus Tests	Nagelkerkes R ²	Regressionskoeffizient B	OR [95% CI]	p-Wert
<i>Perfused DeBacker Density small M1</i> [mm ⁻¹]	p=0,56	0,01	0,09	1,09 [0,82-1,45]	0,56
PPV <i>small M1</i> [%]	p=0,63	0,01	-0,01	0,99 [0,95-1,04]	0,64
<i>Perfused DeBacker Density small M2</i> [mm ⁻¹]	p=0,84	0,001	0,04	1,04 [0,74-1,45]	0,84
PPV <i>small M2</i> [%]	p=0,92	<0,001	-0,004	0,996 [0,93-1,07]	0,92
Laktat bei Aufnahme [mmol/l]	p=0,22	0,034	0,08	1,08 [0,95-1,23]	0,24
Laktat 6h nach Aufnahme [mmol/l]	p<0,001	0,37	0,31	1,37 [1,11-1,68]	0,003*

Tabelle A5: Zusammenfassung der einfachen binär logistischen Regressionsanalysen. Das Kriterium ist der Tod auf Intensivstation. M1 = Messzeitpunkt 1, M2 = Messzeitpunkt 2, h = Stunden, PPV *small* = *Percentage of perfused small vessels*, OR = Odds Ratio, CI = Konfidenzintervall, * = signifikanter Zusammenhang.

Prädiktoren	Regressionskoeffizient B	HR [95% CI]	p-Wert
<i>Perfused DeBacker Density small M1</i> [mm ⁻¹]	0,1	1,11 [0,93-1,32]	0,27
PPV <i>small M1</i> [%]	-0,01	0,99 [0,96-1,02]	0,46
<i>Perfused DeBacker Density small M2</i> [mm ⁻¹]	0,04	1,04 [0,81-1,34]	0,76
PPV <i>small M2</i> [%]	-0,01	0,995 [0,95-1,04]	0,84
Laktat bei Aufnahme [mmol/l]	0,05	1,06 [0,98-1,14]	0,16
Laktat 6h nach Aufnahme [mmol/l]	0,13	1,14 [1,06-1,23]	<0,001*

Tabelle A6: Zusammenfassung der Cox-Regressionsanalysen. Das Kriterium ist der Tod innerhalb von 30 Tagen nach der Aufnahme auf der Intensivstation. M1 = Messzeitpunkt 1, M2 = Messzeitpunkt 2, h = Stunden, PPV *small* = *Percentage of perfused small vessels*, HR = Hazard Ratio, CI = Konfidenzintervall, * = signifikanter Zusammenhang.

Prädiktoren	Regressionskoeffizient B	HR [95% CI]	p-Wert
<i>Perfused DeBacker Density small M1</i> [mm ⁻¹]	0,12	1,13 [0,96-1,34]	0,15
PPV <i>small</i> M1 [%]	-0,01	0,995 [0,97-1,02]	0,68
<i>Perfused DeBacker Density small M2</i> [mm ⁻¹]	0,06	1,06 [0,84-1,33]	0,65
PPV <i>small</i> M2 [%]	-0,01	0,99 [0,95-1,04]	0,73
Laktat bei Aufnahme [mmol/l]	0,06	1,06 [0,99-1,14]	0,1
Laktat 6h nach Aufnahme [mmol/l]	0,12	1,13 [1,06-1,22]	0,001*

Tabelle A7: Zusammenfassung der Cox-Regressionsanalysen. Das Kriterium ist der Tod innerhalb von einem Jahr nach der Aufnahme auf der Intensivstation. M1 = Messzeitpunkt 1, M2 = Messzeitpunkt 2, h = Stunden, PPV *small* = *Percentage of perfused small vessels*, HR = Hazard Ratio, CI = Konfidenzintervall, * = signifikanter Zusammenhang.