

Aus der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Nephrologie und
Internistische Intensivmedizin
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Einfluss der Nierenfunktion auf die metabolische Kompensation
der respiratorischen Azidose bei akuter Exazerbation der COPD
auf der Intensivstation**

**Effects of renal function on metabolic compensation of
respiratory acidosis in patients with acute exacerbation of COPD
in the Intensive Care Unit**

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Katharina Göttfried
aus Bad Soden/Ts.

Datum der Promotion: 29.11.2024

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	6
Tabellenverzeichnis	6
Abstract	7
1 Einleitung	10
1.1 COPD	10
1.1.1 COPD Definition	10
1.1.2 Pathophysiologie	10
1.1.3 Symptomatik und Verlauf.....	11
1.1.4 Diagnostik.....	11
1.1.5 Therapie	13
1.1.6 Prognose der akuten Exazerbation	15
1.2 Akute Nierenschädigung.....	15
1.2.1 Epidemiologie	15
1.2.2 Definition.....	16
1.2.3 Ätiopathogenese	17
1.2.4 Risikofaktoren und Komplikationen	18
1.2.5 Diagnostik.....	18
1.2.6 Therapie und Prognose	18
1.3 Akute Nierenschädigung bei akuter Exazerbation der COPD	19
2 Fragestellung	22
3 Patientenkollektiv und Methoden	23
3.1 Kollektiv	23
3.2 Datenerhebung und Dokumentation.....	24
3.3 Variablen.....	24
3.4 Gruppeneinteilung.....	25
3.5 Statistische Analyse.....	25
3.6 Literaturrecherche	26
4 Ergebnisse	27
4.1 Basisparameter.....	27
4.2 Behandlungsdaten	28
4.3 Laborparameter am Aufnahmetag und im Verlauf	32
4.4 Korrelation zwischen Bikarbonat und Kohlenstoffdioxidpartialdruck	35
4.5 Vergleich zwischen erwarteter und tatsächlicher Bikarbonatkonzentration	38
5 Diskussion	40
5.1 Diskussion der Prävalenz und Basischarakteristika	40

5.2	Diskussion der Mortalität	42
5.3	Diskussion der Säure-Basen-Regulation	43
5.4	Limitationen	45
5.5	Ausblick.....	46
6	Zusammenfassung.....	47
	Literaturverzeichnis	48
	Eidesstattliche Versicherung.....	53
	Lebenslauf	54
	Publikationsliste	56
	Danksagung.....	57

Abkürzungsverzeichnis

%	Prozent
°C	Grad Celsius
µg/kg/min	Mikrogramm/Kilogramm/Minute
µl	Mikroliter
95%-KI	95%-Konfidenzintervall
ADH	Antidiuretisches Hormon
AECOPD	akute Exazerbation der COPD
AKI	akute Nierenschädigung
BGA	Blutgasanalyse
bzw	beziehungsweise
CAT	COPD Assessment Test
CKD	chronische Niereninsuffizienz
CO ₂	Kohlenstoffdioxid
COPD	chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CPAP	Continuous Positive Airway Pressure
CRP	C-reaktives Protein
ECMO	extrakorporale Membranoxygenierung
expHCO ₃ ⁻	erwartete Bikarbonatkonzentration
FEV1	Einsekundenkapazität
FEV1/FVC	relative Einsekundenkapazität
FiO ₂	inspiratorische Sauerstoffkonzentration
FVC	forcierte Vitalkapazität
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
ggf.	gegebenenfalls
GOLD	Global initiative for chronic Obstructive lung Disease
h	Stunde
H ⁺	Wasserstoffion
HCO ₃ ⁻	Bikarbonat
i.d.R.	in der Regel
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
ICS	inhalative Glukokortikoide
ITS	Intensivstation

KDIGO.....	Kidney Disease: Global Improving Outcome
KHK	koronare Herzkrankheit
l	Liter
LABA.....	lang wirksame β 2-Agonisten
LAMA.....	lang wirksame Anticholinergika
mg/dl.....	Miligramm/Deziliter
ml/d	Mililiter/Tag
ml/kg/h.....	Mililiter/Kilogramm/Stunde
ml/min/1,73m ²	Mililiter/Minute/1,73 Quadratmeter
mmHg.....	Milimeter Quecksilbersäule
mmol/l.....	Milimol/Liter
mMRC.....	Modified British Medical Research Council
ng/dl.....	Nanogramm/Deziliter
NIV	nicht-invasive Beatmung
p _a O ₂ /FiO ₂	Horovitz-Quotient
pCO ₂	Kohlenstoffdioxidpartialdruck
PCT.....	Procalcitonin
PDE4.....	Phosphodiesterase 4
pO ₂	Sauerstoffpartialdruck
RAAS.....	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
SOFA.....	Sequential Organ Failure Assessment
u.a.....	unter anderem
v.a.....	vor allem
vs.....	versus
z.B.	zum Beispiel
Z.n.....	Zustand nach

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Einteilung der COPD in die Gruppen A-D mit jeweiliger Basistherapie	14
Abbildung 2: Patientenkollektiv.....	23
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven.....	30
Abbildung 4: glomeruläre Filtrationsrate abhängig von der Nierenfunktion	33
Abbildung 5: Parameter des Säure-Basen-Haushalts abhängig von der Nierenfunktion.....	34
Abbildung 6: Scatterplots.....	36
Abbildung 7: Verhältnis von Bikarbonatkonzentration zu Kohlenstoffdioxidpartialdruck.....	37
Abbildung 8: akute und chronische metabolische Kompensation der respiratorischen Azidose.....	38

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Spirometrische Einteilung der Obstruktion nach GOLD I-IV	12
Tabelle 2: Einteilung der Dyspnoe nach mMRC.....	13
Tabelle 3: Einteilung der Grade der akuten Nierenschädigung nach KDIGO	16
Tabelle 4: Basischarakteristika.....	27
Tabelle 5: Verlaufparameter	29
Tabelle 6: Cox-Regression für Gesamtüberleben von 474 Fällen	31
Tabelle 7: Laborparameter am Aufnahmetag	32
Tabelle 8: Laborparameter im Verlauf.....	35
Tabelle 9: Analyse des Einfluss des Kohlenstoffdioxidpartialdrucks auf die Bikarbonatkonzentration im gemischten Modell	37

Abstract

Deutsch

Einleitung: Die chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) ist eine häufige chronische Erkrankung und weltweit die dritthäufigste Todesursache (1, 2). Im Rahmen einer akuten Exazerbation der COPD (AECOPD) leiden die Patient*innen häufig unter einer respiratorischen Azidose (2, 3). Diese gilt es über die Atmung oder gesteigerte Bikarbonatretention der Nieren zu kompensieren (3). Eine akute Nierenschädigung (AKI) ist eine häufige Komplikation bei intensivpflichtigen Patient*innen und kann die metabolische Kompensation von Störungen des Säure-Basen-Haushalts beeinträchtigen (4-6).

Fragestellung: Eine respiratorische Azidose geht mit schwerwiegenden Komplikationen und einer erhöhten Mortalität einher (7). Eine ausreichende Datenlage zum Einfluss der Nierenfunktion auf das Säure-Basen-Gleichgewicht bei akuter COPD-Exazerbation existiert nicht. Im Rahmen dieser Arbeit wurde der Grad der metabolischen Kompensation einer respiratorischen Azidose bei Patient*innen mit COPD-Exazerbation und akuter Nierenschädigung im Vergleich zu Patient*innen ohne akute Nierenschädigung untersucht.

Methodik: Analysiert wurden die klinischen Daten aller Patient*innen, die aufgrund einer akuten Exazerbation der COPD zwischen 2009 und 2021 auf zwei internistischen Intensivstationen der Charité-Universitätsmedizin Berlin behandelt wurden. Das Gesamtkollektiv wurde retrospektiv anhand der KDIGO-Definition für die akute Nierenschädigung in eine Patientengruppe mit akuter Nierenschädigung (AKI) und eine ohne akute Nierenschädigung (NOAKI) aufgeteilt. Mithilfe von Korrelationen, Quotienten und errechneten Erwartungswerten wurde das Ausmaß der metabolischen Kompensation in den einzelnen Nierenfunktionsstadien verglichen. Zudem wurde die Mortalität mit einem Kaplan-Meier-Verfahren gegenübergestellt und der Einfluss verschiedener Faktoren auf das Mortalitätsrisiko in einer Regressionsanalyse beurteilt.

Ergebnisse: Es wurden insgesamt 498 Patient*innen inkludiert. In 278 (55,8 %) Fällen lag eine AKI vor. Davon erlitten 139 Patient*innen (50 %) eine AKI im Stadium 3. Die Patient*innen mit AKI hatten öfter Komorbiditäten wie Diabetes mellitus, Herz- oder Niereninsuffizienz. Die AKI-Patient*innen waren signifikant schwerer erkrankt (SOFA-Score 6 vs. 3), häufiger invasiv (53,6 vs. 13,6 %) und länger beatmet (92 vs. 14 h) sowie länger in intensivstationärer Behandlung (8 vs. 3 Tage). Akut-Nierengeschädigte sind während des ITS-Aufenthaltes häufiger verstorben (16,2 vs. 4,5 %). Die 30-Tages-Mortalität war ebenfalls höher. Die Bikarbonatkonzentrationen im Verhältnis zu den Kohlenstoffdioxidpartialdrücken der AKI-Gruppe waren signifikant niedriger. Auch der pH war

azidotischer. Je höhergradig die AKI war, desto geringer zeigte sich der metabolische Ausgleich der respiratorischen Azidose.

Zusammenfassung: Die Patient*innen mit AKI waren schwerer erkrankt, kompensierten die respiratorische Azidose schlechter und zeigten eine höhere Mortalität als die Patient*innen der Vergleichsgruppe.

Englisch

Introduction: Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) is a frequent chronic disease and the third leading cause of death in the world (1, 2). During an acute exacerbation of COPD (AECOPD) the patients are suffering from respiratory acidosis (2, 3). To compensate this respiratory acidosis an improvement of ventilation or of renal retention of bicarbonate are necessary (3). Acute kidney injury (AKI) is a frequent complication in Intensive Care Patients and can affect the extent of metabolic compensation of acid-base-disorders (4-6).

Objectives: A respiratory acidosis is connected to severe complications and consequently to a higher risk of mortality (7). There is no sufficient data available concerning the effects of the renal function on the acid-base balance in patients with AECOPD. The aim of this analysis was to examine the degree of metabolic compensation of respiratory acidosis in patients with AECOPD and AKI in comparison to patients without AKI.

Methods: The clinical data of all patients who were admitted to two medical intensive care units (ICU) of Charité-Universitätsmedizin Berlin from 2009 to 2021 because of acute exacerbation of COPD was analysed. Based on the criteria of KDIGO for acute kidney injury the whole study population was retrospectively separated in a group with AKI (AKI) and a group without AKI (NOAKI). The intensity of metabolic compensation in the different states of renal function was compared with the help of correlations, quotients and calculated expected values. The survival in the different groups was investigated and compared using Kaplan-Meier-Analysis and the effects of different factors on mortality were evaluated in a regression analysis.

Results: In this analysis a total of 498 patients were included. 278 patients (55,8 %) suffered from an AKI. From those patients 139 (50 %) presented an AKI stage 3. The patients with AKI had more often comorbidities like Diabetes mellitus, chronic heart failure or chronic kidney disease (CKD). The patients with AKI were significantly sicker (SOFA-Score 6 vs. 3), more often intubated (53,6 vs. 13,6 %) and

longer ventilated (92 vs. 14 h). They were also treated longer in the ICU (8 vs. 3 days). The ICU mortality in the group with AKI was higher (16,2 vs. 4,5 %). The 30-days mortality was also higher. The concentration of bicarbonate in relation to the carbon dioxide partial pressure was significantly lower in the AKI-group. The pH values in this group were also more acidotic. In patients with higher graded AKI the metabolic compensation of respiratory acidosis occurred in a lower extent.

Conclusion: The patients with AKI were sicker, compensated their respiratory acidosis to a lesser extent than patients without AKI and showed a higher mortality compared to the group without AKI.

1 Einleitung

1.1 COPD

Die chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) ist eine häufige chronische Erkrankung der Atmungsorgane. Schätzungsweise 10-13,2 % der Bevölkerung über 40 Jahre in Deutschland sind betroffen (1, 8). Als weltweit dritthäufigste Todesursache ist die COPD für 6 % aller Todesfälle im Jahr 2019 verantwortlich gewesen (2, 9). Im Rahmen einer akuten Exazerbation benötigen etwa 15-31 % der COPD-Patient*innen eine stationäre Behandlung (3, 10). Die COPD hat somit eine erhebliche, medizinische und ökonomische Bedeutung (3).

1.1.1 COPD Definition

Die COPD ist eine chronisch progredient verlaufende Erkrankung mit einer Atemflussobstruktion und respiratorischen Symptomen wie Dyspnoe, Husten und Sputumproduktion (2). Bei dieser Krankheit kommt es zu einer chronischen Entzündungsreaktion in den Atemwegen und Alveolen, die meistens durch toxische Gase oder Partikel ausgelöst wird (2). Das Rauchen stellt hierbei die häufigste Ursache dar (2). Das Emphysem zählt zu den Strukturveränderungen bei COPD-Patient*innen und beschreibt eine Zerstörung der gasaustauschenden Oberflächen der Lunge mit konsekutiver Überblähung der Alveolen (2).

1.1.2 Pathophysiologie

Die Pathophysiologie der COPD ist durch eine chronische Entzündung der kleinen Atemwege gekennzeichnet. Diese chronische Entzündung wird durch den über inhalative Noxen ausgelösten oxidativen Stress getriggert. Die Infiltration von Immunzellen führt zu einer strukturellen und funktionellen Obstruktion und überschießenden Mukussektion. Verantwortlich ist u.a. eine Verschiebung des physiologischen Proteasen-Proteaseninhibitoren-Gleichgewichts in Richtung der Proteasen und damit einhergehender Störung der Reparaturmechanismen des Lungengewebes. Die Proteasen destruieren das Lungenparenchym und begünstigen die Bildung eines Emphysems. Zudem induzieren aktivierte Fibroblasten die Fibrosierung. Folglich verliert die Lunge ihre elastischen Rückstellkräfte und damit die Fähigkeit zum Offenhalten der Atemwege bei der Ausatmung. Es kommt zum sogenannten Air trapping, einem Anstieg des Residualvolumens, und der progressiven Atemflusslimitation. Verstärkt wird dieser Prozess durch den Alveolenkollaps in Folge der Zerstörung

des Flimmerepithels und der Surfactantschicht. Zu den Spätkomplikationen zählen die pulmonale Hypertonie bis hin zur gesteigerten Rechtsherzbelastung (Cor pulmonale). Ursächlich hierfür sind v.a. die hypoxische Vasokonstriktion der kleinen pulmonalen Arterien sowie der Verlust des pulmonalen Kapillarbetts. Schlussendlich resultiert ein Ventilations-Perfusions-Mismatch in Verbindung mit einer gestörten Oxygenierung und Decarboxylierung (2, 11, 12).

1.1.3 Symptomatik und Verlauf

Dyspnoe und Husten gelten als die für eine COPD charakteristischen Hauptsymptome (2).

Die COPD ist mit zahlreichen Komplikationen vergesellschaftet. Die Wichtigste stellt die akute Exazerbation (AECOPD) dar. Sie ist eine akute Verschlechterung der respiratorischen Symptomatik, die einer zusätzlichen Therapie bedarf (2). Die akute Symptomzunahme geht dabei über das normale Maß der täglichen Schwankungen hinaus (13). Zu den Leitsymptomen der AECOPD zählen die zunehmende Atemnot, das vermehrte Husten und der Anstieg der Sputumproduktion mit einer möglichen gelb-grünen Verfärbung des Auswurfs (2). Die meisten Exazerbationen sind infektgetriggert (2). Eine schwere Exazerbation ist über die Notwendigkeit einer stationären Aufnahme oder Vorstellung in der Notaufnahme definiert (2). Sie ist klinisch an einer Tachypnoe, Zyanose und dem Einsatz der Atemhilfsmuskulatur erkennbar. Außerdem kann es zu peripheren Ödemen und Bewusstseinsveränderungen kommen (2). Eine potentielle Lebensbedrohung geht v.a. von einer globalen respiratorischen Insuffizienz aus. Diese ist durch eine Hypoxämie (arterieller Sauerstoffpartialdruck $pO_2 < 60$ mmHg) trotz zusätzlicher Sauerstoffgabe und Hyperkapnie (arterieller Kohlenstoffpartialdruck $pCO_2 > 60$ mmHg) oder Azidose (Blut-pH $\leq 7,25$) geprägt (2, 11). Eine Hypoxämie ist primär durch eine pulmonale Diffusionsstörung bedingt, während eine Hyperkapnie sich vornehmlich aufgrund einer Ventilationsstörung beispielsweise im Rahmen einer Obstruktion ausbildet (14).

1.1.4 Diagnostik

Die Spirometrie gilt als diagnostisches Mittel der Wahl und wird nach Applikation eines kurzwirksamen Bronchodilatators durchgeführt. Hierbei wird die forcierte Vitalkapazität (FVC) und die Einsekundenkapazität (FEV1) gemessen. Das nach maximaler Inspiration maximal forciert ausgeatmete Volumen bildet die FVC. Die FEV1 wird als das maximal ausgeatmete Volumen in der ersten Sekunde des FVC-Manövers definiert. Eine Bestätigung der für die COPD typischen irreversiblen

Atemflusslimitation liefert eine relative Einsekundenkapazität (FEV1/FVC) kleiner als 0,7 (2, 15). Differentialdiagnostisch liegt beim Asthma bronchiale eine reversible Atemflusslimitation vor (11). Des Weiteren kann ein Röntgen-Thorax angefertigt werden. Charakteristisch sind aufgrund der Überblähung ein abgeflachtes Diaphragma, erweiterte Rippenzwischenräume und eine Transparenzerhöhung der Lunge (2). Außerdem können bei einer durch eine Pneumonie ausgelösten Exazerbation Infiltrate im Röntgenbild nachgewiesen werden (2, 16).

Mit Hilfe einer Blutgasanalyse (BGA) können in kurzer Zeit der pH, die Partialdrücke von Sauerstoff (pO₂) und Kohlendioxid (pCO₂), das Säure-Basen-Gleichgewicht sowie die Elektrolytkonzentrationen im Blut bestimmt werden. Die BGA trägt entscheidend zur Diagnostik und Verlaufskontrolle von respiratorischen und metabolischen Störungen des Säure-Basen-Haushalts bei (14). Im Rahmen der COPD kommt es aufgrund einer Ventilationsstörung zu einer Hyperkapnie und respiratorischen Azidose (3). Diese ist über einen pH < 7,35 (Norm: 7,35-7,45) und einen pCO₂ > 45 mmHg (Norm: 36-45 mmHg) definiert (2, 3, 14). Die metabolische Kompensation kann anhand der Standard-Bikarbonatkonzentration kontrolliert werden. Sie beträgt normalerweise 20-27 mmol/l und ist im kompensierten oder chronischen Stadium der respiratorischen Azidose erhöht (3, 14). Das Laktat ist ein weiterer, in der BGA erhobener Parameter. Dieses Stoffwechselprodukt entsteht bei anaerober Glykolyse oder Minderdurchblutung von Gewebe. Auch bei schweren Infektionen, Sepsis oder Leberfunktionsstörungen kann der Laktatspiegel (Referenzbereich von 4,5-20 mg/dl) ansteigen (14).

Da die meisten Exazerbationen infektsbedingt sind, können ebenso Entzündungsparameter zur Diagnostik, Therapieentscheidung und schließlich Therapiekontrolle hinzugezogen werden. Hierzu zählen das C-reaktive Protein (CRP), das Procalcitonin (PCT) und die Leukozytenzahl (11, 14).

1.1.4.1 Einteilung nach GOLD

Tabelle 1: Spirometrische Einteilung der Obstruktion nach GOLD I-IV (2)

GOLD Stadium	FEV1 in % von Soll nach Bronchodilatation	Schweregrad der Atemflusslimitation
GOLD I	≥ 80	mild
GOLD II	50 - 79	moderat
GOLD III	30 - 49	schwer
GOLD IV	< 30	sehr schwer

GOLD: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease; FEV1: Einsekundenkapazität

Die Klassifikation der COPD richtet sich nach den Leitlinien der Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Ausgehend von einem Patientenkollektiv mit einer relativen Einsekundenkapazität FEV₁/FVC von unter 0,7 wird die Einteilung mittels der postbronchodilatatorischen Einsekundenkapazität FEV₁ vorgenommen (Tabelle 1). Daraus resultiert der in GOLD I bis IV unterteilte Schweregrad der Atemwegsobstruktion. Die FEV₁ korreliert jedoch nur schwach mit der Klinik der Patient*innen. Ergänzend erfolgt die Zuweisung in die Gruppen A bis D über die Anzahl der Exazerbationen pro Jahr und die über Scoringsysteme quantifizierte klinische Symptomatik. Hierzu zählen der Modified British Medical Research Council (mMRC) und der COPD Assessment Test (CAT). Der mMRC erfasst die verschiedenen Stufen der Dyspnoe (Tabelle 2), während der CAT den Verlauf und die Auswirkungen der Beschwerden beurteilt (2).

Tabelle 2: Einteilung der Dyspnoe nach mMRC (2, 11)

mMRC-Grad	
0	Atemnot nur bei außergewöhnlicher Belastung
1	Atemnot beim Treppensteigen oder Bergaufgehen
2	Atemnot beim Gehen in der Ebene
3	Patient*in muss wegen Atemnot nach 100 m anhalten
4	Atemnot beim An-/Ausziehen, Patient*in ist zu kurzatmig, um das Haus zu verlassen

mMRC: Modified British Medical Research Council

1.1.5 Therapie

1.1.5.1 Nichtmedikamentöse Therapie

Das Meiden von Noxen, v.a. der Zigarettenrauchexposition, gehört zu den wichtigsten Pfeilern der nichtmedikamentösen Therapie. Empfohlen wird zudem eine Impfung gegen Pneumokokken und Influenza zur Infektprophylaxe (2). Des Weiteren sollten die Patient*innen im Umgang mit ihrer Krankheit geschult und Übungen zur Verbesserung der physischen und psychischen Verfassung eingeleitet werden (2).

1.1.5.2 Medikamentöse Therapie

Initial wird eine inhalative Therapie mit Bronchodilatoren begonnen. Ziel ist eine Verbesserung der Symptome und FEV₁ durch Entspannung der glatten Atemwegsmuskulatur. Diese wird über diverse Angriffspunkte der β_2 -Agonisten und Anticholinergika erreicht. Eine Kombination der verschiedenen

Substanzklassen erzielt eine bessere Symptomlinderung. In höheren Stadien können die Bronchodilatoren durch inhalative Glukokortikoide (ICS) zur Reduktion der Frequenz und Schwere von Exazerbationen ergänzt werden. Die medikamentöse Therapie orientiert sich an der COPD-Einteilung nach GOLD (Abbildung 1) (2).

		<i>klinisches Assessment</i>	
		mMRC ≤ 1 CAT < 10	mMRC ≥ 2 CAT ≥ 10
Exazerbationen pro Jahr	≥ 2 Exazerbationen oder ≥ 1 Krankenhausaufenthalt	Gruppe C LAMA	Gruppe D LAMA oder LAMA+LABA oder ICS+LABA
	≤ 1 Exazerbation	Gruppe A Bronchodilatator bei Bedarf	Gruppe B LABA oder LAMA

Abbildung 1: Einteilung der COPD in die Gruppen A-D mit jeweiliger Basistherapie (2, 17)

LABA: lang wirksame β_2 -Agonisten; LAMA: lang wirksame Anticholinergika; ICS: inhalative Glukokortikoide

1.1.5.3 Therapie der akuten Exazerbation

Im Rahmen einer akuten Exazerbation sollte eine Inhalationstherapie mit kurzwirksamen β_2 -Agonisten, ggf. in Kombination mit kurzwirksamen Anticholinergika, und eine systemische Glukokortikoidgabe initiiert werden. Bei Verdacht auf Exazerbation aufgrund von einer bakteriellen Infektion ist eine Antibiotikatherapie indiziert (2).

Neben der medikamentösen Therapie erfolgt zunächst eine einfache Sauerstoffgabe. Bei persistierender Hypoxämie und Hyperkapnie sollte eine nicht-invasive Beatmung (NIV) mit Druckunterstützung begonnen werden (2, 18). Die NIV-Therapie dient der Verbesserung der Oxygenierung, Decarboxylierung und respiratorischen Azidose durch Rekrutierung von kollabierten

Alveolen und Korrektur des Ventilations-Perfusions-Ungleichgewichts (2, 19). Sie führt auch zu einer Verminderung der Atemarbeit und reduziert die Wahrscheinlichkeit einer notwendigen invasiven Beatmung (2, 19). Eine invasive Beatmung ist bei NIV-Versagen und respiratorischer Erschöpfung indiziert (2, 18, 19). Die nasale Highflow-Sauerstoff-Therapie kann ergänzend zur NIV oder bei NIV-Intoleranz angewendet werden (2, 20-22).

1.1.6 Prognose der akuten Exazerbation

Ungünstige Prognosefaktoren sind persistierende Hyperkapnie und invasive Beatmung, $> 38\text{ °C}$ Körpertemperatur und Leukozytose $\geq 15 \times 10^9/l$ wie bei einer Pneumonie, arterieller Mitteldruck < 65 mmHg und eine Serumkreatininkonzentration von $> 1,5$ mg/dl im Sinne einer eingeschränkten Nierenfunktion (16, 23-27). Eine Aufgabe der Niere ist es die respiratorische Azidose und somit die Verschiebung des Säure-Basen-Gleichgewichts zu kompensieren. Schwächung der Herz- und Atemmuskulatur, Arrhythmien, Abfall des peripheren Gefäßwiderstands und Hypotension zählen zu den möglichen Folgen einer Azidose (3).

1.2 Akute Nierenschädigung

1.2.1 Epidemiologie

Eine akute Nierenschädigung (AKI) tritt bei 23-67 % aller Intensivpatient*innen auf (4, 5, 28, 29). Es wird über eine steigende Inzidenz bei stationär aufgenommenen Patient*innen berichtet (30). Patient*innen mit chronischer Niereninsuffizienz (CKD) haben ein fast neunfach höheres AKI-Risiko als Patient*innen ohne CKD (31). Auch bei an COPD Erkrankten konnte eine hohe Prävalenz akuter und chronischer Niereninsuffizienz nachgewiesen werden (28, 32). COPD-Patient*innen haben ein über eineinhalbfach größeres Risiko eine chronische Niereninsuffizienz zu entwickeln als Patient*innen ohne COPD (32). Ungefähr 21 % der COPD-Patient*innen in England leiden an einer bekannten CKD (31). Die chronische Nierenerkrankung ist dabei als eine Verminderung der glomerulären Filtrationsrate (GFR) auf < 60 ml/min/1,73m² für mindestens drei Monate definiert (33, 34). Auch bei normaler GFR aber Nachweis einer Nierenschädigung beispielsweise mittels Sonographie, Histologie oder Abnormalitäten in der Urinuntersuchung wird von einer CKD gesprochen (33, 34). Die akute Nierenschädigung tritt zudem häufiger mit zunehmender Schwere der COPD und weiteren Komorbiditäten wie Herzinsuffizienz, arterielle Hypertonie oder Diabetes mellitus auf (31). Die akute

Nierenschädigung kann zu komplizierten Verläufen anderer, behandlungsbedürftiger Grundleiden führen und ist mit einem deutlich erhöhtem Sterberisiko verbunden, insbesondere auch bei Patient*innen mit akuter COPD-Exazerbation (12, 35, 36).

1.2.2 Definition

Die akute Nierenschädigung entspricht einer plötzlichen Verschlechterung der Nierenfunktion mit Retention von harnpflichtigen Substanzen und Störung des Volumen-, Elektrolyt- und Säure-Basen-Haushalts (6, 28, 37).

Laut KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) ist die AKI als Anstieg des Serumkreatinins um $\geq 0,3$ mg/dl innerhalb von 48 Stunden oder Anstieg um die $\geq 1,5$ fache Baseline in sieben Tagen oder ein Urinvolumen von $< 0,5$ ml/kg/h über sechs Stunden oder länger definiert (Tabelle 3) (6).

Tabelle 3: Einteilung der Grade der akuten Nierenschädigung nach KDIGO (6)

	Serumkreatinin	Urinausscheidung
1	1,5-1,9fache Baseline oder Anstieg von $\geq 0,3$ mg/dl	$< 0,5$ ml/kg/h für 6-12 h
2	2,0-2,9fache Baseline	$< 0,5$ ml/kg/h für ≥ 12 h
3	3,0fache Baseline oder Anstieg auf $\geq 4,0$ mg/dl oder Beginn einer Nierenersatztherapie oder Abfall der eGFR auf < 35 ml/min/1,73m ² bei Patient*innen < 18 Jahre	$< 0,3$ ml/kg/h für ≥ 24 h oder Anurie für ≥ 12 h

KDIGO: Kidney Disease Improving Global Outcome; eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate

Die Serumkreatininkonzentration und daraus ermittelte glomeruläre Filtrationsrate eignen sich gut zur Quantifizierung der Nierenfunktion und als Verlaufskontrolle bei Nierenerkrankungen. Das Kreatinin stammt aus dem muskulären Stoffwechsel und wird normalerweise vollständig glomerulär filtriert (14, 33). Die täglich anfallende Kreatininmenge spiegelt dabei die Muskelmasse wider (33). Die Serumreferenzen betragen bei Erwachsenen über 50 Jahren $0,81-1,44$ mg/dl (14). Niedrige Kreatininwerte besitzen keinen Krankheitswert (14). Bei kompromittierter Nierenfunktion kommt es zum Anstieg des Serumkreatinins. Ein solcher Anstieg wird aber erst bei einer Abnahme der

Nierenfunktion um mehr als ca. 50 % beobachtet (14, 33). Die GFR nimmt mit zunehmendem Alter ab. Werte zwischen 45 und 113 ml/min/1,73m² gelten für Sechzigjährige beispielsweise als normwertig (33). Anhand der MDRD- oder CKD-EPI-Formel kann die GFR berechnet werden. Beide Formeln berücksichtigen Alter, Geschlecht, Hautfarbe und Serumkreatininwert (33, 38). Alternativ kann die Cockcroft-Gault-Formel benutzt werden. Diese Kalkulation der GFR beruht auf Alter, Geschlecht, Gewicht und Serumkreatininkonzentration (33). Durch den Verlust an Muskelmasse im Alter oder bei Immobilisation kommt es zu einer Abnahme der produzierten Kreatininmenge und somit zu einer falsch hohen GFR und schließlich Überschätzung der Nierenfunktion (33). Unabhängig von der Muskelmasse der Patient*innen kann die GFR mithilfe der Cystatin-C-Konzentration im Serum abgeschätzt werden (33).

1.2.3 Ätiopathogenese

Eine akute Nierenschädigung lässt sich pathogenetisch durch eine prärenale, intrarenale oder postrenale Genese erklären (28). Die Nieren erhalten 25 % des Herz-Minuten-Volumens, sodass ein zirkulatorisches Problem, z.B. bei Schock oder Herzinsuffizienz, die renale Perfusion maßgeblich beeinflusst (37). Eine prärenale Nierenschädigung ist durch eine renale Hypoperfusion gekennzeichnet (6). Aufgrund der mangelnden, renalen Durchblutung kommt es zu einer reaktiven Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) und Ausschüttung von Katecholaminen und ADH. Dies bewirkt eine Abnahme der Natriurese und einen Anstieg der Urinosmolalität mit dem Ziel der Erhaltung bzw. Erhöhung des intravasalen Volumens und Normalisierung der Nierenperfusion (37). Über längeren Zeitraum bestehende oder starke Minderperfusion kann ischämische Schäden und akute Tubulusnekrosen bedingen (37). Diverse Mechanismen begünstigen die Entwicklung einer prärenal Nierenschädigung. Hierbei spielen die Hypovolämie im Rahmen von Dehydratation, Hämorrhagie, Durchfall und Erbrechen sowie der geringere kardiale Auswurf im Zuge einer Herzinsuffizienz oder schweren pulmonalen Hypertonie eine Rolle (37). Zudem kann ein niedrigerer vaskulärer Widerstand durch periphere Vasodilatation wie bei einer Sepsis dazu beitragen (37). Schlussendlich zählt auch die durch Medikamente vermittelte, renale Vasokonstriktion hinzu (37). Auch Veränderungen der Blutgase wie die Hypoxämie oder typische Hyperkapnie bei COPD-Patient*innen können den renalen Blutfluss über eine renale Vasokonstriktion limitieren (39-41). Ursachen für eine intrarenale Nierenschädigung sind u.a. Ischämie, Medikamententoxizität und Autoimmunerkrankungen (6). Verantwortlich für eine postrenale Nierenschädigung ist in der Regel eine Urinabflussstraktobstruktion mit Erhöhung des intratubulären Drucks und Abfall der glomerulären Filtrationsrate (37).

1.2.4 Risikofaktoren und Komplikationen

Viele Faktoren können eine akute Nierenschädigung begünstigen. Hierbei weisen das fortgeschrittene Alter und Vorerkrankungen wie koronare Herzkrankheit (KHK), Diabetes Mellitus, arterielle Hypertonie, pulmonale Hypertonie inklusive chronisches Cor pulmonale, Herzinsuffizienz und chronische Nierenerkrankung (CKD) eine tragende Rolle auf (6, 41-43).

Eine Studie hat gezeigt, dass die Sepsis in 52,5 % der Fälle für die Entwicklung einer AKI verantwortlich war (44). Eine Sepsis bedingt eine lebensbedrohliche Organdysfunktion, v.a. von Herz, Lunge und Nieren, durch eine überschießende Antwort des Wirts auf eine Infektion (45-47). Eine Sepsis liegt bei 10-27 % der ITS-Patient*innen vor und ist mit einer Mortalität von 18-55 % assoziiert (46, 48). Bei den Todesursachen der Patient*innen mit AKI wird die Sepsis mit 41,1 % am häufigsten genannt. Hierbei handelt es sich meist um eine pneumogene Sepsis. Kardiovaskuläre Erkrankungen sind nur in 19,2 % ursächlich. Die AKI an sich ist in nur 3 % die primäre Todesursache (49). In Bezug auf die renale Kompensation der respiratorischen Azidose bei AECOPD kann die durch Sepsis verursachte metabolische Azidose die Kompensation des Säure-Basen-Haushalts zusätzlich erschweren (3).

Auch eine maschinelle Beatmung kann sich auf die systemische Hämodynamik und somit auf den renalen Blutfluss auswirken. Zum anderen kann durch diese Form der Beatmung eine systemische Freisetzung von proinflammatorischen Mediatoren ausgelöst werden (36, 39-41, 50).

1.2.5 Diagnostik

Klinisch sollte nach möglichen Ursachen für eine AKI gesucht werden, z.B. Exsikkose (6). Im Blut sollten Kreatinin, Harnstoff und Elektrolyte bestimmt sowie eine Blutgasanalyse durchgeführt werden. Außerdem sollte der Urinstatus und das Urinsediment untersucht werden. Stationäre Patient*innen sollten eine Bilanzierung erhalten, um die Flüssigkeitszufuhr und Diurese überwachen zu können. Ergänzend ist eine Nierensonographie, insbesondere zum Ausschluss einer postrenalen Genese, indiziert (6, 11, 42).

1.2.6 Therapie und Prognose

Primär steht die Behandlung der zur akuten Nierenschädigung führenden Krankheit oder des ursächlichen Zustands im Vordergrund (6). Zu den Therapiegrundsätzen der AKI gehören die

Optimierung der Hämodynamik, Korrektur von Flüssigkeits-, Elektrolyt- und Säure-Basenungleichgewichten sowie das Absetzen nephrotoxischer Medikamente (6, 12).

Ist eine akute Nierenschädigung mittels konservativer Therapie nicht beherrschbar, kann ein Nierenersatzverfahren (Dialyse) notwendig werden. 4-6 % aller AKI-Patient*innen auf Intensivstation werden dialysepflichtig (5, 51). Gründe für eine Dialyse sind Volumenüberladung, Azidose, Hyperkaliämie oder Urämie (6, 52). Der optimale Zeitpunkt des Dialysebeginns ist weiterhin Gegenstand der Forschung. Aktuell wird eine abwartende Haltung favorisiert (52). Ein abwartendes Verhalten konnte den Bedarf eines Nierenersatzverfahrens in 38-49 % der Fälle verhindern (52, 53). Somit lassen sich auch Dialyse-bedingte Komplikationen wie Hypotension, Arrhythmien, Infektionen und erforderliche Antikoagulation abwenden (6). Eine zusätzliche Gabe von Diuretika führt weder zur Verbesserung der Nierenheilung noch zur Reduktion der Dauer und Frequenz der Dialyse (6).

Nach einer AKI besteht eine höhere Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung oder Verschlechterung einer CKD (6, 54). Etwa 30 % der Patient*innen mit AKI haben auch nach Erholung der Nierenfunktion ein gesteigertes CKD-Risiko (6). Anhand von einer nationalen, taiwanesischen Datenbank wurde das Outcome von Patient*innen mit dialysepflichtiger akuter Nierenschädigung untersucht. Diese Kohortenstudie zeigte, dass 2.265 von 2.983 Patient*innen, also knapp 76 % der Patient*innen mit dialysepflichtiger AKI, auch 90 Tage nach Entlassung weiterhin dialysepflichtig blieben (55). Die Daten anderer Studien ergaben, dass 29 % der Patient*innen mit dialysepflichtiger akuter Nierenschädigung auch 90 Tage nach Entlassung weiterhin dialysepflichtig waren (56). Nach einem Jahr waren noch 9-26,1 % der Patient*innen mit dialysepflichtiger AKI von einer Dialyse abhängig (56, 57). Dialysepflichtige Patient*innen hatten auch eine höhere Langzeitmortalität (55).

1.3 Akute Nierenschädigung bei akuter Exazerbation der COPD

Die Niere ist ein zentraler Schalter bei der homöostatischen Kontrolle von Flüssigkeitshaushalt, Blutdruck, Plasmaelektrolytzusammensetzung, Säure-Basen-Haushalt und Ausscheidung stickstoffhaltiger und anderer Stoffwechselprodukte, der sogenannten harnpflichtigen Substanzen (12). Nierenschäden haben oft schwere systemische Folgen und eine schlechte Prognose (6).

Durch die gestörte Salz- und Wasserausscheidung bei Nierenschädigung nimmt das extrazelluläre Flüssigkeitsvolumen und somit auch die kardiale Belastung zu, sodass Ödeme, auch in der Lunge, entstehen können (12). Außerdem führt die systemische Freisetzung von Mediatoren zu einer Erhöhung der vaskulären Permeabilität und möglichen Lungenentzündung mit ggf. einhergehendem respiratorischen Versagen (40). Auch eine infektriggetriggerte AECOPD kann mit pneumonischen Infiltraten einhergehen und den Gasaustausch zusätzlich beeinträchtigen (16). Im Falle einer pneumogenen Sepsis kann beispielsweise die Hypotonie der Niere schaden (37). Lunge und Niere sind also eng miteinander verknüpft. Bei Schäden in einem Organ hat dies auch Konsequenzen im anderen Organ.

Charakteristisch bei der COPD im fortgeschrittenen Stadium oder im Rahmen einer akuten Exazerbation sind Störungen im Gasaustausch durch das Missverhältnis von Ventilation und Perfusion (3, 35, 58, 59). Diesem Missverhältnis liegt die Zerstörung des Lungengerüsts zugrunde (2). Die zunehmende Inflammation und damit einhergehende Obstruktion mit alveolärem Kollaps bei akuter Exazerbation verstärkt den Unterschied zwischen ventilierten und perfundierten Lungenabschnitten (59). Letztendlich kommt es zu einer CO₂-Retention (Hyperkapnie) und schließlich zur respiratorischen Azidose (3, 35, 59). Die Azidose wirkt sich auf das Herz-Kreislauf-System aus, u.a. durch Schwächung der Herz- und Atemmuskulatur, Abfall des peripheren Gefäßwiderstands und Hypotension, und somit auch auf die Nierenperfusion (3). Eine Hyperkapnie, aber auch eine Hypoxämie, kann eine veränderte Durchblutung durch Vasokonstriktion der renalen Gefäße bedingen und dadurch eine akute Nierenschädigung mit Einschränkungen der oben genannten Funktionsbereiche begünstigen (39-41). Die Nierenfunktion ist insbesondere bei der Regulierung des Säure-Basen-Haushalts von Bedeutung (12). Zusammen mit der Lunge sorgt die Niere für die Aufrechterhaltung des Säure-Basen-Gleichgewichts und Kompensation von Abweichungen (60). Über eine gesteigerte Ventilation der Lunge kann vermehrt CO₂ abgeatmet werden (58). Bei AECOPD kann dies allerdings erschwert sein. Das Bikarbonat-Kohlensäure-Puffersystem gilt als der wichtigste Puffer eines Säureüberschusses (14). Die Carboanhydrase beschleunigt die Hydratation von CO₂ zu Kohlensäure. Die Kohlensäure dissoziiert zu Wasserstoffionen (H⁺) und Bikarbonat (HCO₃⁻) (3, 61). Als Antwort auf eine respiratorische Azidose kann die Niere im Regelfall mit einer gesteigerten Rückresorption von Bikarbonat (HCO₃⁻) und einer vermehrten H⁺-Sekretion reagieren (3, 14, 61, 62). Die renale Kompensation ist bei der chronischen Azidose stärker als bei der akuten, da der Einbau von notwendigen Transportern Zeit in Anspruch nimmt (62, 63). Es wird davon ausgegangen, dass die akute metabolische Antwort der Niere nach zwei bis fünf Tagen abgeschlossen ist (3, 64). Ein akuter Anstieg des pCO₂ um 10 mmHg wird mit 1 mmol/l

HCO_3^- ausgeglichen, während ein chronischer Anstieg mit 4 mmol/l HCO_3^- pro 10 mmHg pCO_2 abgepuffert werden kann (3, 64).

Es besteht die Möglichkeit einer zusätzlichen intravenösen Gabe von Natriumbikarbonat zur rascheren Kompensation des pH. Diese Therapieform wird kontrovers diskutiert (65). Natriumbikarbonatinfusionen führen zu einem Anstieg des pH, pCO_2 und der Bikarbonatkonzentration (66, 67). Nach Natriumbikarbonatgabe kann eine intrazelluläre Azidose beobachtet werden (65). Bei langsamer Infusionsgeschwindigkeit kann es zu einem pH-Anstieg ohne signifikanten pCO_2 -Anstieg kommen und eine intrazelluläre Azidose vermieden werden (65, 68). Die zusätzliche HCO_3^- -Gabe hat dann also keine wesentlichen Auswirkungen auf die eingeschränkte, alveoläre Ventilation bei COPD-Patient*innen. Höhere Bikarbonatkonzentrationen in Dialysaten haben ebenfalls einen positiven Effekt auf den pH durch Senkung der Wasserstoffionen-Konzentration (69).

Eine akute Nierenschädigung im Rahmen einer akuten COPD-Exazerbation ist mit einem prognostisch ungünstigeren Verlauf assoziiert. AECOPD-Patient*innen mit AKI wiesen eine höhere Mortalität auf, benötigten öfter eine invasive Beatmung und ITS-Aufnahme sowie eine längere stationäre Behandlung (41). Ein erhöhtes Serumkreatinin scheint mit einer erhöhten Mortalität sowie niedrigeren Bikarbonatkonzentrationen in Verbindung zu stehen (7, 23).

2 Fragestellung

Lunge und Niere spielen in der Regulation des Säure-Basen-Haushalts tragende Rollen. Es wird angenommen, dass bei reduzierter Nierenfunktion die metabolischen Mechanismen zur Kompensation einer respiratorischen Azidose, wie sie im Rahmen einer akuten COPD-Exazerbation auftreten kann, kompromittiert sind. Die akute Nierenschädigung bei zeitgleich azidotischen Verhältnissen der COPD kann den Krankheitsverlauf ungünstig beeinflussen. Bisher gibt es nur wenige Arbeiten, die den genauen Verlauf des Säure-Basen-Gleichgewichts in Bezug auf die Nierenfunktion bei AECOPD auf Intensivstation analysiert haben. Ziel dieser Dissertation ist es:

- den Einfluss einer akuten Nierenschädigung auf die metabolischen Kompensationsmechanismen bei respiratorischer Azidose im Rahmen einer akut exazerbierten COPD zu analysieren und quantifizieren
- Hypothesen zu prognostischen Markern und Prädiktoren für einen schweren Verlauf in Bezug auf die Säure-Basen-Regulation zu generieren.

3 Patientenkollektiv und Methoden

3.1 Kollektiv

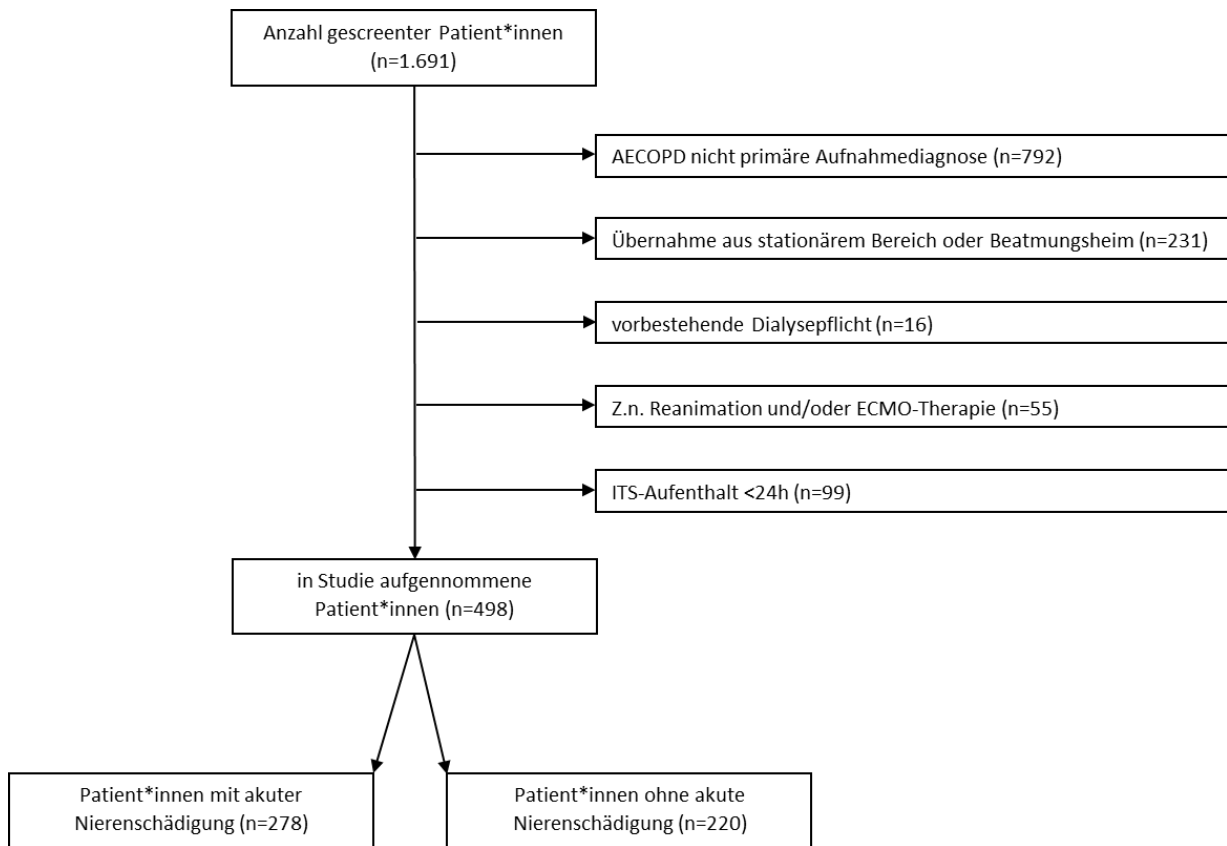


Abbildung 2: Patientenkollektiv

AECOPD: akute Exazerbation der COPD; Z.n.: Zustand nach; ECMO: extrakorporale Membranoxygenierung; ITS: Intensivstation

Im Rahmen dieser retrospektiven Arbeit wurden 498 Patient*innen mit COPD, die zwischen Januar 2009 und Juni 2021 auf zwei Intensivstationen der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Nephrologie und internistische Intensivmedizin der Charité-Universitätsmedizin Berlin am Campus Mitte und Virchow Klinikum behandelt wurden, analysiert. Die Einschlusskriterien hierfür waren: akute Exazerbation der COPD oder Pneumonie bei COPD als Hauptgrund für die intensivstationäre Aufnahme und eigenständige Vorstellung oder Einweisung über den Haus- oder Notarzt. Die Ausschlusskriterien waren folgende: COPD als Nebendiagnose, Covid-19-Infektion, vorbestehende Dialysepflichtigkeit, durchgeführte Reanimationsmaßnahmen, Verlegung aus einer anderen Klinik, Station oder einem Beatmungsheim auf die Intensivstation, ITS-Aufenthalt unter 24 Stunden und Notwendigkeit einer extrakorporalen Membranoxygenierung (ECMO). Mehrfache intensivstationäre

Aufenthalte derselben Patient*innen wurden berücksichtigt, sofern mehr als drei Wochen zwischen den einzelnen Krankenhausaufenthalten lagen.

3.2 Datenerhebung und Dokumentation

Eine individuelle Einwilligung durch die jeweiligen Patient*innen war durch das retrospektive Studiendesign und die Auswertung von klinischen Routinedaten nicht notwendig. Ein positives Votum der Ethikkommission der Charité-Universitätsmedizin Berlin liegt vor (Antragsnummer EA4/152/17). Unter Zuhilfenahme des Aufnahme ICD-10 Codes J44 konnten zutreffende Patient*innen zunächst gesammelt werden. In weiteren Schritten erfolgte die Prüfung der in 4.1 genannten Kriterien. Die Entlassungs- bzw. Verlegungsbriefe und digitalen Patientenakten der Intensivstationen dienten als Grundlage der Datenerhebung. Des Weiteren wurden radiologische Befunde und Blutparameter hinzugezogen. Alle für diese Analyse relevanten Daten wurden in das Statistikprogramm SPSS eingetragen und anschließend ausgewertet. Die Speicherung der erfassten Daten erfolgte vollständig anonymisiert.

3.3 Variablen

Folgende Charakteristika der Patient*innen wurden aus den Krankenakten entnommen: Geschlecht, Alter, Aufnahme- und Entlassungsdatum, Entlassungsziel sowie relevante Vorerkrankungen wie arterielle Hypertonie, koronare Herzkrankheit, Herzinsuffizienz, Diabetes mellitus und vorbekannte chronische Niereninsuffizienz. Nachstehende Verlaufs- und Behandlungsparameter wurden erhoben: Infiltrate im Röntgen-Thorax bei Aufnahme, nicht-invasive Beatmung über Masken-CPAP (Druckunterstützte Spontanatmung), Intubation, Tracheotomie, Beatmungstunden (invasiv und nicht-invasiv) und Notwendigkeit einer Dialysetherapie. Ausgewertet wurden ebenfalls die routinemäßig abgenommenen Entzündungswerte, Kreatininmengen und Blutgasanalysen (BGA). Im Hinblick auf die Fragestellung wurde jeweils die tageshöchste Serumkreatininkonzentration eingetragen. Die GFR wurde für jeden Beobachtungstag mithilfe der MDRD-Formel abgeschätzt (33). Ausgangswerte der Nierenretentionsparameter aus dem ambulanten Versorgungsbereich vor intensivstationärer Aufnahme lagen in dieser Datenauswertung nicht vor. Aus den Blutgasanalysen wurden die tagesmaximalen $p\text{CO}_2$ - und Laktat-Werte sowie die tagesminimalen pH- und HCO_3^- -Werte extrahiert. Dies erfolgte für die ITS-Tage 1 bis 10 und den Entlassungstag. Die erwarteten

Bikarbonatkonzentrationen im Blut im Rahmen der metabolischen Kompensation der akuten ($\text{expHCO}_3^- = 24 + (\text{pCO}_2 - 40) / 10$) sowie chronischen ($\text{expHCO}_3^- = 24 + 4 * (\text{pCO}_2 - 40) / 10$) respiratorischen Azidose wurden mithilfe der in Klammern stehenden Formeln errechnet (64). Der SOFA-Score diente der Einschätzung des Krankheitsschweregrads (47, 70, 71).

3.4 Gruppeneinteilung

Das Gesamtkollektiv wurde retrospektiv anhand der KDIGO-Definition für die akute Nierenschädigung in eine Patientengruppe mit akuter Nierenschädigung (AKI) und eine ohne akute Nierenschädigung (NOAKI) aufgeteilt (6). Eine Formel zur Berechnung der Differenz zwischen den Kreatininwerten nach jeweils 24 und 48 Stunden untersuchte alle Patient*innen auf einen Anstieg des Serumkreatinins um 0,3 mg/dl innerhalb von maximal 48 h im Sinne einer akuten Nierenschädigung Stadium 1. Zudem wurden Quotienten zwischen den Kreatininkonzentrationen über je sieben Tage gebildet und somit ein eineinhalb bis dreifacher Anstieg entsprechend der AKI-Grade 1 bis 3 identifiziert. Ein Serumkreatinin am Aufnahmetag, das größer als die eineinhalb bis dreifache Baseline war, wurde ebenfalls den AKI-Stadien 1 bis 3 zugeordnet. Hierbei wurde der im Verlauf niedrigste Kreatininwert als Baseline gewertet. Zu den Kriterien für ein AKI-Grad 3 zählten auch ein Serumkreatinin > 4 mg/dl und eine notwendige Dialysetherapie. Demnach konnte die AKI-Gruppe in weitere Subgruppen aufgegliedert werden: Patient*innen mit AKI Stadium 1-2, Patient*innen mit AKI Stadium 3 und Patient*innen mit dialysepflichtigem AKI.

3.5 Statistische Analyse

Die Häufigkeiten von kategorialen Variablen wurden als absolute Zahlen und Prozentwerte angegeben. Für die Deskription der metrischen Variablen wurden der Median und die Grenzen des Interquartilsbereiches benutzt. Die Unterschiede zwischen den Patientengruppen wurden anhand des Mann-Whitney-U-Tests bzw. des Chi-Quadrat-Tests getestet, abhängig vom Skalenniveau. Die Berechnung der 30-Tage-Mortalität in den unterschiedlichen Patientengruppen erfolgte anhand des Kaplan-Meier-Verfahrens. Unterschiede in den Kurven zwischen den Gruppen wurden mittels Breslow-Test getestet. Anhand einer Cox-Regression wurde nach Adjustierung auf Alter, Geschlecht, Intubation, Beatmungsdauer sowie SOFA-Score der Einfluss einer akuten Nierenschädigung mit entsprechendem Schweregrad auf das Gesamtüberleben während des ITS-Aufenthaltes bestimmt.

Mithilfe von Scatterplots wurde der Zusammenhang zwischen $p\text{CO}_2$ und HCO_3^- an einzelnen Behandlungstagen und bei unterschiedlicher Nierenfunktion beschrieben. Mittels gemischtem Modell mit random intercept pro Patient*in wurde die Ausprägung der Assoziation von $p\text{CO}_2$ (unabhängige Variable) und HCO_3^- (abhängige Variable) je nach Gruppenzuteilung unter Berücksichtigung wiederholter Messungen untersucht. Zur weiteren Betrachtung der Relation zwischen HCO_3^- und $p\text{CO}_2$ wurden für jeden Tag und für jede Patientengruppe Quotienten ($\text{HCO}_3^- / p\text{CO}_2$) erstellt. Zusätzlich wurde die tatsächliche Bikarbonatkonzentration mit der errechneten, im Rahmen der metabolischen Kompensation der respiratorischen Azidose erwarteten, Bikarbonatkonzentration (Formeln siehe Kapitel 3.3) in den einzelnen Untergruppen über den Behandlungsverlauf hinweg verglichen. Die statistische Analyse wurde mit SPSS Statistics Version 25 (IBM, New York, USA) durchgeführt. In dieser Arbeit wurde nicht für multiples Testen adjustiert. Ein Signifikanzniveau von $p \leq 0,05$ (zweiseitig) wurde für alle Tests festgelegt. Der p-Wert hat dabei einen rein explorativen Charakter. Neben SPSS wurden auch Microsoft Excel, Powerpoint und Word (Microsoft 365, Version 2111, Microsoft, USA) zur Erstellung dieser Arbeit verwendet.

3.6 Literaturrecherche

Die Verfassung dieser Arbeit erfolgte unter Einhaltung der Vorgaben der guten wissenschaftlichen Praxis der Charité. Von Dezember 2020 bis September 2021 wurde die medizinische Online-Datenbank Pubmed anhand folgender Suchbegriffe:

- COPD exacerbation AND acute kidney injury
- COPD AND intensive care unit
- Respiratory acidosis AND kidney
- Acute kidney injury AND intensive care unit

durchsucht und die jeweiligen Abstracts auf Relevanz für diese Dissertation geprüft. Alle Suchergebnisse mit Bezug auf Covid-19 wurden ausgeschlossen. Des Weiteren wurden die aktuellen Leitlinien der GOLD und KDIGO sowie Fachliteratur aus der medizinischen Bibliothek der Charité-Universitätsmedizin Berlin als Quellen aufgenommen.

4 Ergebnisse

4.1 Basisparameter

Das Gesamtkollektiv umfasste 498 Patient*innen und war im Median 69 Jahre alt und in 49,5 % der Fälle männlich. Die arterielle Hypertonie bildete die häufigste Vorerkrankung (65,9 %). Ihr folgten die koronare Herzkrankheit (33,5 %) und der Diabetes mellitus (32,9 %). Die Herzinsuffizienz und die chronische Niereninsuffizienz wurden in 25,5 % und 24,1 % vermerkt. Infiltrate im Röntgen-Thorax konnten in 39,2 % festgestellt werden. Der mediane SOFA-Score zählte 4 Punkte. In Tabelle 4 sind die Basischarakteristika der untersuchten Patient*innen dargestellt.

Tabelle 4: Basischarakteristika

	Gesamtkollektiv n=498 (100)	AKI n=278 (55,8)	NOAKI n=220 (44,2)	p-Wert
KDIGO AKI-Stadium¹				
AKI 1		93 (33,5)		
AKI 2		46 (16,5)		
AKI 3		109 (39,2)		
Dialysepflichtige AKI		30 (10,8)		
Alter in Jahren ²	69 (62-75)	70 (64-76)	67 (60-74)	0,001 ^a
Geschlecht¹				
weiblich	228 (45,8)	117 (42,1)	111 (50,5)	0,063 ^b
männlich	270 (54,2)	161 (57,9)	109 (49,5)	
Vorerkrankungen¹				
Arterielle Hypertonie	328 (65,9)	180 (64,7)	148 (67,3)	0,555 ^b
Koronare Herzkrankheit	167 (33,5)	98 (35,3)	69 (31,4)	0,361 ^b
Herzinsuffizienz	127 (25,5)	84 (30,2)	43 (19,5)	0,007 ^b
Diabetes Mellitus	164 (32,9)	101 (36,3)	63 (28,6)	0,070 ^b
Chronische Niereninsuffizienz	120 (24,1)	87 (31,3)	33 (15,0)	0,001 ^b
Infiltrate ¹	195 (39,2)	121 (43,5)	74 (33,6)	0,025 ^b
SOFA-Score bei Aufnahme²				
SOFA ≤ 3 ¹	187 (37,6)	69 (25,3)	118 (58,1)	0,001 ^b
3 < SOFA ≤ 9 ¹	210 (42,2)	138 (50,5)	72 (35,5)	0,001 ^b
SOFA > 9 ¹	79 (15,9)	66 (24,2)	13 (6,4)	0,001 ^b

¹Angabe in absoluter Zahl (Prozent); ²Angabe in Median (25. Perzentil-75. Perzentil); ^aMann-Whitney-U-Test; ^bChi-Quadrat-Test; AKI: Patientengruppe mit akuter Nierenschädigung; NOAKI: Patientengruppe ohne akute Nierenschädigung; KDIGO: Kidney Disease Improving Global Outcomes; SOFA-Score: Sequential Organ Failure Assessment Score

Insgesamt 278 Patient*innen (55,8 %) wiesen eine akute Nierenschädigung (folgend AKI-Gruppe benannt) auf. Davon erlitten 33,5 % eine AKI im Stadium 1 und 16,5 % eine AKI im Stadium 2, während bei 50 % dieser Patient*innen ein AKI-Stadium 3 diagnostiziert wurde. Knapp 11 % der AKI-Patient*innen wurden im Verlauf dialysiert. In der AKI-Gruppe betrug das Alter im Median 70 Jahre und 57,9 % waren Männer. Die Vergleichsgruppe ohne akute Nierenschädigung (folgend als NOAKI-Gruppe) war im Median 67 Jahre und in 49,5 % männlich. In beiden Studiengruppen stellte die arterielle Hypertonie die häufigste Grunderkrankung dar (64,7 vs. 67,3 %). Auch im Hinblick auf das Vorliegen einer koronaren Herzkrankheit (35,3 vs. 31,4 %) waren die Gruppen gleich verteilt. Allerdings wiesen die Patient*innen der AKI-Gruppe häufiger einen Diabetes Mellitus (36,3 vs. 28,6 %), eine Herzinsuffizienz (30,2 vs. 19,5 %) oder eine chronische Niereninsuffizienz (31,3 vs. 15 %) bei Aufnahme auf. Infiltrate in der Bildgebung zeigten sich häufiger bei den Patient*innen mit AKI (43,5 vs. 33,6 %). Der initiale SOFA-Score bei Aufnahme war in der AKI-Gruppe im Median doppelt so hoch wie in der NOAKI-Gruppe (6 vs. 3).

4.2 Behandlungsdaten

Wie in Tabelle 5 gezeigt, verbrachten die Patient*innen des Gesamtkollektivs im Median fünf Tage in intensivmedizinischer Behandlung. 36 % der Patient*innen wurden intubiert. Die mediane Beatmungsdauer (invasiv und nicht-invasiv) betrug im Median 40 Stunden. Eine Tracheotomie erfolgte in 14,3 % der Fälle. Insgesamt wurden 30 Patient*innen (6 %) im Verlauf dialysepflichtig. Während ihres ITS-Aufenthaltes sind 55 Patient*innen (11 %) verstorben.

Die Patient*innen mit AKI wurden im Median acht Tage intensivmedizinisch behandelt. Im Vergleich dazu lagen die Patient*innen ohne AKI drei Tage auf ITS. Bei mehr als der Hälfte der Patient*innen der AKI-Gruppe erfolgte eine Intubation und in 21,6 % war eine Tracheotomie erforderlich. Es wurden deutlich weniger Patient*innen ohne akute Nierenschädigung intubiert (13,6 %) und tracheotomiert (5 %). Auch die mediane Beatmungsdauer unterschied sich (92 vs. 14 h). Alle auf Intensivstation dialysierten Patient*innen (10,8 %) hatten eine AKI. Chronische Dialysepatient*innen wurden nicht eingeschlossen. Die AKI-Patient*innen wiesen eine höhere ITS-Mortalität auf (16,2 vs. 4,5 %).

Tabelle 5: Verlaufsparemeter

	Gesamtkollektiv n=498 (100)	AKI n=278 (55,8)	NOAKI n=220 (44,2)	p-Wert
Dialyse im Verlauf ¹	30 (6)	30 (10,8)	0 (0)	0,001 ^a
Intubation ¹	179 (36)	149 (53,6)	30 (13,6)	0,001 ^a
Bei Aufnahme bereits intubiert	67 (13,5)	55 (19,8)	12 (5,5)	0,001 ^a
Intubation im Verlauf	112 (22,5)	94 (33,8)	18 (8,2)	0,001 ^a
Tracheotomie ¹	71 (14,3)	60 (21,6)	11 (5)	0,001 ^a
Beatmungsdauer in Stunden ²	40 (9-142)	92 (31-254)	14 (6-49)	0,001 ^b
ITS-Aufenthaltsdauer in Tagen ²	5 (3-11)	8 (4-15)	3 (2-5)	0,001 ^b
Tod ¹	55 (11)	45 (16,2)	10 (4,5)	0,001 ^a
30-Tage-Mortalität ¹	50 (10)	40 (14,4)	10 (4,5)	0,001 ^c

¹Angabe in absoluter Zahl (Prozent); ²Angabe in Median (25. Perzentil-75. Perzentil); ^aChi-Quadrat-Test; ^bMann-Whitney-U-Test; ^cBreslow-Test; AKI: Patientengruppe mit akuter Nierenschädigung; NOAKI: Patientengruppe ohne akute Nierenschädigung; ITS: Intensivstation

Für die weitere Analyse wurden die AKI-Patient*innen entsprechend der KDIGO-Klassifikation der akuten Nierenschädigung, wie in den Abschnitten 1.2.2 und 3.4 beschrieben, in Subgruppen eingeteilt. Die Ergebnisse, insbesondere die Resultate beim Vergleich der metabolischen Kompensation, der Patient*innen mit AKI-Stadium 1 und AKI-Stadium 2 ((HCO₃⁻ am Tag 1: 27 vs. 27,6 mmol/l; p = 0,763); (pCO₂ am Tag 1: 72 vs. 69,5 mmHg; p = 0,516); (pH am Tag 1: 7,23 vs. 7,24; p = 0,409)) waren nicht signifikant verschieden. Diese beiden Stadien wurden somit zu einer Gruppe (nachfolgend AKI1-2 genannt) zusammengefasst. Dialysepflichtige Patient*innen (nachfolgend als Dialyse) wurden als separate Gruppe analysiert, da sich der Krankheitsschweregrad (SOFA am Tag 1: 10 vs. 6; p = 0,001) signifikant von den nicht dialysierten Patient*innen mit AKI-Grad 3 (nachfolgend AKI3) unterschied. Die Parameter der metabolischen Kompensation der Dialysepatient*innen differenzierten sich ebenso von den Werten der übrigen AKI3-Patient*innen ((HCO₃⁻ am Tag 1: 20,3 vs. 24,7 mmol/l; p = 0,001); (pCO₂ am Tag 1: 60,9 vs. 67 mmHg; p = 0,081); (pH am Tag 1: 7,21 vs. 7,24; p = 0,111)).

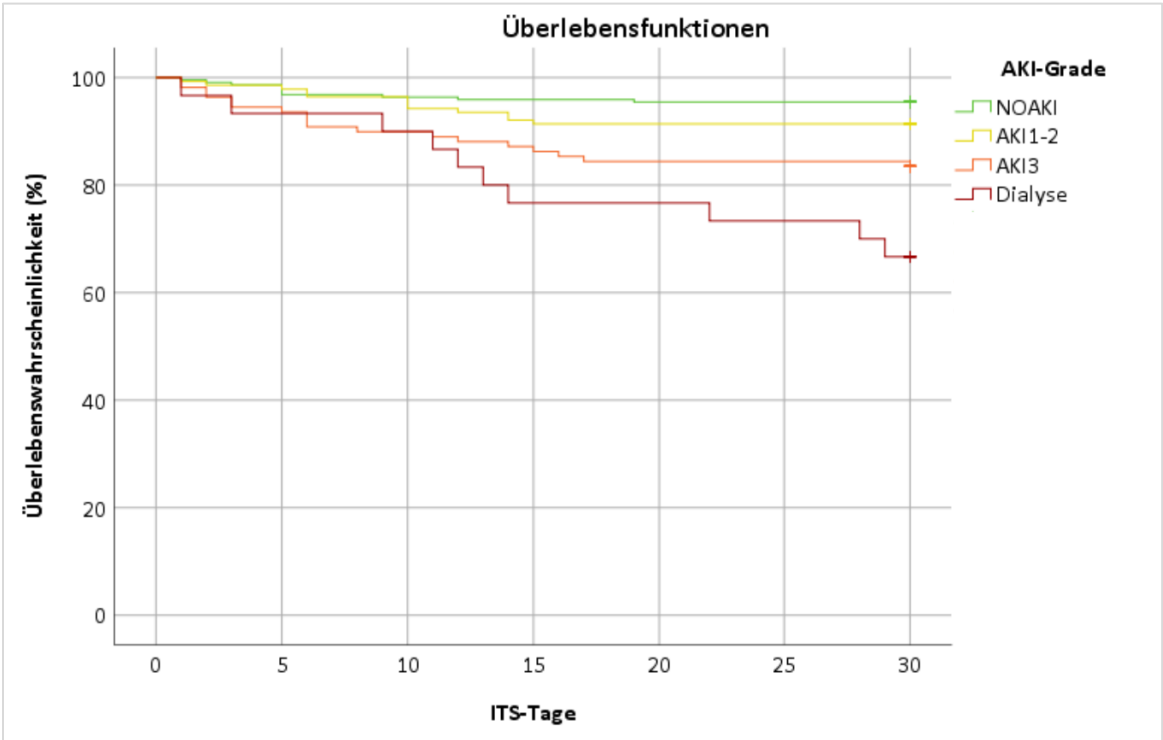
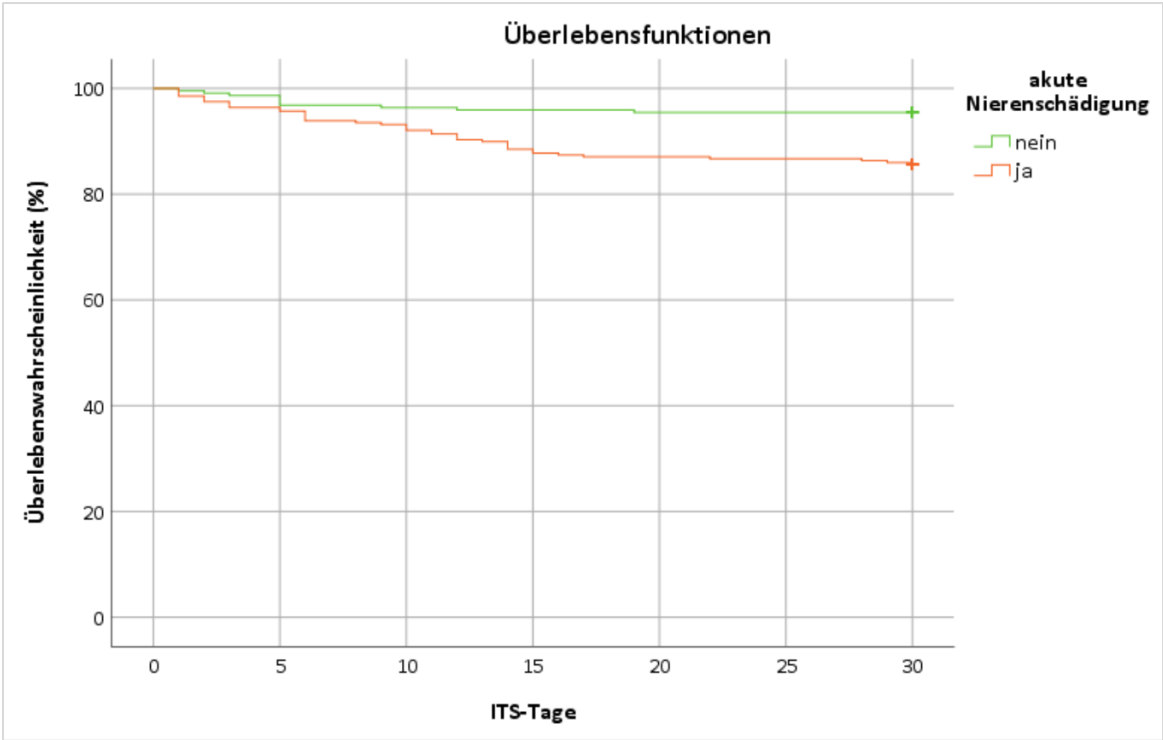


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven

NOAKI: Patientengruppe ohne akute Nierenschädigung; AKI1-2: Patientengruppe mit akuter Nierenschädigung Stadium 1 und 2; AKI3: Patientengruppe mit akuter Nierenschädigung Stadium 3; Dialyse: Patientengruppe mit dialysepflichtiger akuter Nierenschädigung; ITS: Intensivstation

Die 30-Tage-Mortalität lag im gesamten Kollektiv bei 10 %. Wie in Abbildung 3 dargestellt, betrug die 30-Tage-Mortalität in der NOAKI-Gruppe 4,5 % und in der AKI-Gruppe 14,4 %. Nach Unterteilung der AKI-Gruppe zeigte sich eine 30-Tage-Mortalität von 8,6 % in der Patientengruppe mit AKI-Stadium 1 und 2 sowie 16,5 % in der AKI3-Gruppe. In der Dialyse-Gruppe ließ sich eine 30-Tage-Mortalität von 33,3 % bestimmen. Der Breslow-Test ergab ein signifikantes Ergebnis von $p = 0,001$. Bei der Berechnung der 30-Tage-Mortalität wurde allerdings angenommen, dass alle lebend entlassenen und nicht wieder aufgenommenen Patient*innen mindestens 30 Tage nach ITS-Aufnahme überlebt haben.

Tabelle 6: Cox-Regression für Gesamtüberleben von 474 Fällen¹

	Fallzahl	Hazard Ratio	95%-KI	p-Wert
Alter	474	1,051	1,017-1,086	0,003
Geschlecht				
männlich*	257			
weiblich	217	0,729	0,409-1,296	0,281
Akute Nierenschädigung				
nein*	203			
ja	271	0,967	0,468-2,135	0,934
Intubation				
nein*	298			
ja	176	1,398	0,599-3,259	0,438
Beatmungsdauer		0,996	0,994-0,998	0,001
Initialer SOFA Score				
SOFA ≤ 3 *	186			
$3 < \text{SOFA} \leq 9$	210	1,030	0,427-2,482	0,947
SOFA > 9	78	2,171	0,832-5,667	0,113

¹bei 24 Patient*innen fehlten der SOFA-Score oder die Beatmungsdauer, diese Patient*innen wurden nicht in die Cox-Regression eingeschlossen; *Referenzgruppe bei kategorialen Variablen; 95%-KI: 95%-Konfidenzintervall für Hazard Ratio; SOFA: Sequential Organ Failure Assessment

Anhand einer Cox-Regression (Tabelle 6) konnte der Einfluss zahlreicher Faktoren, wie beispielsweise Alter, Geschlecht und SOFA-Score, auf das Sterberisiko während des ITS-Aufenthaltes evaluiert werden. Nach Adjustierung auf die in der Tabelle dargestellten Variablen zeigte sich in Verbindung mit einem höheren Alter, einem männlichen Geschlecht, einer erforderlichen Intubation sowie einem höheren SOFA-Score bei Aufnahme ein größeres Mortalitätsrisiko. Für eine längere Beatmungsdauer

und eine akute Nierenschädigung ließ sich kein unabhängiges Mortalitätsrisiko errechnen. Eine akute Nierenschädigung im Stadium 3 wies nach Adjustierung auf die gleichen, in der Tabelle genannten Parameter ein 1,9fach höheres Mortalitätsrisiko (95%-KI: 1,0-3,4; p = 0,042) auf, während bei einer dialysepflichtigen AKI ein 2,4fach höheres Mortalitätsrisiko (95%-KI: 1,1-4,9; p = 0,02) bestand.

4.3 Laborparameter am Aufnahmetag und im Verlauf

Tabelle 7: Laborparameter am Aufnahmetag

	Gesamtkollektiv n=498 (100)	AKI n=278 (55,8)	NOAKI n=220 (44,2)	p-Wert
Kreatinin ¹	1,01 (0,76-1,45)	1,26 (0,94-1,95)	0,85 (0,66-1,03)	0,001 ^a
GFR ¹	63 (43,4-87,3)	50,8 (31,8-71)	79,4 (59,7-100,2)	0,001 ^a
pH ¹	7,25 (7,18-7,33)	7,23(7,14-7,31)	7,28 (7,22-7,35)	0,001 ^a
pCO ₂ ¹	66,2 (50,9-84,4)	68,5 (52,7-87,6)	61,8 (49,5-81,4)	0,055 ^a
HCO ₃ ⁻¹	26,6 (23-31,1)	25,8 (21,2-30,1)	27,5 (24-32,5)	0,001 ^b
Laktat ¹	17 (11-26)	18 (11,75-27)	16 (10-25)	0,035 ^a
Entzündungsparameter ¹				
CRP	18,5 (5,3-64)	22,7 (7,7-91)	12,25 (3,8-50,6)	0,001 ^a
PCT	0,16 (0,08-0,74)	0,31 (0,12-1,17)	0,09 (0,05-0,23)	0,001 ^a
Leukozyten	12,78 (9,79-17,24)	13,15 (10,11-18,15)	12,27 (9,5-16,72)	0,093 ^a

¹Angabe in Median (25. Perzentil-75. Perzentil); ²Angabe in absoluter Zahl (Prozent); ^aMann-Whitney-U-Test; ^bt-Test; ^cChi-Quadrat-Test; AKI: Patientengruppe mit akuter Nierenschädigung; NOAKI: Patientengruppe ohne akute Nierenschädigung; Kreatinin: in mg/dl; GFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate nach MDRD-Formel in ml/min/1,73m²; pCO₂: Kohlenstoffdioxidpartialdruck in mmHg; HCO₃⁻: Bikarbonatkonzentration in mmol/l; Laktat: in mg/dl; CRP: C-reaktives Protein in mg/dl; PCT: Procalcitonin in ng/dl; Leukozyten: in 10³/μl

Am Aufnahmetag (Tabelle 7) betrug das Serumkreatinin in der AKI-Gruppe im Median 1,26 mg/dl versus 0,85 mg/dl in der NOAKI-Gruppe. Entsprechend unterschied sich die GFR ebenfalls signifikant (50,8 vs. 79,4 ml/min/1,73m²). Patient*innen mit AKI wiesen eine ausgeprägtere respiratorische Azidose im Sinne höherer medianer pCO₂-Werte (68,5 vs. 61,8 mmHg) und niedrigeren pH-Werten (7,23 vs. 7,28) auf. Die Bikarbonatkonzentration zeigte sich als signifikant niedriger in der AKI-Gruppe (25,8 vs. 27,5 mmol/l). Die Messung der Laktatspiegel ergab einen im Median 2 mg/dl höheren Wert

in der AKI-Gruppe. Die Entzündungsparameter waren in Bezug auf CRP und PCT auf niedrigem Niveau signifikant verschieden. Das CRP und PCT erreichten im Median Werte von 22,7 mg/dl und 0,31 ng/dl in der Patientengruppe mit AKI bzw. 12,25 und 0,09 in der Gruppe ohne AKI. Die Leukozytenzahl unterschied sich nicht signifikant ($13,15$ vs. $12,27 \times 10^3/\mu\text{l}$).

Wie in Abbildung 4 ersichtlich, steigerte sich die anhand der GFR gemessene Nierenfunktion in allen vier Patientengruppen im Verlauf. Zu beachten ist die über den Beobachtungszeitraum anhaltende Differenz zwischen den Stadien 1-2 und 3 des Nierenversagens sowie dialysepflichtigen Patient*innen. Die mediane GFR der Patient*innen mit AKI1-2 unterschied sich signifikant von der GFR der Patient*innen ohne AKI am Tag 1 ($67,8$ vs. $79,4$ ml/min/ $1,73\text{m}^2$; $p = 0,003$). Die GFR bei AKI3 und Nierenersatzverfahren befand sich auf einem deutlich niedrigeren Niveau.

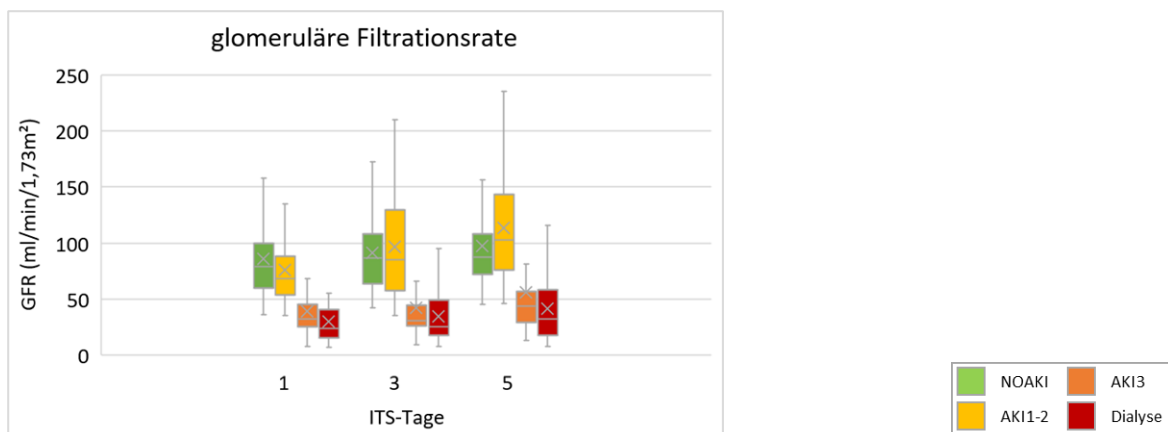


Abbildung 4: glomeruläre Filtrationsrate abhängig von der Nierenfunktion

NOAKI: Patientengruppe ohne akute Nierenschädigung; AKI1-2: Patientengruppe mit akuter Nierenschädigung Stadium 1 und 2; AKI3: Patientengruppe mit akuter Nierenschädigung Stadium 3; Dialyse: Patientengruppe mit dialysepflichtiger akuter Nierenschädigung; ITS: Intensivstation; GFR: glomeruläre Filtrationsrate

Wie in Abbildung 5 und Tabelle 8 gezeigt, waren alle Patient*innen bei Aufnahme auf Intensivstation im Rahmen der COPD-Exazerbation azidotisch und hyperkapnisch. Die Hyperkapnie besserte sich im Verlauf, $p\text{CO}_2$ -Normwerte wurden im Median jedoch nicht erreicht. Außer bei den Dialysepatient*innen normalisierten sich die pH-Werte im Verlauf. Der pH der Dialysepflichtigen lag stets im azidotischen Bereich. Die Bikarbonatkonzentrationen der COPD-Erkrankten ohne AKI oder mit AKI im Stadium 1-2 nahmen durchgehend höhere Werte an als die Konzentrationen der anderen beiden Gruppen. Auch der Grad 3 und der schwerwiegendste Grad mit notwendiger Dialyse unterschieden sich vom Niveau nochmal. Ein Anstieg der Bikarbonatwerte konnte aber in allen vier

Subgruppen verzeichnet werden. Die Laktatspiegel lagen im Median bei allen Beobachteten während des gesamten ITS-Aufenthaltes im Normbereich und fielen im Verlauf weiter ab.

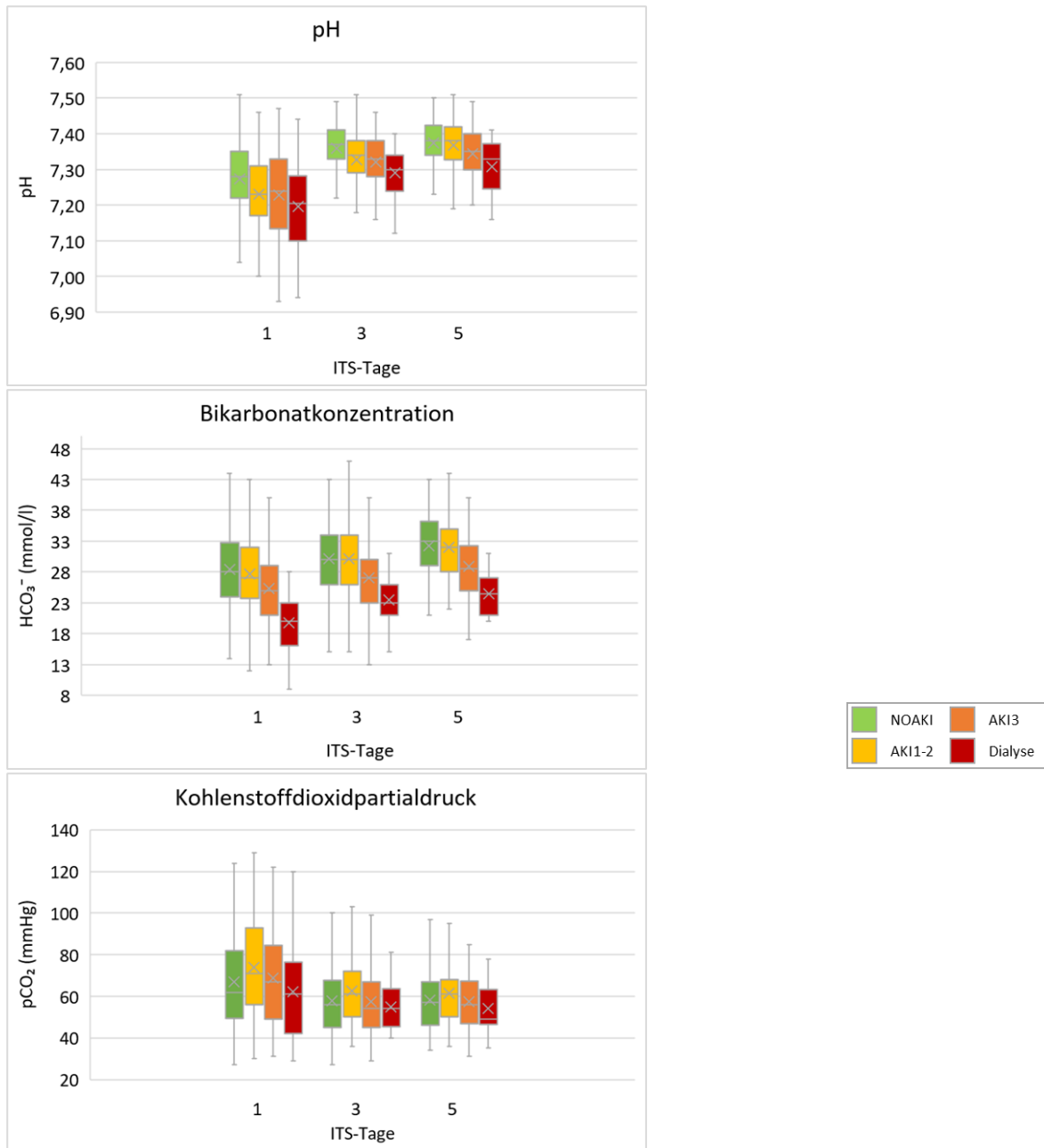


Abbildung 5: Parameter des Säure-Basen-Haushalts abhängig von der Nierenfunktion

NOAKI: Patientengruppe ohne akute Nierenschädigung; AKI1-2: Patientengruppe mit akuter Nierenschädigung Stadium 1 und 2; AKI3: Patientengruppe mit akuter Nierenschädigung Stadium 3; Dialyse: Patientengruppe mit dialysepflichtiger akuter Nierenschädigung; ITS: Intensivstation; pCO₂: Kohlenstoffdioxidpartialdruck; HCO₃⁻: Bikarbonatkonzentration

Tabelle 8: Laborparameter im Verlauf

	AKI1-2 n=139 (27,9)	AKI3 n=109 (21,9)	Dialyse n=30 (6)	NOAKI n=220 (44,2)
pH¹				
Tag 1	7,23 (7,17-7,31)	7,24 (7,14-7,33)	7,21 (7,1-7,28)	7,28 (7,22-7,35)
Tag 3	7,34 (7,29-7,38)	7,33 (7,28-7,38)	7,3 (7,24-7,34)	7,37 (7,33-7,41)
Tag 5	7,38 (7,33-7,42)	7,35 (7,3-7,4)	7,33 (7,25-7,37)	7,38 (7,34-7,42)
Entlassungstag	7,39 (7,34-7,42)	7,37 (7,32-7,41)	7,33 (7,23-7,39)	7,39 (7,35-7,42)
pCO₂¹				
Tag 1	71,4 (56,1-93)	67 (49,3-84,5)	60,9 (42,2-76,1)	61,8 (49,5-81,4)
Tag 3	61,4 (50,1-72)	53,6 (45,1-67,3)	54,4 (45,5-63,6)	56,3 (45,4-67,6)
Tag 5	60,9 (50,1-68,3)	55,8 (46,4-67,1)	49,1 (46,2-63)	57,3 (46-66,9)
Entlassungstag	54,3 (46,9-68,1)	54,9 (44,1-66,5)	45,5 (40,6-69,4)	56 (46,2-66,4)
HCO₃⁻¹				
Tag 1	27,4 (23,6-31,7)	24,7 (20,9-29,3)	20,3 (15,9-23,2)	27,5 (24-32,5)
Tag 3	29,5 (26,1-33,9)	26,4 (22,5-30,1)	23,3 (21,1-26)	30,3 (26,3-33,6)
Tag 5	31,8 (28,4-35,3)	28,5 (25,1-32,3)	24,2 (21,4-27)	32,5 (28,7-36,4)
Entlassungstag	32,8 (28,3-41,1)	30,6 (26,3-38,3)	23 (17,8-27,5)	33 (28,1-38,8)
Laktat¹				
Tag 1	20 (13-27)	16 (11-26)	19 (9-37)	16 (10-25)
Tag 3	13 (11-21)	15 (10-22)	15 (10-24)	15 (10-19)
Tag 5	13 (9-17)	12 (8-16)	10 (8-16)	11 (9-19)
Entlassungstag	12 (8-23)	13 (7-23)	20 (10-47)	13 (9-23)

¹Angabe in Median (25. Perzentil-75. Perzentil); ^aMann-Whitney-U-Test; ^bt-Test; AKI1-2: Patientengruppe mit akuter Nierenschädigung Stadium 1 und 2; AKI3: Patientengruppe mit akuter Nierenschädigung Stadium 3; Dialyse: Patientengruppe mit dialysepflichtiger akuter Nierenschädigung; NOAKI: Patientengruppe ohne akute Nierenschädigung; pCO₂: Kohlenstoffdioxidpartialdruck in mmHg; HCO₃⁻: Bikarbonatkonzentration in mmol/l; Laktat: in mg/dl

4.4 Korrelation zwischen Bikarbonat und Kohlenstoffdioxidpartialdruck

Zur besseren Interpretation der metabolischen Kompensationsmechanismen wurde der Zusammenhang zwischen dem medianen Kohlenstoffdioxidpartialdruck und der medianen Bikarbonatkonzentration in den einzelnen Nierenfunktionsstadien anhand von Scatterplots an den ITS-Tagen 1 und 3 untersucht (Abbildung 6). Als Vergleichswert zwischen den einzelnen Gruppen wird die Steigung der Geraden benutzt. Eine Zunahme der Steigung konnte bei allen Nierenfunktionsstadien beobachtet werden. Es zeigte sich, dass je höher die Einschränkung der Nierenfunktion war, desto geringer war die angegebene Steigung.

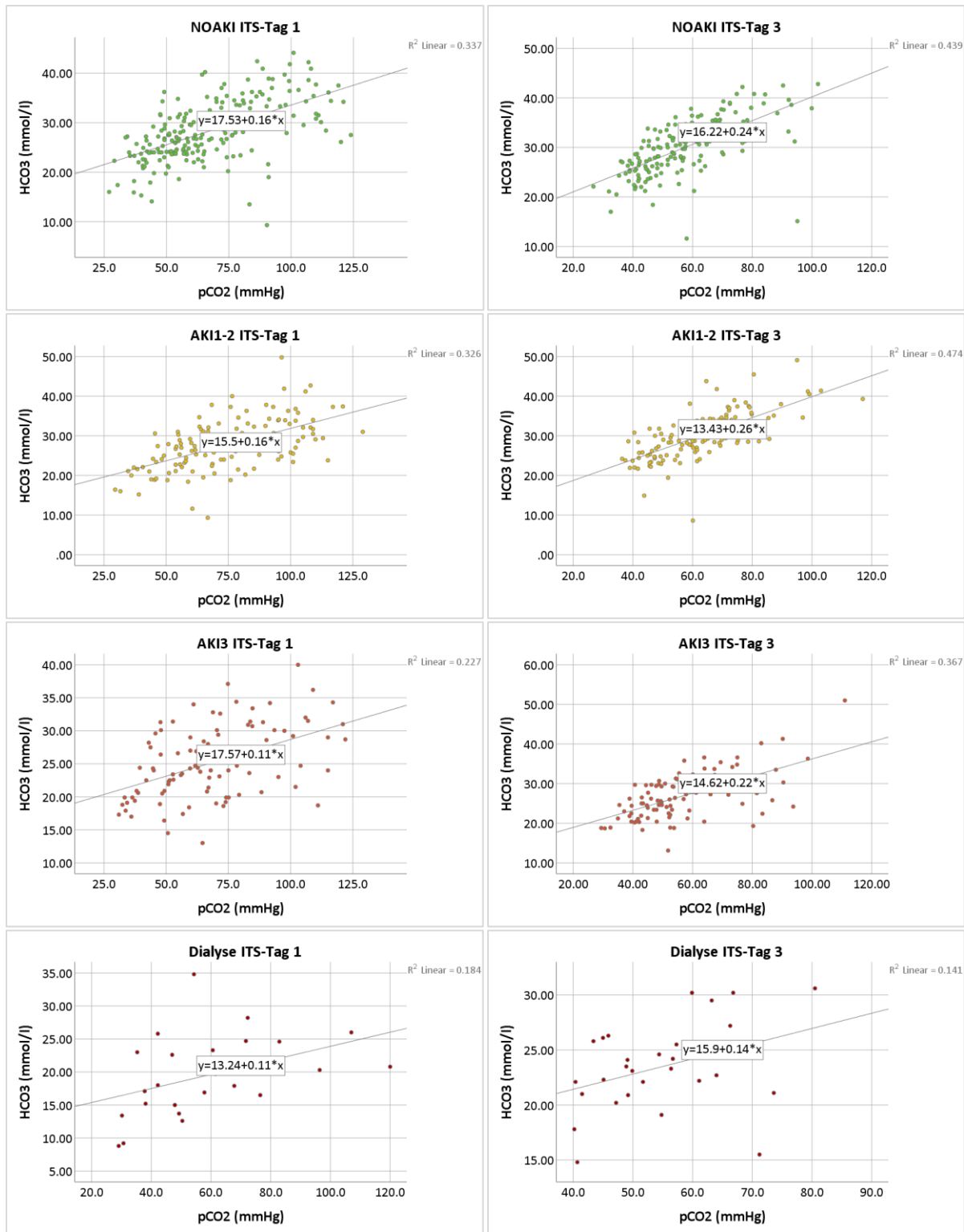


Abbildung 6: Scatterplots

NOAKI: Patientengruppe ohne akute Nierenschädigung; AKI1-2: Patientengruppe mit akuter Nierenschädigung Stadium 1 und 2; AKI3: Patientengruppe mit akuter Nierenschädigung Stadium 3; Dialyse: Patientengruppe mit dialysepflichtiger akuter Nierenschädigung; ITS: Intensivstation; pCO₂: Kohlenstoffdioxidpartialdruck; HCO₃⁻: Bikarbonatkonzentration

Wie in Tabelle 9 dargestellt, konnte mithilfe des gemischten Modells die Korrelation zwischen $p\text{CO}_2$ und HCO_3^- über den gesamten Behandlungszeitraum analysiert werden. Die Gruppen mit höhergradiger, akuter Nierenschädigung wiesen einen geringeren Schätzer auf. Der Schätzer wird dabei wie ein Korrelationskoeffizient interpretiert.

Tabelle 9: Analyse des Einfluss des Kohlenstoffdioxidpartialdrucks auf die Bikarbonatkonzentration im gemischten Modell

Untergruppe	Einflussgröße	Schätzer	95%-KI	p-Wert
NOAKI	$p\text{CO}_2$	0,101	0,083-0,119	0,001
AKI1-2	$p\text{CO}_2$	0,088	0,070-0,0105	0,001
AKI3	$p\text{CO}_2$	0,085	0,065-0,106	0,001
Dialyse	$p\text{CO}_2$	0,066	0,036-0,095	0,001

NOAKI: Patientengruppe ohne akute Nierenschädigung; AKI1-2: Patientengruppe mit akuter Nierenschädigung Stadium 1 und 2; AKI3: Patientengruppe mit akuter Nierenschädigung Stadium 3; Dialyse: Patientengruppe mit dialysepflichtiger akuter Nierenschädigung; $p\text{CO}_2$: Kohlenstoffdioxidpartialdruck; 95%-KI: 95%-Konfidenzintervall

In Abbildung 7 wurde zur Abschätzung der verfügbaren Bikarbonatmoleküle pro Kohlenstoffdioxid ein Quotient aus beiden Messgrößen gebildet. Diese Quotienten waren bei Akut-Nierengeschädigten niedriger als bei den Patient*innen ohne AKI. Im Verlauf nahm das Verhältnis in allen Gruppen zu.

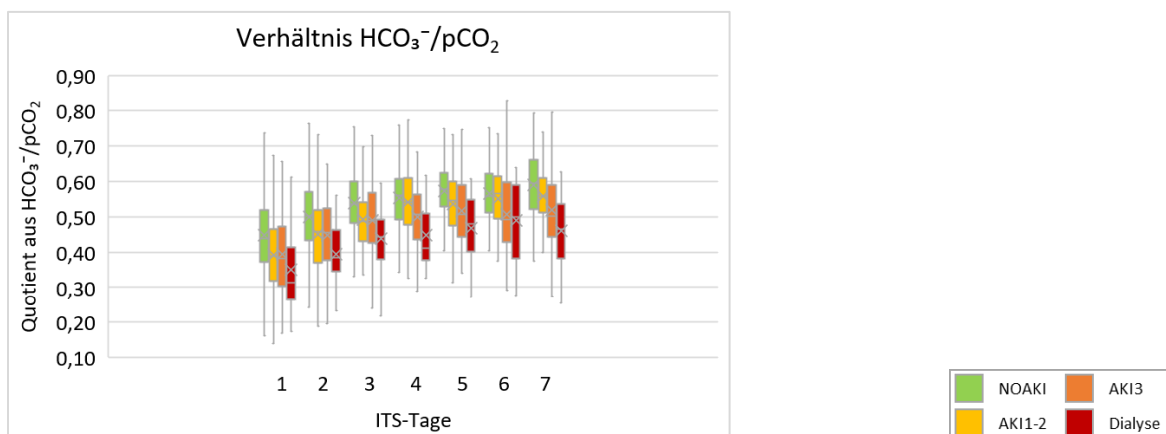


Abbildung 7: Verhältnis von Bikarbonatkonzentration zu Kohlenstoffdioxidpartialdruck

NOAKI: Patientengruppe ohne akute Nierenschädigung; AKI1-2: Patientengruppe mit akuter Nierenschädigung Stadium 1 und 2; AKI3: Patientengruppe mit akuter Nierenschädigung Stadium 3; Dialyse: Patientengruppe mit dialysepflichtiger akuter Nierenschädigung; ITS: Intensivstation; $p\text{CO}_2$: Kohlenstoffdioxidpartialdruck; HCO_3^- : Bikarbonatkonzentration

4.5 Vergleich zwischen erwarteter und tatsächlicher Bikarbonatkonzentration

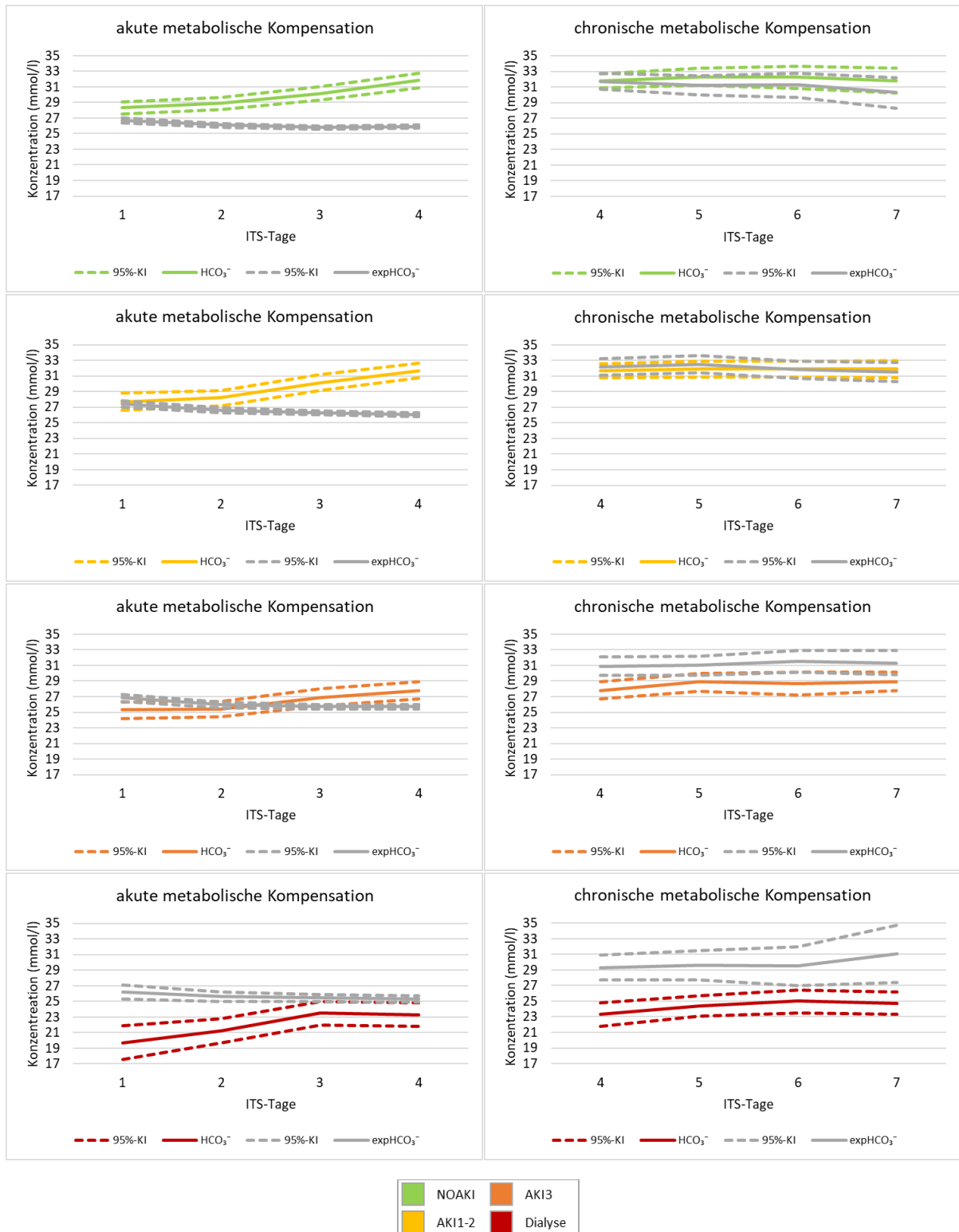


Abbildung 8: akute und chronische metabolische Kompensation der respiratorischen Azidose

NOAKI: Patientengruppe ohne akute Nierenschädigung; AKI1-2: Patientengruppe mit akuter Nierenschädigung Stadium 1 und 2; AKI3: Patientengruppe mit akuter Nierenschädigung Stadium 3; Dialyse: Patientengruppe mit dialysepflichtiger akuter Nierenschädigung; ITS: Intensivstation; 95%-KI: 95%-Konfidenzintervall; HCO₃⁻: Bikarbonatkonzentration; expHCO₃⁻: erwartete Bikarbonatkonzentration

Die respiratorische Azidose kann in eine akute und chronische Form eingeteilt werden. Dementsprechend gliedert sich auch die metabolische Kompensation in eine akute und chronische Phase (Abbildung 8). Mithilfe der in Klammern stehenden Formeln wurden die erwarteten Bikarbonatkonzentrationen im Rahmen der metabolischen Kompensation der akuten ($\text{expHCO}_3^- = 24 + (\text{pCO}_2 - 40) / 10$) und chronischen ($\text{expHCO}_3^- = 24 + 4 * (\text{pCO}_2 - 40) / 10$) respiratorischen Azidose ermittelt (64). Die gemessenen Bikarbonatkonzentrationen der Patient*innen ohne AKI übertrafen sowohl die akut als auch chronisch erwarteten Werte. Bei den Patient*innen mit AKI-Stadium 1 bis 2 konnten die errechneten Soll-Werte nach zwei Tagen überschritten werden und auch längerfristig gehalten werden. Nach drei Tagen überstiegen auch die Bikarbonatwerte der AKI3-Patient*innen die erwarteten Konzentrationen. In der chronischen Phase lagen die erhobenen HCO_3^- -Konzentrationen unter den erwarteten Werten. Die Höhe der tatsächlichen Bikarbonatspiegel der dialysepflichtigen Patient*innen erreichte die erwarteten Maße nicht während der beiden Phasen der Kompensation.

5 Diskussion

In diese retrospektive Analyse wurden die klinischen Daten von 498 aufgrund einer akuten Exazerbation der COPD intensivmedizinisch behandelten Patient*innen aufgenommen. Der Einfluss einer akuten Nierenschädigung in den verschiedenen Stadien auf das Ausmaß der metabolischen Kompensation bei respiratorischer Azidose wurde untersucht und prognostische Marker für einen schweren Verlauf in Bezug auf die Säure-Basen-Regulation wurden ermittelt. Das Gesamtkollektiv wurde in eine Patientengruppe mit akuter Nierenschädigung und eine Gruppe ohne AKI geteilt. In 278 (55,8 %) Fällen konnte eine AKI identifiziert werden, davon hatten 139 (50 %) Patient*innen eine AKI im Stadium 3. Die Patient*innen mit AKI waren signifikant schwerer erkrankt, häufiger invasiv und länger beatmet sowie länger in intensivstationärer Behandlung. Zudem kompensierten Patient*innen mit AKI die respiratorische Azidose schlechter als die Patient*innen der Vergleichsgruppe. Akut-Nierengeschädigte sind häufiger verstorben. Die akute Nierenschädigung hat also auch im Rahmen einer AECOPD eine hohe prognostische Bedeutung.

5.1 Diskussion der Prävalenz und Basischarakteristika

In Zusammenschau der Prävalenzen einer AKI bei Patient*innen mit akuter COPD-Exazerbation fallen teilweise große Unterschiede auf. In unserem vorliegenden Kollektiv erlitten knapp 56 % der COPD-Patient*innen eine AKI. Die allgemeine Prävalenz einer akuten Nierenschädigung bei Intensivpatient*innen liegt zwischen 23 und 67 %. Bei hospitalisierten AECOPD-Patient*innen beträgt die AKI-Prävalenz 1,9-21,3 % (4, 5, 26, 28, 29, 31, 36, 50, 72, 73). Unsere ermittelte Prävalenz deckt sich also mit der allgemeinen AKI-Prävalenz bei ITS-Patient*innen. Grund für die Spannweiten der angegebenen Prävalenzen könnte eine Unter- oder Überdiagnostik der Nierenfunktion sein. Durch den Verlust der Muskelmasse im Alter und bei längerer Liegedauer beispielsweise im Krankenhaus nehmen auch die Kreatininwerte ab (33). Hierdurch haben solche Patient*innen fälschlicherweise eine hohe GFR. Außerdem liegen selten Laborbefunde aus dem ambulanten Versorgungsbereich vor und die sogenannte Kreatininbaseline wird nur geschätzt. Des Weiteren kann sich die Anzahl der detektierten AKI je nach verwendeten Diagnosekriterien unterscheiden. Die KDIGO-Kriterien identifizieren vermutlich mehr AKI als die RIFLE- oder AKIN-Kriterien. Die Wertung des im Verlauf niedrigsten Kreatininwertes als Baseline eignete sich am besten (74, 75). Ebenso könnten die Krankheitsschwere und Basischarakteristika der untersuchten Kollektive einen Einfluss auf die Prävalenzen haben.

Als prädisponierend für eine AKI gelten ein höheres Alter, ein männliches Geschlecht und diverse Vorerkrankungen wie arterielle Hypertonie, koronare Herzkrankheit, Diabetes mellitus, Herzinsuffizienz und chronische Niereninsuffizienz (31, 36, 41, 50, 72, 76). Unser Kollektiv war in Bezug auf das Alter und Geschlecht gleichverteilt. Die arterielle Hypertonie zählte in unseren beiden Nierenvergleichsgruppen gleichermaßen als die am häufigsten genannte Komorbidität. Die Studie von Ongel et al. über intensivpflichtige COPD-Patient*innen zeigte dies ebenfalls (27). Ein Unterschied der Häufigkeiten der KHK zwischen unseren beiden Untersuchungsgruppen konnte ebenfalls nicht ausgemacht werden. Der Diabetes mellitus konnte in unserer Analyse als Risikofaktor bestätigt werden. Auch eine Herzinsuffizienz lag bei unseren Patient*innen mit AKI häufiger vor. Es konnte ebenso bekräftigt werden, dass eine chronische Nierenkrankheit eine akut auf chronische Nierenschädigung begünstigt. Eine CKD bestand in unserer Analyse bei ungefähr 24 % der untersuchten Patient*innen. Im Vergleich beschrieben andere Studien die CKD in 18-26,8 % als Vorerkrankung bei intensivpflichtigen AECOPD-Patient*innen (21, 26). Weder in unserer noch in vergleichbaren Arbeiten wurde die CKD in Grade unterteilt. Es ist also nicht möglich abzuleiten, von welcher Nierenleistung eine größere Gefahr für eine AKI bzw. einen höheren AKI-Schweregrad ausgeht. Ebenso wie das CKD-Stadium war bei unseren Patient*innen die GOLD-Klassifikation der COPD nicht bekannt. Barakat et al. erwähnten in diesem Kontext ein gehäuftes Auftreten einer AKI bei Zunahme des Schweregrads der COPD (35). Zusammenfassend waren unsere AECOPD-Patient*innen mit AKI häufiger multimorbid an Diabetes mellitus, Herzinsuffizienz und chronischer Nierenerkrankung vorerkrankt.

Auch der allgemeine Krankheitsschweregrad, repräsentiert durch den SOFA-Score bei ITS-Aufnahme, stellte sich bei unseren Patient*innen mit AKI als kritischer dar. Die Berechnung des initialen SOFA-Scores ergab bei den Patient*innen mit AKI eine signifikant höhere Punktzahl (6 vs. 3). Da ungefähr ein Drittel unserer Patient*innen der AKI-Gruppe bereits intubiert auf Intensivstation aufgenommen wurde, ist davon auszugehen, dass die respiratorische Funktion dieser Patient*innen ebenfalls stärker eingeschränkt war. Dies wirkt sich auch auf Kreislauf und Bewusstsein aus. Zudem trägt bei infektbedingter, akuter Exazerbation der COPD auch der septische Schock zum Ausmaß des Krankheitsschweregrads bei. Pathologische Laktatkonzentrationen im Sinne einer Gewebshypoxie und metabolischer Azidose konnten in keiner unserer Gruppen bestimmt werden. Zu Vitalparametern, einem Vasopressoreinsatz oder gar Erregernachweisen im Blut wurden in unserer Analyse keine Daten erhoben. Der Blutdruck und der Gebrauch von Vasopressoren fließen aber indirekt mit in den SOFA-Score ein. Zusammenfassend kann anhand des SOFA-Scores postuliert werden, dass intensivpflichtige AECOPD-Patient*innen mit AKI signifikant schwerer erkrankt waren. Ein höherer

Krankheitsschweregrad lässt eine schwerwiegendere Nierenschädigung und somit größere Einschränkungen der metabolischen Kompensation vermuten. Ob die Nierenschädigung durch die schwerwiegendere Krankheit entstanden ist oder andersherum, kann retrospektiv nicht abschließend geklärt werden.

5.2 Diskussion der Mortalität

Eine suffiziente metabolische Kompensation und somit adäquate Nierenfunktion bei Patient*innen mit COPD-Exazerbation und gleichzeitiger Hyerkapnie scheint, wie in der Studie von Ucgun et al. gezeigt, signifikant zu einer geringeren Mortalitätsrate beizutragen (7). Eine Beatmung und prolongierte Liegezeiten hingegen sind mit größeren Komplikationsraten und einer erhöhten Mortalität verbunden (7, 23, 26, 27, 77-79). Gleiches gilt für eine Dialysetherapie (49, 50). Unsere AECOPD-Patient*innen der AKI-Gruppe hatten einen höheren initialen SOFA-Score, wurden häufiger und länger beatmet sowie länger intensivmedizinisch behandelt als die Patient*innen ohne AKI. Dies ist deckungsgleich mit den Ergebnissen anderer Studien (41, 79). Aus anderen wissenschaftlichen Arbeiten ging hervor, dass 6-57,7 % der ITS-Patient*innen mit AECOPD intubationspflichtig waren (7, 26, 36, 50, 80). In unserem Datensatz erfolgte in insgesamt 36 % eine Intubation, in ungefähr 54 % in der AKI-Gruppe und 14 % in der NOAKI-Gruppe. Eine Dialysetherapie war in insgesamt 6 % bei unseren Patient*innen erforderlich. In unserer NOAKI-Gruppe benötigten keine Patient*innen ein Nierenersatzverfahren. In anderen Untersuchungen wurden nur 3 % der intensivpflichtigen Patient*innen mit akuter COPD-Exazerbation bzw. 4-6 % aller ITS-Patient*innen dialysiert (5, 51, 80). Die prognostisch ungünstigen Faktoren wie Beatmung, Dialyse und Liegezeit spiegelten sich auch in der ITS-Mortalität unserer AKI-Patient*innen wider. Die ITS-Mortalität unserer AKI-Gruppe lag über der von unserer NOAKI-Gruppe (16,2 % vs. 4,5 %). Andere Zentren berichteten von einer ITS-Mortalität von 6,5-33 % bei AECOPD-Patient*innen (7, 23, 27, 77, 80). Im Rahmen von einer anderen Arbeit sind 51,2 % der AECOPD-Patient*innen mit AKI und nur 13,8 % der AECOPD-Patient*innen ohne AKI im Krankenhaus verstorben (31). Chen et al. schilderten, dass 20,8 % der verstorbenen ITS-Patient*innen mit AECOPD eine AKI hatten, während nur 2,5 % der Überlebenden eine AKI verzeichneten (77). Eine AKI scheint das Mortalitätsrisiko zu steigern (23, 26, 35, 77, 79). Die in unserer Single-Center-Studie durchgeführte COX-Regression mit Adjustierung auf Alter, Geschlecht, Intubation, Beatmungsdauer und initialen SOFA-Score ergab kein unabhängiges, größeres Mortalitätsrisiko für eine akute Nierenschädigung. Nach Unterteilung in die AKI-Grade und erfolgter Adjustierung auf Alter, Geschlecht, Intubation, Beatmungsdauer und initialen SOFA-Score zeigte sich aber ein 1,9 bzw.

2,4fach höheres Mortalitätsrisiko im Falle eines AKI-Stadium 3 oder einer dialysepflichtigen AKI. Auch andere Studien vermuteten das größte Mortalitätsrisiko bei akuter Nierenschädigung Grad 3 oder einem notwendigen Dialysebeginn (41, 49, 50). Beim Vergleich der 30-Tage-Mortalitäten fiel ebenso eine deutlich höhere Sterblichkeitsrate bei unseren Patient*innen mit AKI auf. Mit jedem höheren Grad der renalen Funktionseinschränkung verdoppelte sich nahezu die Mortalitätsrate. Innerhalb von 30 Tagen verstarben 16,5 % der AKI3-Patient*innen sowie ungefähr 33 % der dialysepflichtigen Patient*innen, während nur 4,5 % der Patient*innen ohne akute Nierenschädigung gestorben sind. Bei der Berechnung der 30-Tage-Mortalität wurde allerdings angenommen, dass alle lebend entlassenen und nicht wieder aufgenommenen Patient*innen mindestens 30 Tage nach Aufnahme auf Intensivstation überlebt haben. Genauere Daten zur Krankenhaus- und Langzeitmortalität fehlten in unserer retrospektiven Auswertung, da sich der Beobachtungszeitraum auf den ITS-Aufenthalt beschränkte und keine Follow-ups erfolgt sind. Es gibt aber Anzeichen, dass sich eine AKI bei COPD-Patient*innen auch auf die Langzeitmortalität auswirkt. Barakat et al. ermittelten, dass nur ungefähr 20 % der Patient*innen nach einer COPD-Exazerbation mit einhergehender AKI im Vergleich zu ungefähr 55 % der AECOPD-Patient*innen ohne AKI fünf Jahre überlebten (31). Zusammenfassend haben intensivpflichtige AECOPD-Patient*innen mit steigendem AKI-Schweregrad eine höhere Mortalitätsrate.

5.3 Diskussion der Säure-Basen-Regulation

Anhand des pH, Kohlenstoffdioxidpartialdrucks und der Bikarbonatkonzentration wurden die metabolischen Kompensationsmechanismen der respiratorischen Azidose unter Berücksichtigung der Nierenfunktion untersucht. Aufgrund von gleichwertigen Ergebnissen in der metabolischen Kompensation der respiratorischen Azidose wurden die AKI-Grade 1 und 2 zu einer Gruppe zusammengefügt. Die dialysierten Patient*innen wurden wegen der Differenz der Kompensation von den anderen Patient*innen mit AKI3 separiert. Bei unseren beobachteten intensivpflichtigen AECOPD-Patient*innen ließ sich in der AKI- und NOAKI-Gruppe eine respiratorische Azidose feststellen. Die respiratorische Azidose präsentierte sich initial in unserer AKI-Gruppe ausgeprägter. Um den Einfluss der Nierenfunktion auf die metabolische Kompensation der respiratorischen Azidose zu analysieren, wurden eine effiziente Beatmungstherapie und sonstige notwendige Therapiemaßnahmen vorausgesetzt. Die Nierenfunktion wird u.a. an der GFR gemessen (33). Passend hierzu zeigte sich in unserem Kollektiv eine niedrigere GFR bei höherem AKI-Stadium, also bei größerer Funktionseinschränkung der Nieren. Interessanterweise wies die GFR in unserer Gruppe AKI1-2 einen

deutlichen Anstieg über den Beobachtungszeitraum auf. Dies kann als eine schnelle Zunahme der Nierenfunktion interpretiert werden.

Die Bikarbonatkonzentrationen in unseren Stadien mit schwerwiegenderer AKI erschienen niedriger. Anhand dieser Beobachtung kann jedoch keine adäquate Aussage über die Güte der Wiederherstellung des Säure-Basen-Gleichgewichts getroffen werden. Hierzu kann das Verhältnis von HCO_3^- zu pCO_2 betrachtet werden. Eine größere Steigung in den Scatterplots deutet dabei auf einen tiefgreifenderen Ausgleich der Azidose hin. Je steiler die Steigung, desto höher ist die HCO_3^- -Konzentration im Vergleich zum pCO_2 . Anhand des Quotienten $\text{HCO}_3^-/\text{pCO}_2$ wird eine bessere Abpufferung noch einmal veranschaulicht. Je größer dieser Quotient, desto mehr HCO_3^- pro CO_2 steht dem Körper zur Verfügung. Patient*innen mit höhergradiger AKI wiesen in unserem Datensatz kleinere Steigungen und ein kleineres $\text{HCO}_3^-/\text{pCO}_2$ -Verhältnis im Sinne einer schlechteren metabolischen Kompensation der respiratorischen Azidose auf. Die pH-Werte unserer Patient*innen mit schwererer Nierenschädigung zeigten sich ebenfalls weniger ausgeglichen. Vergleichsweise beschrieben Ucgun et al., dass eine geringere HCO_3^- -Konzentration bei gleichwertig erhöhtem pCO_2 zu einem niedrigeren pH führte als eine höhere HCO_3^- -Konzentration. Ucgun et al. setzten auch eine niedrigere HCO_3^- -Konzentration mit höheren Kreatininwerten in Verbindung (7). Die erhöhten Kreatininwerte können als Zeichen einer schlechteren Nierenfunktion bzw. schwerwiegenderen Nierenschädigung gewertet werden. Passend hierzu erreichten unsere Patient*innen mit AKI-Grad 3 oder dialysepflichtiger AKI nicht die Höhe der Ergebnisse unserer anderen beiden Patientengruppen. Die oben aufgeführten Vergleichsparameter unserer Dialysepatient*innen befanden sich dabei im Niveau nochmal unter denen der nicht-dialysierten AKI3-Patient*innen. Dies akzentuiert die unterschiedlich stark ausgeprägte Kompensation in den verschiedenen Nierenfunktionsstadien. Patient*innen ohne AKI oder mit AKI im Stadium 1 und 2 kompensierten die respiratorische Azidose metabolisch suffizienter als Patient*innen mit AKI-Grad 3. Dennoch ist im Verlauf in allen unseren Gruppen ein Anstieg der Bikarbonatkonzentrationen, der Korrelationen und Verhältnisse zu verzeichnen, was für eine chronische, metabolische Adaptation an die respiratorische Azidose sprechen könnte.

Anhand der, unter Beachtung der erhobenen Kohlenstoffdioxidpartialdrücke, errechneten Bikarbonatkonzentration kann das Ausmaß der akuten und chronischen, metabolischen Kompensation einer respiratorischen Azidose zusätzlich abgeschätzt und objektiviert werden (64). Es handelt sich allerdings nur um allgemeine Formeln, die die Individualität der Patient*innen nicht berücksichtigen. Die gemessenen Bikarbonatkonzentrationen unserer Patient*innen mit AKI1-2 und

Patient*innen ohne AKI erzielten bzw. übertrafen die akut und chronisch erwarteten Bikarbonatspiegel. Trotz der teilweise überschießenden, metabolischen Gegenregulation blieb der pH-Wert im Normbereich. Die Bikarbonatspiegel unserer AKI3-Patient*innen überstiegen nach mehreren Tagen der akuten Kompensation ebenfalls die erwarteten Werte. In der chronischen Phase erreichten die Bikarbonatkonzentrationen dieser Patient*innen jedoch nicht die errechneten Werte. Im Rahmen der Dialysetherapie pendelte sich die Bikarbonatkonzentration unserer Patient*innen auf ungefähr 24 mmol/l ein. Abschließend kann die metabolische Kompensation der respiratorischen Azidose als weniger effektiv bei höhergradiger, akuter Nierenschädigung bewertet werden. Besonders deutlich wird dies bei einer akuten Nierenschädigung Grad 3. Eine solche ist nicht mit einem vollständigen Funktionsverlust gleichzusetzen, da der Ausgleich der Azidose in kleinerem Umfang und langsamerer Geschwindigkeit dennoch erfolgt.

5.4 Limitationen

Unsere Arbeit weist einige Limitationen auf, was die Aussagekraft beschränkt. Es handelte sich um eine retrospektive Analyse mit klinischen Daten von nur zwei internistischen Intensivstationen eines Universitätsklinikums. Ein wichtiger limitierender Faktor sind fehlende Vorbefunde bzw. Verlaufsparemeter. Die Kreatininbaseline wurde anhand des niedrigsten, während des ITS-Aufenthalts gemessenen Werts abgeschätzt. Die Nutzung der KDIGO-Kriterien für die Diagnosestellung einer akuten Nierenschädigung könnte ebenfalls einen Einfluss auf die AKI-Prävalenz gehabt haben. Zudem lagen die Urinmengen nicht vor und wurden daher nicht beachtet. Somit müssen die in der Arbeit verwendeten AKI-Stadien als extrapoliert gelten. Außerdem zwangen mangelhafte Informationen zu den Stadien einer chronischen Niereninsuffizienz oder der GOLD-Klassifikation der COPD zu einer Nichtberücksichtigung dieser chronischen Vorzustände in dieser Analyse. Wir fokussierten uns ausschließlich auf den Zusammenhang zwischen der über den Kreatininverlauf definierten Nierenfunktion und den Messgrößen pH, $p\text{CO}_2$ und HCO_3^- sowie den Einfluss auf harte Endpunkte wie Dialyse, Intubation oder Mortalität bei akuter, egal aus welchem Grund exazerbierter COPD. Dementsprechend konnten keine Rückschlüsse auf eventuelle Kausalitäten gezogen werden. Die Individualität der Patient*innen wurde ebenfalls negliert, da die durchgeführte Intensivtherapie und erhobenen Befunde sowie der klinische Status der Patient*innen nicht in unsere Auswertung eingeflossen sind. Eine gemischte Azidose konnte nicht vollständig ausgeschlossen werden. Zuletzt analysierten wir nur den Zeitraum des ITS-Aufenthalts. Es erfolgte keine Erhebung der Langzeitdaten.

Die Ergebnisse unserer Arbeit bieten dennoch einen Mehrwert aufgrund der relativ hohen Patientenzahl und des relativ homogenen Kollektivs aus ausschließlich Patient*innen mit akuter COPD-Exazerbation, die nicht reanimiert bzw. an eine ECMO angeschlossen wurden oder bereits vor der Aufnahme auf ITS dialysepflichtig waren. Weitere Stärke sind die vielen vorhandenen und begutachteten Blutgasanalysen. Unseres Wissens gibt es keine anderen Arbeiten mit einer vergleichbar hohen Patientenzahl und detaillierten Aufarbeitung der BGAs bei AECOPD und AKI. Aus den Ergebnissen könnten sich durchaus therapeutische Konsequenzen entwickeln (siehe Ausblick, Kapitel 5.5).

5.5 Ausblick

Die metabolische Kompensation der respiratorischen Azidose findet ab Stadium 3 der akuten Nierenschädigung in wesentlich geringerem Ausmaß statt. Im Hinblick auf die Resultate dieser Analyse bleibt in einer größer und prospektiv angelegten Studie zu klären, ob die Gabe eines intravenösen HCO_3^- -Puffers, Verwendung eines zusätzlich mit HCO_3^- angereicherten Dialysats oder weiteren Änderungen der Citratdialyseinstellungen zu besseren Ergebnissen in der pH-Regulation führen und sich somit auch auf das Outcome auswirken.

6 Zusammenfassung

Die Datenlage zur metabolischen Kompensation der respiratorischen Azidose bei akuter Exazerbation der COPD in Abhängigkeit der Nierenfunktion ist unzureichend. Dabei trägt die effiziente Regulation des Säure-Basen-Haushalts zu einem komplikationsärmeren und erfolgreicherem Behandlungsverlauf bei. Ziel dieser Arbeit war es die Auswirkungen einer akuten Nierenschädigung auf das Ausmaß der metabolischen Kompensation bei respiratorischer Azidose im Rahmen einer akuten Exazerbation der COPD zu analysieren. Hierfür wurden die klinischen Daten von 498 Patient*innen mit akut exazerbierter COPD, die zwischen 2009 und 2021 auf zwei internistischen Intensivstationen der Charité-Universitätsmedizin Berlin behandelt wurden ausgewertet. Untersucht wurden die allgemeinen Behandlungsdaten wie ITS-Aufenthaltsdauer und notwendige, eskalierende Behandlungsschritte wie Intubation oder Dialyse. Zudem wurde anhand von Blutgasanalysen und Nierenretentionsparametern der Zusammenhang zwischen metabolischer Kompensation der respiratorischen Azidose und Nierenfunktion examiniert. Zur Überprüfung der Hypothese, dass Patient*innen mit eingeschränkter Nierenfunktion die azidotischen Verhältnisse schlechter ausgleichen können, wurden Korrelationskoeffizienten, Quotienten und ein Vergleich der gemessenen und der mit Hilfe einer Formel errechneten, erwarteten Bikarbonatkonzentrationen erstellt. Zudem wurde ein Kaplan-Meier-Verfahren und eine Cox-Regression durchgeführt. Die Patient*innen mit höhergradiger, akuter Nierenschädigung kompensierten die respiratorische Azidose schlechter. Der metabolische Ausgleich, also die Bikarbonatretention, erfolgte langsamer und in geringerem Umfang. Diese Patient*innen waren zudem schwerer erkrankt im Sinne eines höheren initialen SOFA-Scores, wurden häufiger invasiv und länger beatmet sowie länger intensivmedizinisch behandelt. In Bezug auf die Überlebenswahrscheinlichkeit zeigte sich eine höhere ITS-Mortalitätsrate und größere 30-Tages-Mortalität bei stattgefunder AKI. Nach Adjustierung auf diverse Parameter konnte auch in der Regressionsanalyse ein höheres Mortalitätsrisiko für eine akute Nierenschädigung im Stadium 3 und bei Dialyse bestimmt werden. Es empfiehlt sich eine engmaschige Kontrolle der Nierenfunktion und das Ergreifen von präventiven Maßnahmen, v.a. bei Vorhandensein zahlreicher Prädispositionsfaktoren für eine akute Nierenschädigung. Therapeutisch könnte bei einem AKI-Grad 3 ein zusätzlicher, intravenöser Bikarbonatpuffer nützlich sein. Die Ergebnisse der vorliegenden Analyse sollten jedoch in weiteren Studien überprüft und bestärkt werden.

Literaturverzeichnis

1. Umwelt Bundesamt. COPD 05/02/2018 [Available from: <https://www.umweltbundesamt.de/themen/gesundheit/umweltmedizin/copd>]. Cited on 09/09/2021
2. Global Initiative for Chronic Obstruktive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease 2021.
3. Bruno CM, Valenti M. Acid-base disorders in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a pathophysiological review. *J Biomed Biotechnol.* 2012;2012:915150.
4. Mandelbaum T, Scott DJ, Lee J, Mark RG, Malhotra A, Waikar SS, Howell MD, Talmor D. Outcome of critically ill patients with acute kidney injury using the Acute Kidney Injury Network criteria. *Crit Care Med.* 2011;39(12):2659-64.
5. Hoste EA, Clermont G, Kersten A, Venkataraman R, Angus DC, De Bacquer D, Kellum JA. RIFLE criteria for acute kidney injury are associated with hospital mortality in critically ill patients: a cohort analysis. *Crit Care.* 2006;10(3):R73.
6. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney International Supplements.* 2012.
7. Ucgun I, Oztuna F, Dagli CE, Yildirim H, Bal C. Relationship of metabolic alkalosis, azotemia and morbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease and hypercapnia. *Respiration.* 2008;76(3):270-4.
8. Siegmund-Schultze N. Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung: Adhärenz wesentlich für den Verlauf. *Deutsches Ärzteblatt.* 2013;110(13): A-627.
9. World Health Organization. Chronic obstructive pulmonary disease - Fact sheet [Available from: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-\(copd\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-(copd))]. Cited on 09/09/2021
10. Müllerova H, Maselli DJ, Locantore N, Vestbo J, Hurst JR, Wedzicha JA, Bakke P, Agusti A, Anzueto A. Hospitalized exacerbations of COPD: risk factors and outcomes in the ECLIPSE cohort. *Chest.* 2015;147(4):999-1007.
11. Herold G. *Innere Medizin* 2020.
12. Harrison TR. *Harrisons Innere Medizin.* 19. Auflage ed: ABW Wissenschaftsverlagsgesellschaft 2016.
13. Crisafulli E, Barbeta E, Ielpo A, Torres A. Management of severe acute exacerbations of COPD: an updated narrative review. *Multidiscip Respir Med.* 2018;13:36.
14. Kohse KP. *Klinische Chemie und Hämatologie* 9. Auflage ed. Stuttgart Georg Thieme Verlag 2019.
15. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, Crapo R, Enright P, van der Grinten CP, Gustafsson P, Johnson DC, MacIntyre N, McKay R, Navajas D, Pedersen OF, Pellegrino R, Viegi G, Wanger J. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J.* 2005;26(2):319-38.
16. Lieberman D, Lieberman D, Gelfer Y, Varshavsky R, Dvoskin B, Leinonen M, Friedman MG. Pneumonic vs nonpneumonic acute exacerbations of COPD. *Chest.* 2002;122(4):1264-70.
17. Global Initiative for Chronic Obstruktive Lung Disease. *Pocket Guide to COPD diagnosis, management, and prevention* 2019.
18. Davidson AC, Banham S, Elliott M, et al. BTS/ICS guideline for the ventilatory management of acute hypercapnic respiratory failure in adults. *Thorax.* 2016;71:ii1-ii35.
19. Kim DK, Lee J, Park JH, Yoo KH. What Can We Apply to Manage Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease with Acute Respiratory Failure? *Tuberc Respir Dis (Seoul).* 2018;81(2):99-105.
20. Nishimura M. High-Flow Nasal Cannula Oxygen Therapy in Adults: Physiological Benefits, Indication, Clinical Benefits, and Adverse Effects. *Respir Care.* 2016;61(4):529-41.
21. Sun J, Li Y, Ling B, Zhu Q, Hu Y, Tan D, Geng P, Xu J. High flow nasal cannula oxygen therapy versus non-invasive ventilation for chronic obstructive pulmonary disease with acute-moderate

- hypercapnic respiratory failure: an observational cohort study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2019;14:1229-37.
22. Kim ES, Lee H, Kim SJ, Park J, Lee YJ, Park JS, Yoon HI, Lee JH, Lee CT, Cho YJ. Effectiveness of high-flow nasal cannula oxygen therapy for acute respiratory failure with hypercapnia. *J Thorac Dis.* 2018;10(2):882-8.
 23. Morasert T, Jantarapootirat M, Phinyo P, Patumanond J. Prognostic indicators for in-hospital mortality in COPD with acute exacerbation in Thailand: a retrospective cohort study. *BMJ Open Respir Res.* 2020;7(1).
 24. Tiruvoipati R, Pilcher D, Buscher H, Botha J, Bailey M. Effects of Hypercapnia and Hypercapnic Acidosis on Hospital Mortality in Mechanically Ventilated Patients. *Crit Care Med.* 2017;45(7):e649-e56.
 25. Chen CH, Lai CC, Wang YH, Wang CY, Wang HC, Yu CJ, Chen L. The Impact of Sepsis on the Outcomes of COPD Patients: A Population-Based Cohort Study. *J Clin Med.* 2018;7(11).
 26. Alraithan AM, Memon JI, Rehmani RS, Qureshi AA, Salam A. Chronic obstructive pulmonary disease: hospital and intensive care unit outcomes in the Kingdom of Saudi Arabia. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2012;7:819-23.
 27. Ongel EA, Karakurt Z, Salturk C, Takir HB, Burunsuzoglu B, Kargin F, Ekinci GH, Mocin O, Gungor G, Adiguzel N, Yilmaz A. How do COPD comorbidities affect ICU outcomes? *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2014;9:1187-96.
 28. Thadhani R, Pascual M, Bonventre JV. Acute renal failure. *N Engl J Med.* 1996;334(22):1448-60.
 29. Teixeira C, Garzotto F, Piccinni P, Brienza N, Iannuzzi M, Gramaticopolo S, Forfori F, Pelaia P, Rocco M, Ronco C, Anello CB, Bove T, Carlini M, Michetti V, Cruz DN. Fluid balance and urine volume are independent predictors of mortality in acute kidney injury. *Crit Care.* 2013;17(1):R14.
 30. Wu CH, Chang HM, Wang CY, et al. Long-Term Outcomes in Patients with Incident Chronic Obstructive Pulmonary Disease after Acute Kidney Injury: A Competing-Risk Analysis of a Nationwide Cohort. *J Clin Med.* 2018;7(9).
 31. Barakat MF, McDonald HI, Collier TJ, Smeeth L, Nitsch D, Quint JK. Acute kidney injury in stable COPD and at exacerbation. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2015;10:2067-77.
 32. Chen CY, Liao KM. Chronic Obstructive Pulmonary Disease is associated with risk of Chronic Kidney Disease: A Nationwide Case-Cohort Study. *Sci Rep.* 2016;6:25855.
 33. Thomas C, Thomas L. Niereninsuffizienz - Bestimmung der glomerulären Funktion. *Deutsches Ärzteblatt.* 2009;106(51-52):849-54.
 34. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease Kidney International Supplements. 2012;2013(3):1-150.
 35. Barakat MF, McDonald HI, Collier TJ, Smeeth L, Nitsch D, Quint JK. Acute kidney injury in stable COPD and at exacerbation. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2015;10:2067-77.
 36. Wan X, Chen D, Tan Y, Ma M, Zhang F, Liu Z, Chen Y, Shao W, Cao C. Incidence, Risk Factors, and Prognostic Implications of Acute Kidney Injury in Patients with Acute Exacerbation of COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2020;15:1085-92.
 37. Basile DP, Anderson MD, Sutton TA. Pathophysiology of acute kidney injury. *Compr Physiol.* 2012;2(2):1303-53.
 38. National Kidney Foundation. CKD-EPI Creatinine Equation [Available from: <https://www.kidney.org/content/ckd-epi-creatinine-equation-2009>].
 39. Kuiper JW, Groeneveld AB, Slutsky AS, Plötz FB. Mechanical ventilation and acute renal failure. *Crit Care Med.* 2005;33(6):1408-15.
 40. Husain-Syed F, Walmrath HD, Birk HW. Lung-Kidney Cross-Talk: Critical Care Nephrology. 2019:741-747.e2. doi: 10.1016/B978-0-323-44942-7.00121-7. Epub 2018 Jan 3.

41. Wan X, Chen D, Tan Y, Ma M, Zhang F, Liu Z, Chen Y, Shao W, Cao C. Incidence, Risk Factors, and Prognostic Implications of Acute Kidney Injury in Patients with Acute Exacerbation of COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2020;15:1085-92.
42. Thongprayoon C, Hansrivijit P, Kovvuru K, Kanduri SR, Torres-Ortiz A, Acharya P, Gonzalez-Suarez ML, Kaewput W, Bathini T, Cheungpasitporn W. Diagnostics, Risk Factors, Treatment and Outcomes of Acute Kidney Injury in a New Paradigm. *J Clin Med*. 2020;9(4).
43. Cao CC, Chen DW, Li J, Ma MQ, Chen YB, Cao YZ, Hua X, Shao W, Wan X. Community-acquired versus hospital-acquired acute kidney injury in patients with acute exacerbation of COPD requiring hospitalization in China. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2018;13:2183-90.
44. Dos Santos TOC, Oliveira MAS, Monte JCM, Batista MC, Pereira Junior VG, Dos Santos BFC, Santos OFP, Durao Junior MS. Outcomes from a cohort of patients with acute kidney injury subjected to continuous venovenous hemodiafiltration: The role of negative fluid balance. *PLoS One*. 2017;12(4):e0175897.
45. Sierra R. Sepsis and the kidney: will the leaves fall off the tree?*. *Crit Care Med*. 2012;40(7):2247-8.
46. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, Schein RM, Sibbalb WJ. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest*. 1992;101(6):1644-55.
47. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, Bellomo R, Bernard GR, Chiche JD, Coopersmith CM, Hotchkiss RS, Levy MM, Marshall JC, Martin GS, Opal SM, Rubenfeld GD, van der Poll T, Vincent JL, Angus DC. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *Jama*. 2016;315(8):801-10.
48. Brun-Buisson C. The epidemiology of the systemic inflammatory response. *Intensive Care Med*. 2000;26 Suppl 1(Suppl 1):S64-74.
49. Selby NM, Kolhe NV, McIntyre CW, Monaghan J, Lawson N, Elliott D, Packington R, Fluck RJ. Defining the cause of death in hospitalised patients with acute kidney injury. *PLoS One*. 2012;7(11):e48580.
50. Cao CC, Chen DW, Li J, Ma MQ, Chen YB, Cao YZ, Hua X, Shao W, Wan X. Community-acquired versus hospital-acquired acute kidney injury in patients with acute exacerbation of COPD requiring hospitalization in China. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2018;13:2183-90.
51. Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, Doig GS, Morimatsu H, Morgera S, Schetz M, Tan I, Bouman C, Macedo E, Gibney N, Tolwani A, Ronco C. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *Jama*. 2005;294(7):813-8.
52. Gaudry S, Hajage D, Schortgen F, Martin-Lefevre L, Pons B, Boulet E, Boyer A, Chevrel G, Lerolle N, Carpentier D, de Prost N, Lautrette A, Bretagnol A, Mayaux J, Nseir S, Megarbane B, Thirion M, Forel JM, Maizel J, Yonis H, Markowicz P, Thiery G, Tubach F, Ricard JD, Dreyfuss D. Initiation Strategies for Renal-Replacement Therapy in the Intensive Care Unit. *New England Journal of Medicine*. 2016;375(2):122-33.
53. Barbar SD, Clere-Jehl R, Bourredjem A, Hernu R, Montini F, Bruyère R, Lebert C, Bohé J, Badie J, Eraldi JP, Rigaud JP, Levy B, Siami S, Louis G, Bouadma L, Constantin JM, Mercier E, Klouche K, du Cheyron D, Piton G, Annane D, Jaber S, van der Linden T, Blasco G, Mira JP, Schwebel C, Chimot L, Guiot P, Nay MA, Meziani F, Helms J, Roger C, Louart B, Trusson R, Dargent A, Biquet C, Quenot JP. Timing of Renal-Replacement Therapy in Patients with Acute Kidney Injury and Sepsis. *N Engl J Med*. 2018;379(15):1431-42.
54. Thongprayoon C, Hansrivijit P, Kovvuru K, Kanduri SR, Torres-Ortiz A, Acharya P, Gonzalez-Suarez ML, Kaewput W, Bathini T, Cheungpasitporn W. Diagnostics, Risk Factors, Treatment and Outcomes of Acute Kidney Injury in a New Paradigm. *J Clin Med*. 2020;9(4).
55. Lai TS, Wang CY, Pan SC, Huang TM, Lin MC, Lai CF, Wu CH, Wu VC, Chien KL. Risk of developing severe sepsis after acute kidney injury: a population-based cohort study. *Crit Care*. 2013;17(5):R231.

56. Bagshaw SM, Laupland KB, Doig CJ, Mortis G, Fick GH, Mucenski M, Godinez-Luna T, Svenson LW, Rosenal T. Prognosis for long-term survival and renal recovery in critically ill patients with severe acute renal failure: a population-based study. *Crit Care*. 2005;9(6):R700-9.
57. Lins RL, Elseviers MM, Daelemans R. Severity scoring and mortality 1 year after acute renal failure. *Nephrol Dial Transplant*. 2006;21(4):1066-8.
58. Wagner PD. The physiological basis of pulmonary gas exchange: implications for clinical interpretation of arterial blood gases. *Eur Respir J*. 2015;45(1):227-43.
59. Hughes JM. Assessing gas exchange. *Chron Respir Dis*. 2007;4(4):205-14.
60. Coppola S, Caccioppola A, Froio S, Chiumello D. Sodium Bicarbonate in Different Critically Ill Conditions: From Physiology to Clinical Practice. *Anesthesiology*. 2021;134(5):774-83.
61. Dorman PJ, Sullivan WJ, Pitts RF. The renal response to acute respiratory acidosis. *J Clin Invest*. 1954;33(1):82-90.
62. Sullivan WJ, Dorman PJ. The renal response to chronic respiratory acidosis. *J Clin Invest*. 1955;34(2):268-76.
63. Koeppe BM. The kidney and acid-base regulation. *Adv Physiol Educ*. 2009;33(4):275-81.
64. Berend K, de Vries A, Gans R. Physiological Approach to Assessment of Acid-Base Disturbances *N Engl J Med*. 2014;371:1434-45.
65. Goldsmith DJA, Forni LG, Hilton PJ. Bicarbonate Therapy and Intracellular Acidosis. *Clinical Science*. 1997;93(6):593-8.
66. Mathieu D, Neviere R, Billard V, Fleyfel M, Wattel F. Effects of bicarbonate therapy on hemodynamics and tissue oxygenation in patients with lactic acidosis: a prospective, controlled clinical study. *Crit Care Med*. 1991;19(11):1352-6.
67. Fujii T, Udy A, Licari E, Romero L, Bellomo R. Sodium bicarbonate therapy for critically ill patients with metabolic acidosis: A scoping and a systematic review. *J Crit Care*. 2019;51:184-91.
68. Abeysekera S, Zello GA, Lohmann KL, Alcorn J, Hamilton DL, Naylor JM. Infusion of sodium bicarbonate in experimentally induced metabolic acidosis does not provoke cerebrospinal fluid (CSF) acidosis in calves. *Can J Vet Res*. 2012;76(1):16-22.
69. Romano TG, Azevedo LCP, Mendes PV, Costa ELV, Park M. Effect of continuous dialysis on blood pH in acidemic hypercapnic animals with severe acute kidney injury: a randomized experimental study comparing high vs. low bicarbonate affluent. *Intensive Care Med Exp*. 2017;5(1):28.
70. Xiao K, Guo C, Su L, Yan P, Li X, Xie L. Prognostic value of different scoring models in patients with multiple organ dysfunction syndrome associated with acute COPD exacerbation. *J Thorac Dis*. 2015;7(3):329-36.
71. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H, Reinhart CK, Suter PM, Thijs LG. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med*. 1996;22(7):707-10.
72. Hirayama A, Goto T, Hasegawa K. Association of acute kidney injury with readmissions after hospitalization for acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: a population-based study. *BMC Nephrol*. 2020;21(1):116.
73. Fabbian F, De Giorgi A, Manfredini F, Lamberti N, Forcellini S, Storari A, Gallerani M, Caramori G, Manfredini R. Impact of renal dysfunction on in-hospital mortality of patients with severe chronic obstructive pulmonary disease: a single-center Italian study. *International Urology and Nephrology*. 2016;48(7):1121-7.
74. Pickering JW, Endre ZH. Back-calculating baseline creatinine with MDRD misclassifies acute kidney injury in the intensive care unit. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5(7):1165-73.
75. Gameiro J, Agapito Fonseca J, Jorge S, Lopes JA. Acute Kidney Injury Definition and Diagnosis: A Narrative Review. *J Clin Med*. 2018;7(10).
76. Wang X, Xie Z, Xiong S, Xiong W, Zhong T, Su Y. Acute kidney injury in hospitalized patients with nonexacerbated chronic obstructive pulmonary disease. *BMC Pulm Med*. 2020;20(1):108.

77. Chen PK, Hsiao YH, Pan SW, Su KC, Perng DW, Ko HK. Independent factors associate with hospital mortality in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease requiring intensive care unit admission: Focusing on the eosinophil-to-neutrophil ratio. *PLoS One*. 2019;14(7):e0218932.
78. Steer J, Gibson J, Bourke SC. The DECAF Score: predicting hospital mortality in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2012;67(11):970-6.
79. El-Gazzar AG, El-Salahy MM, Essway TS, Mohammed SN, Elnaggar ME. Effect of acute kidney injury on weaning from mechanical ventilation in chronic obstructive pulmonary diseases patients with respiratory failure: *Egypt J Bronchol*. 2020;14(1):13. doi: 10.1186/s43168-020-00013-2. Epub 2020 Jul 21.
80. Stefan MS, Nathanson BH, Higgins TL, Steingrub JS, Lagu T, Rothberg MB, Lindenauer PK. Comparative Effectiveness of Noninvasive and Invasive Ventilation in Critically Ill Patients With Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Crit Care Med*. 2015;43(7):1386-94.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Katharina Göttfried, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema:

Einfluss der Nierenfunktion auf die metabolische Kompensation der respiratorischen Azidose bei akuter Exazerbation der COPD auf der Intensivstation

Effects of renal function on metabolic compensation of respiratory acidosis in patients with acute exacerbation of COPD in the Intensive Care Unit

selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Publikationsliste

- Co-Autorenschaft

Schroeder, T., Kruse, J. M., Piper, S. K., **Goettfried, K.**, Karaivanov, S., & Marcy, F. (2023). The use of high-flow versus conventional oxygen therapy in addition to noninvasive ventilation in exacerbated COPD patients in the ICU: A retrospective cohort study in 351 patients. *Trends in Anaesthesia and Critical Care*, 49, 101228.

- Postervortrag

European Society of Intensive Care Medicine (ESICM), 35th annual congress, Paris, 24.10.2022:
Goettfried K, Enghard P, Schroeder T, Marcy F, How does acute kidney injury affect metabolic compensation of respiratory acidosis in patients with acute exacerbation of COPD in the intensive care unit?

- Postervortrag

14. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie (DGfN), Berlin, 7.10.2022:
Goettfried K, Enghard P, Schroeder T, Marcy F, How does acute kidney injury affect metabolic compensation of respiratory acidosis in patients with acute exacerbation of COPD in the intensive care unit?

Danksagung

Zuerst möchte ich mich bei meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Philipp Enghard für die freundliche Überlassung des Themas sowie die vielen Ideen und Lösungsvorschläge bedanken.

Auch herzlich danken möchte ich meinem Betreuer Dr. med. Florian Marcy für die Einarbeitung, seine Erreichbarkeit, Ratschläge und Motivation während der gesamten Bearbeitungszeit meiner Dissertation.

Ebenso bedanke ich mich bei meinem Betreuer Dr. med. Tim Schröder für seine Erreichbarkeit, Ideen und Motivation.

Dr. rer. nat. Sophie Piper danke ich für die statistische Beratung.

Zudem möchte ich meiner Familie und meinen Freunden für ihr Verständnis und ihre Motivation Danke sagen.

Zuletzt gilt mein Dank allen Kollegen und Kolleginnen der Klinik für Nephrologie und internistische Intensivmedizin, die mich bei der Bearbeitung unterstützt haben.