

Kardiale Magnetresonanztomografie zur Detektion myokardialer Schäden bei Überlebenden einer kritischen Erkrankung mit und ohne akuter Nierenschädigung

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades

der Hohen Medizinischen Fakultät

der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität

Bonn

Isabel Pomareda

aus Geilenkirchen

2024

Angefertigt mit der Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: PD Dr. med. Julian Alexander Luetkens
2. Gutachter: Prof. Dr. med. Dirk Skowasch

Tag der Mündlichen Prüfung: 20.08.2024

Aus der Klinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie
Direktorin: Univ.-Prof. Dr. med. Ulrike Attenberger

Inhaltsverzeichnis

	Abkürzungsverzeichnis	4
1.	Deutsche Zusammenfassung	6
1.1	Einleitung	6
1.2	Material und Methoden	8
1.3	Ergebnisse	13
1.4	Diskussion	16
1.5	Zusammenfassung	21
1.6	Literaturverzeichnis der deutschen Zusammenfassung	22
2.	Veröffentlichung	30
	Abstract	30
	Introduction	31
	Materials and Methods	31
	Results	32
	Discussion	35
	References	39
3.	Danksagung	41

Abkürzungsverzeichnis

AHA	American Heart Association
AKI	Akute Nierenschädigung (Acute Kidney Injury)
ANOVA	Varianzanalyse (Analysis of Variance)
CKD	Chronische Nierenerkrankung (Chronic Kidney Disease)
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
CKRT	Kontinuierliche Nierenersatztherapie (Continuous Kidney Replacement Therapy)
ECMO	Extrakorporale Membranoxygenierung (Extracorporeal Membrane Oxygenation)
ECV	Extrazelluläre Volumenfraktion (Extracellular Volume Fraction)
FWHM	Full Width at Half Maximum
GCS	Globaler zirkumferenzieller Strain (Global circumferential Strain)
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GLS	Globaler longitudinaler Strain
GRaSE	Gradient Spin Echo
GRS	Globaler radialer Strain
ICU	Intensivstation (Intensive Care Unit)
IQA	Interquartilsabstand
KDIGO	Kidney Disease: Improving Global Outcomes
KOF	Körperoberfläche
KRS	Kardiorenales Syndrom

LGE	Late Gadolinium Enhancement
LVEDV	Linksventrikuläres enddiastolisches Volumen
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MOLLI	Modified Look-Locker Inversion Recovery
MRT	Magnetresonanztomografie
ROI	Region of Interest
RVEF	Rechtsventrikuläre Ejektionsfraktion
SAPS II	Simplified Acute Physiology Score II
SSFP	Steady-State Free Precession
STIR	Short-Tau Inversion Recovery
TISS-10	Therapeutic Intervention Scoring System-10

1. Deutsche Zusammenfassung

1.1 Einleitung

Die akute Nierenschädigung (AKI), welche sich in einer abrupten Abnahme der Nierenfunktion mit Anstieg des Serumkreatinins und/oder einer Abnahme der Urinausscheidung äußert (Acute Kidney Injury Work Group, 2012), stellt eine der häufigsten Begleitkomplikationen kritisch kranker Intensivpatientinnen und -patienten dar (Hoste et al., 2015). Obwohl eine AKI ein potenziell reversibler Zustand ist, kann sie langfristige Folgen für die Betroffenen haben. So zeigen bisherige Studien, dass Patientinnen und Patienten nach AKI trotz vollständiger Genesung ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von kardiovaskulären Erkrankungen haben (Chawla et al., 2014; Legrand und Rossignol, 2020) sowie eine erhöhte kardiovaskuläre Mortalität aufweisen (Odutayo et al., 2017). Zu den häufigsten kardialen Folgen einer AKI gehören die Herzinsuffizienz und der akute Myokardinfarkt (Go et al., 2018; Odutayo et al., 2017). Eine organübergreifende Wechselbeziehung zwischen Nieren- und Herzerkrankungen beschreibt die Klassifikation der kardiorenenalen Syndrome (KRS; Ronco et al., 2008). Herzerkrankungen, die als Folge einer AKI auftreten, werden dabei als Typ 3 KRS bezeichnet (Ronco et al., 2008). Als pathophysiologische Ursachen für das Typ 3 KRS werden Entzündungs- und Apoptosereaktionen sowie hämodynamische und neurohumorale Veränderungen infolge einer AKI vermutet (Kumar et al., 2019; Legrand und Rossignol, 2020). Dabei scheinen insbesondere die Freisetzung von Entzündungsmediatoren und die Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems einen fibrotischen Umbau des Herzmuskels zu fördern (Dudoignon et al., 2019; Ronco et al., 2008). Weiterhin können systemische Veränderungen wie Elektrolytverschiebungen, eine azidotische Stoffwechsellage und eine vermehrte Volumenbelastung im Rahmen einer AKI Herzrhythmusstörungen begünstigen und die kardiale Auswurfleistung verringern (Legrand und Rossignol, 2020; Ronco et al., 2018).

Eine AKI tritt häufig in Zusammenhang mit einer kritischen Erkrankung auf, welche einen akut lebensbedrohlichen Zustand darstellt und in der Regel eine intensivmedizinische Behandlung erfordert (Bellomo et al., 2017; Maslove et al., 2022). Das Überleben einer solchen kritischen Erkrankung mit Aufenthalt auf der Intensivstation (ICU) kann zahlreiche

Beeinträchtigungen auf körperlicher, kognitiver und psychischer Ebene zur Folge haben, die unter dem Begriff „Post-Intensive-Care-Syndrom“ zusammengefasst werden (Needham et al., 2012). Auch scheinen Überlebende einer kritischen Erkrankung unabhängig von einer AKI ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung kardialer Folgeerkrankungen zu haben. So beschreiben Owen et al. (2022) eine verstärkte Aktivierung des Immunsystems in der akuten Phase einer kritischen Erkrankung, wodurch es zu zellschädigenden Prozessen mit Beteiligung des Herzens kommen kann. Darüber hinaus kann sich nach der Genesung von einer kritischen Erkrankung auch ein Zustand der "chronischen kritischen Erkrankung" entwickeln, in welchem Entzündungsprozesse und eine chronische Immundysregulation zu strukturellen Umbauprozessen des Herzmuskels führen und letztlich eine kardiale Beeinträchtigung fördern können (Hawkins et al., 2018; Owen et al., 2022). So können Betroffene ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse in Form von Myokardinfarkten, Schlaganfällen und Herzinsuffizienz aufweisen, wie bei kritisch kranken Intensivpatientinnen und -patienten mit einer schweren Sepsis gezeigt werden konnte (Kosyakovsky et al., 2021; Yende et al., 2014). Kardiale Komplikationen werden also sowohl mit einer AKI als auch mit kritischen Erkrankungen verbunden. Es bleibt daher zu untersuchen, inwieweit eine AKI und ein kritischer Krankheitszustand zu kardialen Veränderungen führen können.

Für diese Fragestellung eignet sich die kardiale Magnetresonanztomografie (MRT) als nicht-invasives Verfahren besonders gut, da sie hervorragende Möglichkeiten zur multiparametrischen Struktur- und Funktionsanalyse des Herzmuskels bietet. Durch das Late Gadolinium Enhancement (LGE) können narbige oder nekrotische Gewebeareale detektiert werden, was in Zusammenschau mit dem LGE-Verteilungsmuster eine Unterscheidung zwischen ischämischen und nicht-ischämischen Herzmuskelerkrankungen erlaubt (Kellman und Arai, 2012). T2-gewichtete Sequenzen ermöglichen die Detektion eines fokalen Myokardödems und somit die Differenzierung zwischen akuten und chronischen Pathologien (Luetkens et al., 2019). Durch quantitative Techniken wie das T1- und T2-Mapping sowie die extrazelluläre Volumenfraktion (ECV) können insbesondere Zeichen einer diffusen Myokardfibrose und eines Myokardödems quantifiziert werden (Haaf et al., 2016; Kotanidis et al., 2018). Die MRT-basierte Strainanalyse stellt in Ergänzung zur linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) eine sensitive Methode zum frühzeitigen Nachweis myokardialer Kontraktionsstörungen dar (Luetkens et al., 2017).

In früheren kardialen MRT-Studien konnten bereits funktionelle, entzündliche und fibrotische Veränderungen des Herzmuskels bei Patientinnen und Patienten mit einer chronischen Nierenerkrankung (CKD; Typ 4 KRS) nachgewiesen werden (Edwards et al., 2014; Mangion et al., 2018). Kardiale Veränderungen nach einer AKI (Typ 3 KRS) oder nach dem Überleben einer kritischen Erkrankung wurden bislang nicht hinreichend durch multiparametrische kardiale MRT-Studien erfasst. Stattdessen werden unerwünschte kardiale Folgen meist retrospektiv durch das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse beschrieben (Go et al., 2018; Odutayo et al., 2017). Die kardiale MRT könnte daher eine wichtige Methode zur Erkennung bestehender sowie klinisch unerkannter myokardialer Folgeschäden darstellen und einen zusätzlichen prognostischen Wert haben, da eine frühzeitige Einleitung einer supportiven kardiologischen Behandlung das Entstehen und Fortschreiten einer chronischen Herz-Kreislauf-Erkrankung möglicherweise noch aufhalten könnte.

Fragestellung: Ziel dieser Studie ist es, das Ausmaß möglicher, klinisch unerkannter kardialer Veränderungen bei Patientinnen und Patienten nach einem Intensivaufenthalt mit und ohne begleitender AKI zu evaluieren. Aufgrund ausführlicher Daten zur Pathophysiologie des Typ 3 KRS und kardialer Veränderungen bei Patientinnen und Patienten mit Typ 4 KRS untersuchte diese Arbeit die Hypothese, dass eine AKI im Rahmen einer kritischen Erkrankung zu schwereren kardialen Veränderungen führt als eine kritische Erkrankung mit intakter Nierenfunktion.

1.2 Material und Methoden

Diese Querschnittsstudie wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn genehmigt (Zulassungsnummer: 519/20). Die Untersuchungen wurden auf der Grundlage der revidierten Deklaration von Helsinki des Weltärztebundes (1983) und den entsprechenden gesetzlichen Grundlagen durchgeführt. Alle Teilnehmenden gaben ihre schriftliche Einwilligung zur Teilnahme an der Studie.

1.2.1 Studienkollektiv

Die Identifizierung potenzieller Studienteilnehmender erfolgte retrospektiv über die Datenbank der Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin des

Universitätsklinikums Bonn. Diese Datenbank umfasste insgesamt 2175 Patientinnen und Patienten, die zwischen Januar 2015 und Dezember 2021 aufgrund einer kritischen Erkrankung für mindestens drei Tage auf einer Intensivstation dieser Klinik behandelt wurden. Als kritische Erkrankung wurde ein akut lebensbedrohlicher medizinischer Zustand (z. B. Sepsis, Polytrauma, Schlaganfall, Schock oder Atemnotsyndrom) definiert, der eine Intensivbehandlung erforderte (Maslove et al., 2022). Durch die zusätzliche Erhebung anamnestischer und klinischer Parameter aus dem Krankenhausinformationssystem (ORBIS, Version 08043701.01010.DACHL, Dedalus Healthcare GmbH) wurden potenzielle Teilnehmende anhand der zuvor definierten Ein- und Ausschlusskriterien ermittelt und telefonisch hinsichtlich einer Studienteilnahme befragt. Als Einschlusskriterium durften die Studienteilnehmenden zum Zeitpunkt vor, während und nach der Entlassung von der Intensivstation keine bekannte kardiale Grunderkrankung (z. B. koronare Herzerkrankung, Herzinsuffizienz oder Myokardinfarkt) aufweisen. Auch systemische Erkrankungen mit potenzieller kardialer Beteiligung, wie entzündlich-rheumatische Erkrankungen, Amyloidose, Sarkoidose oder Speichererkrankungen, durften nicht vorliegen. Darüber hinaus galten die gängigen Kontraindikationen für eine kontrastmittelverstärkte MRT-Untersuchung wie etwa nicht MRT-sicheres Fremdmaterial, eine Kontrastmittelallergie oder eine bestehende Schwangerschaft als Ausschlusskriterien für die Studienteilnahme. Eine detaillierte Übersicht über das Auswahlverfahren des Studienkollektivs zeigt das Flussdiagramm in Abbildung 1 der Originalpublikation (*Figure 1*, Isaak, Pomareda et al., 2023).

Entsprechend ihrer Anamnese während des Intensivaufenthalts wurden die Teilnehmenden in eine AKI-Gruppe (Patientinnen und Patienten mit stattgehabter AKI und Genesung im Verlauf) und eine Nicht-AKI-Gruppe (Patientinnen und Patienten ohne Nierenfunktions Einschränkung) eingeteilt. Zusammen bildeten diese beiden Gruppen das Gesamtkollektiv der Überlebenden einer kritischen Erkrankung mit Aufenthalt auf der Intensivstation. Sie werden im Folgenden als ICU-Gruppe bezeichnet. Alle Teilnehmenden der AKI-Gruppe waren während ihrer Erkrankung auf eine vorübergehende Behandlung mit einer kontinuierlichen Nierenersatztherapie (CKRT) angewiesen gewesen, was nach den Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO-) Richtlinien als AKI Stadium 3 einzustufen ist (Acute Kidney Injury Work Group, 2012). Eine CKRT wird über 24 Stunden pro Tag bei lebensbedrohlichen Komplikationen einer AKI eingesetzt, wenn diese durch eine medikamentöse Therapie allein nicht behandelbar sind (Gaudry et al., 2022). Somit hatten

alle Teilnehmenden der AKI-Gruppe einen vergleichbaren Schweregrad der AKI. Alle Teilnehmenden dieser Gruppe mussten sich vor Aufnahme in die Studie von der AKI erholt haben, wobei eine Rekonvaleszenz gemäß der KDIGO-Leitlinien als glomeruläre Filtrationsrate (GFR) ≥ 60 ml/min/1,73 m² ohne bestehende Nierenersatztherapie definiert wurde (Acute Kidney Injury Work Group, 2012). Die GFR zum Zeitpunkt der MRT-Untersuchung wurde anhand der Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI-) Formel berechnet. Weiterhin wurden für alle Studienteilnehmenden die Werte des Simplified Acute Physiology Scores II (SAPS II, ohne Glasgow-Coma-Scale) und des Therapeutic Intervention Scoring Systems-10 (TISS-10) aus dem Krankenhausinformationssystem erhoben. Zusammen vermitteln diese Werte einen Eindruck über den individuellen Schweregrad der durchgemachten kritischen Erkrankung und den Umfang der erforderlichen Intensivpflege. Als Kontrollkollektiv dienten gesunde Probandinnen und Probanden ohne vorherigen Intensivaufenthalt und ohne kardiale Vorerkrankungen. Die Kontrollgruppe war hinsichtlich des Alters an die Kohorte der ehemaligen Intensivpatientinnen und -patienten angepasst und wies normale Herz-MRT-Ergebnisse ohne strukturelle Veränderungen auf.

1.2.2 Untersuchungsprotokoll

Alle MRT-Untersuchungen wurden prospektiv, nach vorheriger Anamneseerhebung und mündlicher Aufklärung der Teilnehmenden, in der Abteilung für Magnetresonanztomografie der Klinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie des Universitätsklinikums Bonn mit einem klinischen 1,5-Tesla-Ganzkörper-Magnetresonanztomografen (1,5 Ingenia, Philips Medical Systems, Best, Niederlande) durchgeführt.

Unmittelbar vor der Untersuchung erfolgte eine Blutentnahme über eine periphere Venenverweilkanüle, um über die Bestimmung des tagesaktuellen Hämatokritwerts anschließend die myokardiale ECV berechnen zu können. Über dieselbe Venenverweilkanüle wurde während der Untersuchung zwecks Kontrastmittelverstärkung ein Bolus von 0,2 mmol/kg Körpergewicht Gadoterat-Meglumin (Clariscan™, GE Healthcare) verabreicht. Für den Signalempfang wurde eine 16-Kanal-Torso-Spule verwendet.

Das MRT-Protokoll umfasste klinisch etablierte Sequenzen zur strukturellen und funktionellen Herzanalyse. Die Elektrokardiogramm-gesteuerte Cine Steady-State Free Precession (SSFP-) Bildgebung diente der ventrikulären Funktionsanalyse (Orientierungen/Herzachsen: kurze Achse, Zwei- und Vierkammerblick). T2-gewichtete Short-Tau Inversion Recovery (STIR-) Sequenzen (kurze Achse) wurden zum Nachweis eines visuellen Myokardödems genutzt. Das LGE auf Grundlage segmentierter Inversion-Recovery-Gradienten-Echo-Sequenzen (kurze Achse, Zwei- und Vierkammerblick) wurde zur Identifizierung und Quantifizierung myokardialer Narben und fibrotischer Veränderungen durchgeführt. Das Erheben quantitativer Parameter (T1-, T2-Relaxationszeiten und ECV) in apikaler, mittventrikulärer und basaler enddiastolischer kurzer Herzachse diente der Quantifizierung von Myokardfibrose und Myokardödem. Das T1-Mapping erfolgte dabei nach der sogenannten Modified Look-Locker Inversion Recovery (MOLLI-) Technik (Messroghli et al., 2004). Das T2-Mapping, zur quantitativen Erfassung eines Ödems, basierte auf der Gradient Spin Echo (GRaSE-) Technik (Sprinkart et al., 2015). Die myokardiale ECV wurde anhand der T1-Relaxationszeiten vor und nach Kontrastmittelgabe sowie anhand des tagesaktuellen Hämatokritwerts berechnet.

1.2.3 Bildanalyse

Die Auswertung der kardialen MRT-Untersuchungen erfolgte mithilfe der dedizierten Software IntelliSpace Portal (Version 12, Philips Medical System), IMPAX (Version EE R20 XIX, Agfa HealthCare) und Image-Arena (Version 4.6, TomTec Imaging) durch die zwei erfahrenen Radiologen PD Dr. Alexander Isaak und PD Dr. Julian Luetkens unter Verblindung gegenüber den klinischen Daten.

Die Funktionsanalyse umfasste die Erhebung der links- und rechtsventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF, RVEF), die Bestimmung des linksventrikulären enddiastolischen Volumens im Verhältnis zur Körperoberfläche (LVEDV/KOF) sowie die linksventrikuläre myokardiale Strainanalyse. Mit der Strainanalyse wurden der globale longitudinale, zirkumferenzielle und radiale Strain (GLS, GCS und GRS) mittels Feature Tracking Technik ermittelt (Schuster et al., 2016). Außerdem wurde die linksventrikuläre Masse im Verhältnis zur Körperoberfläche als Massenindex berechnet. Segmentale Wandbewegungsstörungen wurden visuell anhand des Auftretens von hypokinetischen Arealen beurteilt. Um das Vorliegen eines sichtbaren Myokardödems zu erfassen, wurden T2-gewichtete STIR-

Bilder auf regionale Hyperintensitäten geprüft. Das Vorhandensein myokardialer Narben oder fokaler fibrotischer Veränderungen wurde in den LGE-Sequenzen visuell geprüft und anhand des 17-Segment-Modells der American Heart Association (AHA) zugeordnet (Cerqueira et al., 2002). Anschließend wurde das quantitative LGE (%) nach der sogenannten Full Width at Half Maximum (FWHM-) Methode bewertet (Schulz-Menger et al., 2020). Zur Bestimmung der myokardialen T1- und T2-Relaxationszeiten wurde in die jeweilige basale, mittventrikuläre, und apikale Myokardschicht die sogenannte Region of Interest (ROI) mittmyokardial eingezeichnet und der entsprechende Mittelwert gebildet (Schulz-Menger et al., 2020). Die myokardiale ECV wurde anhand des tagesaktuellen Hämatokritwerts sowie durch entsprechende Messungen der T1-Relaxationszeiten vor und 10 Minuten nach Kontrastmittelgabe berechnet (Schulz-Menger et al., 2020).

1.2.4 Statistische Analyse

Die statistische Datenauswertung erfolgte mittels SPSS® Statistics (Version 26; IBM, Armonk) und Prism (Version 8.4.3; GraphPad Software). Metrische Variablen wurden als Mittelwert $\pm$ Standardabweichung oder Median mit Interquartilsabstand (IQA) angegeben. Kategoriale Variablen wurden mit absoluten Häufigkeiten und Prozentsätzen beschrieben. Das statistische Signifikanzniveau wurde auf $p < 0,05$ festgelegt.

Für alle metrischen Variablen erfolgte zunächst eine visuelle Prüfung auf Normalverteilung durch Histogramme, die anschließend durch den Shapiro-Wilk-Test ergänzt wurde. Für den Gruppenvergleich der metrischen Merkmale zwischen AKI- und Nicht-AKI-Gruppe sowie zwischen ICU- und Kontrollgruppe wurde bei normalverteilten Variablen der unabhängige Zwei-Stichproben-*t*-Test und bei nicht normalverteilten Variablen der Mann-Whitney-*U*-Test verwendet. Die Testung der statistischen Unabhängigkeit zwischen kategorialen Variablen erfolgte durch den χ^2 -Test (erwartete Häufigkeiten ≥ 5) oder durch den exakten Test nach Fisher (erwartete Häufigkeiten ≤ 5). Mithilfe einer einfaktoriellen Varianzanalyse (ANOVA) wurde getestet, ob sich die Mittelwerte der metrischen, normalverteilten Merkmale zwischen der AKI-, Nicht-AKI- und Kontrollgruppe signifikant voneinander unterscheiden. Im Falle eines statistisch signifikanten Ergebnisses in der ANOVA wurde anschließend eine Post-Hoc-Testung mit dem Tukey-Test durchgeführt. Gleichermaßen erfolgte die Testung auf signifikante Gruppenmittelwertsunterschiede für metrische, nicht-normalverteilte Merkmale durch Anwendung des Kruskal-Wallis-Tests.

Für die Korrelationsanalyse zwischen metrischen, normalverteilten Variablen wurde der Korrelationskoeffizient nach Pearson berechnet.

1.3 Ergebnisse

1.3.1 Basischarakteristika des Studienkollektivs

Von den 2175 Patientinnen und Patienten, die retrospektiv evaluiert wurden, nahmen zwischen März 2021 und Mai 2022 insgesamt 48 Überlebende einer kritischen Erkrankung mit Aufenthalt auf der Intensivstation (ICU-Gruppe) an dieser Studie teil (mittleres Alter $\pm$ Standardabweichung, 46 ± 15 Jahre). Die kardiale MRT wurde bei den Teilnehmenden prospektiv im Median 27 Monate (IQA = 13-50 Monate) nach der Krankenhausentlassung durchgeführt. Die Kontrollgruppe bestand aus 20 gesunden Teilnehmenden (48 ± 14 Jahre) aus zuvor durchgeführten Studienuntersuchungen.

Die Teilnehmenden der ICU-Gruppe wurden im Median für 35 Tage (IQA = 22-58 Tage) auf der Intensivstation wegen folgender Hauptdiagnosen behandelt: Akutes Atemnotsyndrom (11/48, 23 %), Sepsis (9/48, 19 %), Polytrauma (9/48, 19 %), Hirnblutung/-infarkt (9/48, 19 %) sowie hämorrhagischer/hypovolämischer Schock (7/48, 15 %). Acht von 48 Teilnehmenden (16 %) hatten während ihres Aufenthalts auf der Intensivstation eine Infektion mit dem Coronavirus SARS-CoV-2.

Die ICU-Gruppe setzte sich folgendermaßen zusammen: AKI-Gruppe (29/48, 60 %) und Nicht-AKI-Gruppe (19/48, 40 %). Sechszwanzig der 48 Teilnehmenden (96 %) wurden während ihres Aufenthalts mechanisch beatmet, wobei es keinen signifikanten Unterschied in der Beatmungsdauer zwischen den beiden Gruppen gab ($p = 0,50$). Teilnehmende der AKI-Gruppe erhielten jedoch signifikant häufiger eine extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO; 11/29, 38 % vs. 1/19, 5 %; $p = 0,01$). Hinsichtlich der Dauer des Intensivaufenthalts, der Werte der Intensivpflege-Scores (SAPS II und TISS-10) und des kardiovaskulären Risikoprofils gab es keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen der AKI- und Nicht-AKI-Gruppe. Für 36 der 48 ICU-Patientinnen und -Patienten (75 %) waren Troponinwerte zum Zeitpunkt des Intensivaufenthalts bestimmt worden. Sechszwanzig der 36 Troponinwerte (72 %) waren dabei erhöht, jedoch ohne signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen (17/22, 77 % vs. 9/14, 64 %; $p = 0,40$).

Alle Patientinnen und Patienten der AKI-Gruppe hatten während ihres Aufenthalts auf der Intensivstation vorübergehend eine CKRT für eine mediane Dauer von 12 Tagen (IQA = 6-36 Tage) erhalten. Im Verlauf hatte sich die Nierenfunktion bei allen Patientinnen und Patienten dieser Gruppe gemäß der KDIGO-Definition ($GFR \geq 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) erholt. Die zuletzt gemessene GFR vor der MRT-Untersuchung betrug dabei im Median $96 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ (IQA = 72-117 ml/min/1,73 m^2). Eine detaillierte Übersicht über die klinischen Merkmale des Studienkollektivs ist in Tabelle 1 der Originalpublikation zu finden (*Table 1*, Isaak, Pomareda et al., 2023).

1.3.2 Kardiale MRT-Charakteristika des Studienkollektivs

In der Funktionsanalyse wiesen Teilnehmende der ICU-Gruppe gegenüber gesunden Testpersonen eine reduzierte LVEF auf ($57 \pm 6 \%$ vs. $60 \pm 5 \%$; $p = 0,03$), wobei 8/48 (17%) der Teilnehmenden der ICU-Gruppe eine LVEF von unter 50 % hatten. Auch bestanden Einschränkungen im myokardialen Strain im Vergleich zur Kontrollgruppe: GLS ($-20,3 \pm 3,7 \%$ vs. $-23,1 \pm 3,5 \%$; $p = 0,004$) und GCS ($-20,3 \pm 4,4 \%$ vs. $-24,1 \pm 2,7 \%$; $p = 0,001$). Für diese drei Funktionsparameter (LVEF, GLS und GCS) bestanden keine signifikanten Unterschiede zwischen der AKI- und der Nicht-AKI-Gruppe. Die AKI-Gruppe zeigte im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe einen beeinträchtigten GLS ($-19,9 \pm 3,8 \%$ vs. $-20,9 \pm 3,5 \%$; $p = 0,008$) und vermehrt segmentale hypokinetische Wandbewegungsstörungen (6/29, 21 % vs. 0/20, 0 %; $p = 0,03$), während es für diese Parameter keine signifikanten Unterschiede zwischen der Nicht-AKI- und der Kontrollgruppe gab, wie in Tabelle 3 der Originalpublikation dargestellt ist (*Table 3*, Isaak, Pomareda et al., 2023).

Ein sichtbares Myokardödem lag weder in der ICU- noch in der Kontrollgruppe vor. Außerdem bestand zwischen diesen Gruppen kein signifikanter Unterschied in den myokardialen T2-Relaxationszeiten ($55 \pm 3 \text{ ms}$ vs. $54 \pm 2 \text{ ms}$; $p = 0,08$). Zehn von 48 Teilnehmenden der ICU-Gruppe (21 %) wiesen einen kleinen Perikarderguss (Ergussbreite $\leq 10 \text{ mm}$) auf, während keine der Kontrollpersonen einen Perikarderguss zeigte (0/20, 0 %; $p = 0,03$).

Die ICU-Gruppe hatte signifikant höhere myokardiale T1-Relaxationszeiten und ECV-Werte als die Kontrollgruppe (T1: $995 \pm 31 \text{ ms}$ vs. $957 \pm 21 \text{ ms}$; $p < 0,001$, ECV: $24,9 \pm$

2,5 % vs. $22,8 \pm 1,2$ %; $p < 0,001$). Dabei waren sowohl die T1-Relaxationszeiten als auch die ECV-Werte in der AKI-Gruppe signifikant höher als in der Nicht-AKI-Gruppe (T1: 1002 ± 33 ms vs. 983 ± 21 ms; $p = 0,046$, ECV: $25,6 \pm 2,6$ % vs. $23,9 \pm 1,9$ %; $p = 0,02$) und in der Kontrollgruppe (T1: 957 ± 21 ms; $p < 0,001$, ECV: $22,8 \pm 1,2$ %; $p < 0,001$).

Myokardiale Kontrastmittelmehranreicherungen im LGE konnten bei 10 von 48 Teilnehmenden der ICU-Gruppe (21 %) und bei keiner der Kontrollpersonen nachgewiesen werden ($p = 0,03$). Diese LGE-Läsionen traten signifikant häufiger in der AKI-Gruppe als in der Kontrollgruppe auf (8/29, 28 % vs. 0/20, 0 %; $p = 0,01$); zwischen Teilnehmenden der Nicht-AKI-Gruppe und gesunden Kontrollen war dieser Unterschied nicht signifikant (2/19, 11 % vs. 0/20, 0 %; $p = 0,14$). Das quantifizierte LGE war in der AKI-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant erhöht (1 %, IQA = 0-4 vs. 0 %, IQA = 0-0; $p < 0,001$); dies galt auch für die Nicht-AKI-Gruppe (1 %, IQA = 0-1 vs. 0 %, IQA = 0-0; $p = 0,02$). Von den Teilnehmenden mit LGE-Läsionen hatten 5/10 (50 %) ein ischämisches Muster, 4/10 (40 %) ein nicht-ischämisches Muster und 1/10 (10 %) eine perikardiale Anreicherung. Repräsentative Beispiele für unterschiedliche LGE-Verteilungsmuster sind Abbildung 4 der Originalpublikation zu entnehmen (*Figure 4*, Isaak, Pomareda et al., 2023).

1.3.3 Beziehung zwischen klinischen und kardialen MRT-Parametern

Zwischen Teilnehmenden der ICU-Gruppe mit und ohne ECMO-Behandlung zum Zeitpunkt des Intensivaufenthalts lagen keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich funktionseller (LVEF: 55 ± 5 % vs. 57 ± 6 %; $p = 0,21$, GLS: $-20,7 \pm 3,5$ % vs. $-20,1 \pm 3,7$ %; $p = 0,61$) oder struktureller Parameter vor (T1-Relaxationszeiten: 1005 ± 37 ms vs. 992 ± 27 ms; $p = 0,16$, T2-Relaxationszeiten: 55 ± 3 ms vs. 55 ± 3 ms; $p = 0,71$, ECV: $24,9 \pm 2,6$ % vs. $24,9 \pm 2,5$ %; $p = 0,99$, LGE-Anteil: 1 %, IQA = 1-1 vs. 0 %, IQA = 0-0; $p = 0,07$). Teilnehmende der ICU-Gruppe, die während ihres Aufenthalts mit dem Coronavirus SARS-CoV-2 infiziert waren, wiesen im Vergleich zu denjenigen ohne Infektion keine signifikanten Unterschiede in den Mapping-Parametern (T1-Relaxationszeiten: 993 ± 35 ms vs. 995 ± 30 ms; $p = 0,87$, T2-Relaxationszeiten: 54 ± 2 ms vs. 55 ± 3 ms; $p = 0,20$, ECV: $23,4 \pm 1,9$ % vs. $25,2 \pm 2,5$ %; $p = 0,06$) oder in der Häufigkeit von LGE-Läsionen (1/8, 13 % vs. 9/40, 23 %; $p = 0,53$) auf.

1.3.4 Korrelationsanalyse

Die Troponin-T-Spitzenwerte der Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt des Intensiv-aufenthalts korrelierten mit den myokardialen T1- und T2-Relaxationszeiten (T1: $r = 0,50$; $p = 0,008$, T2: $r = 0,47$; $p = 0,01$). Die Dauer der mechanischen Beatmung korrelierte signifikant mit dem GLS ($r = 0,29$; $p = 0,04$), dem linksventrikulären Masseindex ($r = 0,36$; $p = 0,13$) und der prozentualen LGE-Mehranreicherung ($r = 0,32$; $p = 0,026$). Auch die Höhe der Intensivpflege-Scores (SAPS II und TISS-10) zeigte eine signifikante Korrelation mit den quantifizierten LGE-Werten ($r = 0,37$; $p = 0,01$). Die prozentuale LGE-Mehranreicherung, der myokardiale Strain, die ECV sowie die T1- und T2-Relaxationszeiten korrelierten nicht signifikant mit der Dauer des Intensivaufenthalts oder mit der Behandlung durch eine CKRT.

1.4 Diskussion

In dieser Querschnittsstudie zeigten Überlebende einer kritischen Erkrankung mit intensivmedizinischer Behandlung zuvor klinisch unerkannte Herzveränderungen in Form von diffuser und fokaler Fibrose sowie einer verminderten systolischen linksventrikulären Funktion. Bei Überlebenden, deren kritischer Krankheitszustand von einer schweren AKI begleitet wurde, waren diese Herzveränderungen stärker ausgeprägt. Unsere Ergebnisse deuten darauf hin, dass das Überleben einer akuten kritischen Erkrankung zu klinisch unentdeckten kardialen Folgeschäden führen kann. Eine besondere Risikogruppe scheinen dabei Patientinnen und Patienten mit begleitender AKI zu sein.

Die Studienergebnisse stehen im Einklang mit dem Konzept, dass eine kritische Erkrankung eine akute Stressreaktion des Körpers darstellt, die aufgrund der hohen Freisetzung von proinflammatorischen Zytokinen und des erhöhten oxidativen Stresses potenziell zu strukturellen und funktionellen Herzscheiden führen kann (Borkowski et al., 2011; Hawkins et al., 2018; Owen et al., 2022). Es wird angenommen, dass diese systemische Entzündungs- und Immunreaktion bei gleichzeitig bestehender AKI übermäßig stark ausfällt, was unter anderem auf die verringerte renale Clearance zurückzuführen ist (Hawkins et al., 2018).

In unserer Studie fanden sich bei 21 % der ehemaligen Intensivpatientinnen und -patienten fokale myokardiale Kontrastmittelmehranreicherungen, die auf eine fokale Fibrose bzw. Narbe hinweisen. Diese LGE-Läsionen hatten dabei sowohl ein ischämisches als auch ein nicht-ischämischen Verteilungsmuster. Borkowski et al. (2011) führen die potenzielle Bildung einer kardialen Fibrose unter anderem auf die Aktivierung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse im akuten Stresszustand einer kritischen Erkrankung zurück, durch die es zu einem Katecholamin-vermittelten Untergang von Herzmuskelzellen kommen kann. Auch Ferreira et al. (2016) fanden in einer kardialen MRT-Studie einen Zusammenhang zwischen einer erhöhten Katecholamin-Exposition und kardialer Toxizität, der sich ebenfalls unter anderem in vermehrten LGE-Läsionen mit einem nicht-ischämischen Muster zeigte. Neben einem endogenen Katecholamin-Überschuss als Reaktion auf eine schwere Erkrankung (Bruning et al., 2021), werden Patientinnen und Patienten im Schock typischerweise mit Vasopressoren und Inotropika behandelt (Scheeren et al., 2021), weshalb es sich bei den nicht-ischämischen LGE-Mustern der Intensivpatientinnen und -patienten um fibrotische Korrelate einer Katecholamin-induzierten Vernarbung handeln könnte. Darüber hinaus ist das Vorliegen von LGE-Läsionen mit ischämischem Muster mit der Annahme zu erklären, dass kritische Erkrankungen anhaltende Entzündungsprozesse auslösen können, die durch Endothelschädigungen die Entwicklung einer Atherosklerose fördern (Owen et al., 2022). Auch für Patientinnen und Patienten mit zurückliegender AKI werden atherosklerotische Veränderungen mit den damit verbundenen kardiovaskulären Komplikationen beschrieben (Go et al., 2018). So wird der Myokardinfarkt als eine der häufigsten Atherosklerose-bedingten Folgen nach einer AKI angegeben (Odutayo et al., 2017).

Neben fokalen Vernarbungen zeigte die ICU-Gruppe auch Anzeichen einer diffusen Fibrose, wie die Konstellation von erhöhten T1-Relaxationszeiten und erhöhten ECV-Werten bei normalen T2-Relaxationszeiten nahelegt. Teilnehmende der AKI-Gruppe wiesen dabei die höchsten T1- und ECV-Werte auf, wodurch sich ein besonderer Zusammenhang zwischen einer AKI und der Bildung einer kardialen Fibrose vermuten lässt. Vorangegangene Studien stützen diese Annahme, indem sie auf fibrosefördernde Mechanismen im Rahmen einer AKI und einer CKD aufmerksam machen. Für Patientinnen und Patienten mit einer CKD konnte dieser Zusammenhang durch kardiale MRT-Studien bereits gezeigt

werden (Edwards et al., 2014; Mangion et al., 2018). Bei einer AKI wird davon ausgegangen, dass es auch nach Genesung zu einer anhaltenden Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems kommt, wobei insbesondere Angiotensin II mit direkter Wirkung auf die Kardiomyozyten ein fibrotisches Remodeling begünstigen soll (Dudoignon et al., 2019; Webber et al., 2020). Eine medikamentöse Blockierung dieses Systems scheint durch einen anti-fibrotischen Effekt insgesamt mit einer besseren Langzeitprognose verbunden zu sein (Chen et al., 2021; Gayat et al., 2018).

Bei den Teilnehmenden der AKI-Gruppe war die AKI häufig im Zusammenhang mit einer Sepsis aufgetreten, für die nachweislich ein Risiko für kardiale Folgeschäden besteht (Kosyakovsky et al., 2021; Yende et al., 2014). Auch in der Akutphase eines schweren septischen Schocks konnten in einer kardialen MRT-Untersuchung Myokardödeme und aktive Entzündungszeichen nachgewiesen werden (Muehlberg et al., 2022). In unserer Studie hatten die Teilnehmenden der ICU-Gruppe normale T2-Relaxationszeiten und zeigten keine visuell erkennbaren fokalen Myokardödeme, was gegen eine aktive Herzmuskelentzündung spricht. Die Befunde entsprechen der Tatsache, dass unsere Teilnehmenden nicht im Akutstadium, sondern erst im Verlauf nach Genesung von der kritischen Erkrankung untersucht wurden. Es ist jedoch möglich, dass die Teilnehmenden, insbesondere diejenigen mit Sepsis und AKI, zum Zeitpunkt des Intensivaufenthalts eine bislang unentdeckte Herzentzündung durchgemacht haben. Solch eine aktive Entzündungsreaktion kann langfristig durch Gewebereparaturprozesse zu fibrotischem Gewebeersatz führen (Suthahar et al., 2017), was eine mögliche Erklärung für die Befunde der kardialen Fibrose in unserem Studienkollektiv sein könnte. Als so bezeichnetes arrhythmogenes Substrat können eine fokale oder diffuse Myokardfibrose Herzrhythmusstörungen hervorrufen und damit eine linksventrikuläre Dysfunktion bis hin zur Herzinsuffizienz begünstigen (González et al., 2018; Kuruvilla et al., 2014).

In unserer Studie hatten 17 % der Überlebenden einer kritischen Erkrankung eine LVEF von weniger als 50 %, was bei Vorliegen klinischer Symptome einer Herzinsuffizienz mit mittlerer Ejektionsfraktion entsprechen würde (Ezekowitz et al., 2017). Die LVEF der übrigen Teilnehmenden lag zwar im Referenzbereich, war jedoch signifikant niedriger als die LVEF der Kontrollgruppe. Darüber hinaus wies die ICU-Gruppe in der Strainanalyse

eine Beeinträchtigung des GLS und des GCS auf, was als Frühzeichen einer myokardialen Kontraktionsstörung gewertet werden kann (Luetkens et al., 2017). Diese beiden Strainparameter waren bei Teilnehmenden mit einer AKI in der Vorgeschichte stärker beeinträchtigt als bei Teilnehmenden ohne durchgemachte AKI. Außerdem wiesen 21 % der Teilnehmenden mit AKI eine fokale linksventrikuläre Hypokinese auf, während dies nur bei 5 % der Teilnehmenden ohne AKI der Fall war. Dieser Subgruppenvergleich deutet darauf hin, dass eine schwere AKI trotz vollständiger renaler Genesung ein wesentlicher Faktor für die Entwicklung einer linksventrikulären Dysfunktion sein kann. Ein Zusammenhang zwischen eingeschränkter Nierenfunktion und systolischer Funktionsstörung konnte in früheren Studien auch bei Patientinnen und Patienten mit einer CKD nachgewiesen werden, bei denen eine ähnliche Beeinträchtigung des GLS bestand (Edwards et al., 2015; Hayer et al., 2018). Prognostisch gesehen scheint eine Einschränkung des GLS trotz erhaltener Ejektionsfraktion mit einer erhöhten kardiovaskulären Mortalität verbunden zu sein (Romano et al., 2020; Verdonschot et al., 2021). In zwei vorangegangenen Echokardiografie-Studien konnte eine linksventrikuläre Dysfunktion bereits als häufiges Begleitphänomen der akuten Phase einer kritischen Erkrankung festgestellt werden (Cavefors et al., 2021; Marcelino et al., 2009). Unsere Ergebnisse deuten nun darauf hin, dass sich kritische Erkrankungen auch über die akute Phase hinaus negativ auf die Herzfunktion auswirken können. Kritische Erkrankungen, die mit einer AKI einhergehen, scheinen dabei zu einer stärker ausgeprägten kardialen Funktionseinschränkung zu führen.

Zusammenfassend zeigen unsere Ergebnisse, dass Überlebende einer kritischen Erkrankung mit intensivmedizinischer Behandlung unerkannte Herzveränderungen in Form von Myokardfibrose und systolischer Dysfunktion aufweisen, die bei begleitender AKI stärker ausgeprägt sind. Diese kardialen Befunde könnten als strukturelle Komponente des Post-Intensive-Care-Syndroms angesehen werden und sind insbesondere vor dem Hintergrund der COVID-19-Pandemie und den damit verbundenen hohen Fallzahlen an intensivmedizinisch behandelten Patientinnen und Patienten von aktueller Bedeutung. In unserer Studie erwies sich die kardiale MRT als geeignetes Untersuchungsverfahren zur Erkennung bisher nicht diagnostizierter, aber prognostisch möglicherweise relevanter Herzveränderungen, die einer supportiven kardiologischen Therapie zugeführt werden können.

Abschließend sind Limitationen unserer Studien zu nennen. Die endgültige Stichprobengröße fiel aus zwei Hauptgründen moderat aus: Zum einen stellte die Rekrutierung ehemaliger Intensivpatientinnen und -patienten, die eine kritische Erkrankung überlebt hatten und in einem geeigneten Gesundheitszustand waren, um sich einer kardialen MRT-Untersuchung zu unterziehen, eine Herausforderung dar. Zum anderen durfte aufgrund des Studiendesigns keine vorbestehende Herzerkrankung oder Grunderkrankung mit möglicher kardialer Beteiligung vorliegen, was aufgrund der hohen Prävalenz an kardiovaskulären Erkrankungen in der Allgemeinbevölkerung und in der zu untersuchenden Risikogruppe zum Ausschluss vieler potenzieller Studienteilnehmender führte. Dieser Ausschluss war jedoch notwendig, um den Störfaktor einer zugrundeliegenden Herzerkrankung zu reduzieren. Die Möglichkeit, dass bei den ausgewählten Studienteilnehmenden eine bereits vor dem Intensivaufenthalt vorhandene, aber nicht diagnostizierte Herzerkrankung vorlag, muss dennoch in Betracht gezogen werden. Weiterhin blieben trotz der Versuche, das Studienkollektiv durch die Einschlusskriterien im Hinblick auf den Schweregrad der kritischen Erkrankung und den Aufenthalt auf der Intensivstation zu homogenisieren, Unterschiede in den klinischen Diagnosen und der erhaltenen Behandlung als potenzielle Störfaktoren für eine kardiale Beteiligung bestehen. So wurde beispielsweise bei Teilnehmenden mit AKI häufiger eine Sepsis diagnostiziert, die nachweislich zu Herzerkrankungen führen kann (Kosyakovsky et al., 2021; Yende et al., 2014). Eine weitere Einschränkung ist das Zeitintervall zwischen der Behandlung auf der Intensivstation und dem Studienzeitpunkt, das für die Studienteilnehmenden unterschiedlich lang war. Daher können die Ergebnisse unserer Studie keine Aussage über den Zeitraum treffen, in dem kardiale Veränderungen nach einer kritischen Erkrankung auftreten. Dieser Aspekt könnte in zukünftigen Längsschnittstudien untersucht werden, um den optimalen Zeitpunkt zur Detektion kardialer Folgeerkrankungen bei Risikopatientinnen und -patienten nach intensivmedizinischer Behandlung zu ermitteln und eine frühzeitige Therapie einzuleiten. Als letzte Limitation ergibt sich, dass unsere Ergebnisse der AKI-Gruppe nur auf Patientinnen und Patienten mit einer schweren AKI bezogen werden können, die eine CKRT erhalten haben. Ob und inwiefern eine AKI mit milderem Verlauf zu kardialen Veränderungen führt, stellt ein interessantes Forschungsthema dar, das durch weitere Studien adressiert werden könnte.

1.5 Zusammenfassung

Kritische Erkrankungen, die eine intensivmedizinische Behandlung erfordern, können auch nach Genesung zu zahlreichen körperlichen, psychischen und kognitiven Einschränkungen führen, welche durch das Post-Intensive-Care-Syndrom beschrieben werden. Im Rahmen einer kritischen Erkrankung entwickeln Patientinnen und Patienten häufig eine akute Nierenschädigung (AKI), die ebenso wie die kritische Erkrankung selbst, ein Risiko für die Entwicklung kardialer Folgeerkrankungen darstellt. In welchem Ausmaß und auf welche Weise kritische Erkrankungen und eine AKI zu diesen kardialen Veränderungen beitragen, wurde bislang noch nicht ausreichend untersucht.

Ziel unserer Studie war es daher, potenziell unentdeckte kardiale Veränderungen bei Überlebenden einer kritischen Erkrankung mit und ohne begleitender AKI zu erkennen und deren Ausmaß zu quantifizieren. Mittels kardialer MRT wurde bei allen Studienteilnehmenden eine multiparametrische Struktur- und Funktionsanalyse des Herzens durchgeführt. Der Schwerpunkt lag dabei auf die Detektion von fokaler und diffuser Fibrose sowie Entzündung.

Insgesamt ließ sich feststellen, dass Überlebende einer kritischen Erkrankung mit intensivstationärer Behandlung vormals unentdeckte Herzveränderungen in Form von Myokardfibrose und einer systolischen Dysfunktion aufwiesen. Die Herzveränderungen waren bei den Teilnehmenden ausgeprägter, die während ihres Aufenthalts auf der Intensivstation eine AKI mit der Notwendigkeit einer kontinuierlichen Nierenersatztherapie erlitten hatten. Unsere Ergebnisse zeigen damit einen Zusammenhang zwischen einer kritischen Erkrankung mit intensivstationärer Behandlung und der Entstehung einer Herzmuskelschädigung, die eine mögliche kardiale Komponente des Post-Intensive-Care-Syndroms sein könnte. Eine begleitende AKI scheint dabei ein besonderer Risikofaktor für das Auftreten derartiger Herzveränderungen zu sein, was aktuelle Theorien zum kardioresenalen Syndrom Typ 3 stützt.

1.6 Literaturverzeichnis

Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney international supplements* 2012; 2: 19–36

Bellomo R, Ronco C, Mehta RL, Asfar P, Boisramé-Helms J, Darmon M, Diehl J-L, Duranteau J, Hoste EAJ, Olivier J-B, Legrand M, Lerolle N, Malbrain MLNG, Mårtensson J, Oudemans-van Straaten HM, Parienti J-J, Payen D, Perinel S, Peters E, Pickkers P, Rondeau E, Schetz M, Vinsonneau C, Wendon J, Zhang L, Laterre P-F. Acute kidney injury in the ICU: from injury to recovery: reports from the 5th Paris International Conference. *Ann. Intensive Care* 2017; 7: 49

Borkowski BJ, Cheema Y, Shahbaz AU, Bhattacharya SK, Weber KT. Cation dyshomeostasis and cardiomyocyte necrosis: the Fleckenstein hypothesis revisited. *European heart journal* 2011; 32: 1846–1853

Bruning R, Dykes H, Jones TW, Wayne NB, Sikora Newsome A. Beta-Adrenergic Blockade in Critical Illness. *Frontiers in pharmacology* 2021; 12: 735841

Cavefors O, Holmqvist J, Bech-Hanssen O, Einarsson F, Norberg E, Lundin S, Omerovic E, Ricksten S-E, Redfors B, Oras J. Regional left ventricular systolic dysfunction associated with critical illness: incidence and effect on outcome. *ESC heart failure* 2021; 8: 5415–5423

Cerqueira MD, Weissman NJ, Dilsizian V, Jacobs AK, Kaul S, Laskey WK, Pennell DJ, Rumberger JA, Ryan T, Verani MS. Standardized myocardial segmentation and nomenclature for tomographic imaging of the heart. A statement for healthcare professionals from the Cardiac Imaging Committee of the Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association. *Circulation* 2002; 105: 539–542

Chawla LS, Eggers PW, Star RA, Kimmel PL. Acute kidney injury and chronic kidney disease as interconnected syndromes. *The New England journal of medicine* 2014; 371: 58–66

Chen J-Y, Tsai I-J, Pan H-C, Liao H-W, Neyra JA, Wu V-C, Chueh JS. The Impact of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors or Angiotensin II Receptor Blockers on Clinical Outcomes of Acute Kidney Disease Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in pharmacology* 2021; 12: 665250

Dudoignon E, Dépret F, Legrand M. Is the Renin-Angiotensin-Aldosterone System Good for the Kidney in Acute Settings? *Nephron* 2019; 143: 179–183

Edwards NC, Moody WE, Chue CD, Ferro CJ, Townend JN, Steeds RP. Defining the natural history of uremic cardiomyopathy in chronic kidney disease: the role of cardiovascular magnetic resonance. *JACC. Cardiovascular imaging* 2014; 7: 703–714

Edwards NC, Moody WE, Yuan M, Hayer MK, Ferro CJ, Townend JN, Steeds RP. Diffuse interstitial fibrosis and myocardial dysfunction in early chronic kidney disease. *The American journal of cardiology* 2015; 115: 1311–1317

Ezekowitz JA, O'Meara E, McDonald MA, Abrams H, Chan M, Ducharme A, Giannetti N, Grzeslo A, Hamilton PG, Heckman GA, Howlett JG, Koshman SL, Lepage S, McKelvie RS, Moe GW, Rajda M, Swiggum E, Virani SA, Zieroth S, Al-Hesayen A, Cohen-Solal A, D'Astous M, De S, Estrella-Holder E, Fremes S, Green L, Haddad H, Harkness K, Hernandez AF, Kouz S, LeBlanc M-H, Masoudi FA, Ross HJ, Roussin A, Sussex B. 2017 Comprehensive Update of the Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Heart Failure. *The Canadian journal of cardiology* 2017; 33: 1342–1433

Ferreira VM, Marcelino M, Piechnik SK, Marini C, Karamitsos TD, Ntusi NAB, Francis JM, Robson MD, Arnold JR, Mihai R, Thomas JDJ, Herincs M, Hassan-Smith ZK, Greiser A, Arlt W, Korbonits M, Karavitaki N, Grossman AB, Wass JAH, Neubauer S. Pheochromo-

cytoma Is Characterized by Catecholamine-Mediated Myocarditis, Focal and Diffuse Myocardial Fibrosis, and Myocardial Dysfunction. *Journal of the American College of Cardiology* 2016; 67: 2364–2374

Gaudry S, Palevsky PM, Dreyfuss D. Extracorporeal Kidney-Replacement Therapy for Acute Kidney Injury. *The New England journal of medicine* 2022; 386: 964–975

Gayat E, Hollinger A, Cariou A, Deye N, Vieillard-Baron A, Jaber S, Chousterman BG, Lu Q, Laterre PF, Monnet X, Darmon M, Leone M, Guidet B, Sonnevile R, Lefrant J-Y, Fournier M-C, Resche-Rigon M, Mebazaa A, Legrand M. Impact of angiotensin-converting enzyme inhibitors or receptor blockers on post-ICU discharge outcome in patients with acute kidney injury. *Intensive care medicine* 2018; 44: 598–605

Go AS, Hsu C-Y, Yang J, Tan TC, Zheng S, Ordonez JD, Liu KD. Acute Kidney Injury and Risk of Heart Failure and Atherosclerotic Events. *Clinical journal of the American Society of Nephrology: CJASN* 2018; 13: 833–841

González A, Schelbert EB, Díez J, Butler J. Myocardial Interstitial Fibrosis in Heart Failure: Biological and Translational Perspectives. *Journal of the American College of Cardiology* 2018; 71: 1696–1706

Haaf P, Garg P, Messroghli DR, Broadbent DA, Greenwood JP, Plein S. Cardiac T1 Mapping and Extracellular Volume (ECV) in clinical practice: a comprehensive review. *Journal of cardiovascular magnetic resonance: official journal of the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance* 2016; 18: 89

Hawkins RB, Raymond SL, Stortz JA, Horiguchi H, Brakenridge SC, Gardner A, Efron PA, Bihorac A, Segal M, Moore FA, Moldawer LL. Chronic Critical Illness and the Persistent Inflammation, Immunosuppression, and Catabolism Syndrome. *Frontiers in immunology* 2018; 9: 1511

Hayer MK, Price AM, Liu B, Baig S, Ferro CJ, Townend JN, Steeds RP, Edwards NC. Diffuse Myocardial Interstitial Fibrosis and Dysfunction in Early Chronic Kidney Disease. *The American journal of cardiology* 2018; 121: 656–660

Hoste EAJ, Bagshaw SM, Bellomo R, Cely CM, Colman R, Cruz DN, Edipidis K, Forni LG, Gomersall CD, Govil D, Honoré PM, Joannes-Boyau O, Joannidis M, Korhonen A-M, Lavrentieva A, Mehta RL, Palevsky P, Roessler E, Ronco C, Uchino S, Vazquez JA, Vidal Andrade E, Webb S, Kellum JA. Epidemiology of acute kidney injury in critically ill patients: the multinational AKI-EPI study. *Intensive care medicine* 2015; 41: 1411–1423

Isaak A, Pomareda I, Mesrobian N, Kravchenko D, Endler C, Bischoff L, Pieper CC, Kuetting D, Attenberger U, Zimmer S, Putensen C, Schewe J-C, Kreyer S, Luetkens JA. Cardiovascular Magnetic Resonance in Survivors of Critical Illness: Cardiac Abnormalities Are Associated With Acute Kidney Injury. *Journal of the American Heart Association* 2023; 12: e029492

Kellman P, Arai AE. Cardiac imaging techniques for physicians: late enhancement. *Journal of magnetic resonance imaging: JMRI* 2012; 36: 529–542

Kosyakovsky LB, Angriman F, Katz E, Adhikari NK, Godoy LC, Marshall JC, Ferreyro BL, Lee DS, Rosenson RS, Sattar N, Verma S, Toma A, Englesakis M, Burstein B, Farkouh ME, Herridge M, Ko DT, Scales DC, Detsky ME, Bibas L, Lawler PR. Association between sepsis survivorship and long-term cardiovascular outcomes in adults: a systematic review and meta-analysis. *Intensive care medicine* 2021; 47: 931–942

Kotanidis CP, Bazmpani M-A, Haidich A-B, Karvounis C, Antoniadou C, Karamitsos TD. Diagnostic Accuracy of Cardiovascular Magnetic Resonance in Acute Myocarditis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JACC. Cardiovascular imaging* 2018; 11: 1583–1590

Kumar U, Wettersten N, Garimella PS. Cardiorenal Syndrome: Pathophysiology. *Cardiology clinics* 2019; 37: 251–265

Kuruvilla S, Adenaw N, Katwal AB, Lipinski MJ, Kramer CM, Salerno M. Late gadolinium enhancement on cardiac magnetic resonance predicts adverse cardiovascular outcomes in nonischemic cardiomyopathy: a systematic review and meta-analysis. *Circulation. Cardiovascular imaging* 2014; 7: 250–258

Legrand M, Rossignol P. Cardiovascular Consequences of Acute Kidney Injury. *The New England journal of medicine* 2020; 382: 2238–2247

Luetkens JA, Faron A, Isaak A, Dabir D, Kuetting D, Feisst A, Schmeel FC, Sprinkart AM, Thomas D. Comparison of Original and 2018 Lake Louise Criteria for Diagnosis of Acute Myocarditis: Results of a Validation Cohort. *Radiology. Cardiothoracic imaging* 2019; 1: e190010

Luetkens JA, Schlesinger-Irsch U, Kuetting DL, Dabir D, Homsy R, Doerner J, Schmeel FC, Fimmers R, Sprinkart AM, Naehle CP, Schild HH, Thomas D. Feature-tracking myocardial strain analysis in acute myocarditis: diagnostic value and association with myocardial oedema. *European radiology* 2017; 27: 4661–4671

Mangion K, McDowell K, Mark PB, Rutherford E. Characterizing Cardiac Involvement in Chronic Kidney Disease Using CMR-a Systematic Review. *Current cardiovascular imaging reports* 2018; 11: 2

Marcelino PA, Marum SM, Fernandes APM, Germano N, Lopes MG. Routine transthoracic echocardiography in a general Intensive Care Unit: an 18 month survey in 704 patients. *European journal of internal medicine* 2009; 20: e37-42

Maslove DM, Tang B, Shankar-Hari M, Lawler PR, Angus DC, Baillie JK, Baron RM, Bauer M, Buchman TG, Calfee CS, Dos Santos CC, Giamarellos-Bourboulis EJ, Gordon AC, Kellum JA, Knight JC, Leligdowicz A, McAuley DF, McLean AS, Menon DK, Meyer NJ, Moldawer LL, Reddy K, Reilly JP, Russell JA, Sevransky JE, Seymour CW, Shapiro NI, Singer M, Summers C, Sweeney TE, Thompson BT, van der Poll T, Venkatesh B, Walley

KR, Walsh TS, Ware LB, Wong HR, Zador ZE, Marshall JC. Redefining critical illness. *Nature medicine* 2022; 28: 1141–1148

Messroghli DR, Radjenovic A, Kozerke S, Higgins DM, Sivananthan MU, Ridgway JP. Modified Look-Locker inversion recovery (MOLLI) for high-resolution T1 mapping of the heart. *Magnetic resonance in medicine* 2004; 52: 141–146

Muehlberg F, Blaszczyk E, Will K, Wilczek S, Brederlau J, Schulz-Menger J. Characterization of critically ill patients with septic shock and sepsis-associated cardiomyopathy using cardiovascular MRI. *ESC heart failure* 2022; 9: 2147–2156

Needham DM, Davidson J, Cohen H, Hopkins RO, Weinert C, Wunsch H, Zawistowski C, Bemis-Dougherty A, Berney SC, Bienvenu OJ, Brady SL, Brodsky MB, Denehy L, Elliott D, Flatley C, Harabin AL, Jones C, Louis D, Meltzer W, Muldoon SR, Palmer JB, Perme C, Robinson M, Schmidt DM, Scruth E, Spill GR, Storey CP, Render M, Votto J, Harvey MA. Improving long-term outcomes after discharge from intensive care unit: report from a stakeholders' conference. *Critical care medicine* 2012; 40: 502–509

Odutayo A, Wong CX, Farkouh M, Altman DG, Hopewell S, Emdin CA, Hunn BH. AKI and Long-Term Risk for Cardiovascular Events and Mortality. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 2017; 28: 377–387

Owen A, Patel JM, Parekh D, Bangash MN. Mechanisms of Post-critical Illness Cardiovascular Disease. *Frontiers in cardiovascular medicine* 2022; 9: 854421

Romano S, Judd RM, Kim RJ, Heitner JF, Shah DJ, Shenoy C, Evans K, Romer B, Salazar P, Farzaneh-Far A. Feature-Tracking Global Longitudinal Strain Predicts Mortality in Patients With Preserved Ejection Fraction: A Multicenter Study. *JACC. Cardiovascular imaging* 2020; 13: 940–947

Ronco C, Bellasi A, Di Lullo L. Cardiorenal Syndrome: An Overview. *Advances in chronic kidney disease* 2018; 25: 382–390

Ronco C, Haapio M, House AA, Anavekar N, Bellomo R. Cardiorenal syndrome. *Journal of the American College of Cardiology* 2008; 52: 1527–1539

Scheeren TWL, Bakker J, Kaufmann T, Annane D, Asfar P, Boerma EC, Cecconi M, Chew MS, Cholley B, Cronhjort M, Backer D de, Dubin A, Dünser MW, Duranteau J, Gordon AC, Hajjar LA, Hamzaoui O, Hernandez G, Kanoore Edul V, Koster G, Landoni G, Leone M, Levy B, Martin C, Mebazaa A, Monnet X, Morelli A, Payen D, Pearse RM, Pinsky MR, Radermacher P, Reuter DA, Sakr Y, Sander M, Saugel B, Singer M, Squara P, Vieillard-Baron A, Vignon P, Vincent J-L, van der Horst ICC, Vistisen ST, Teboul J-L. Current use of inotropes in circulatory shock. *Ann. Intensive Care* 2021; 11

Schulz-Menger J, Bluemke DA, Bremerich J, Flamm SD, Fogel MA, Friedrich MG, Kim RJ, Knobelsdorff-Brenkenhoff F von, Kramer CM, Pennell DJ, Plein S, Nagel E. Standardized image interpretation and post-processing in cardiovascular magnetic resonance - 2020 update : Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR): Board of Trustees Task Force on Standardized Post-Processing. *Journal of cardiovascular magnetic resonance : official journal of the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance* 2020; 22: 19

Schuster A, Hor KN, Kowallick JT, Beerbaum P, Kutty S. Cardiovascular Magnetic Resonance Myocardial Feature Tracking: Concepts and Clinical Applications. *Circulation. Cardiovascular imaging* 2016; 9: e004077

Sprinkart AM, Luetkens JA, Träber F, Doerner J, Gieseke J, Schnackenburg B, Schmitz G, Thomas D, Homs R, Block W, Schild H, Naehle CP. Gradient Spin Echo (GraSE) imaging for fast myocardial T2 mapping. *Journal of cardiovascular magnetic resonance: official journal of the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance* 2015; 17: 12

Suthahar N, Meijers WC, Silljé HHW, Boer RA de. From Inflammation to Fibrosis-Molecular and Cellular Mechanisms of Myocardial Tissue Remodelling and Perspectives on Differential Treatment Opportunities. *Current heart failure reports* 2017; 14: 235–250

Verdonschot JAJ, Henkens MTHM, Wang P, Schummers G, Raafs AG, Krapels IPC, van Empel V, Heymans SRB, Brunner-La Rocca H-P, Knackstedt C. A global longitudinal strain cut-off value to predict adverse outcomes in individuals with a normal ejection fraction. *ESC heart failure* 2021; 8: 4343–4345

Webber M, Jackson SP, Moon JC, Captur G. Myocardial Fibrosis in Heart Failure: Anti-Fibrotic Therapies and the Role of Cardiovascular Magnetic Resonance in Drug Trials. *Cardiology and therapy* 2020; 9: 363–376

Yende S, Linde-Zwirble W, Mayr F, Weissfeld LA, Reis S, Angus DC. Risk of cardiovascular events in survivors of severe sepsis. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2014 ; 189 : 1065-1074

2. Veröffentlichung

Journal of the American Heart Association

ORIGINAL RESEARCH

Cardiovascular Magnetic Resonance in Survivors of Critical Illness: Cardiac Abnormalities Are Associated With Acute Kidney Injury

Alexander Isaak , MD*; Isabel Pomareda , MD*; Narine Mesropyan , MD; Dmitrij Kravchenko , MD; Christoph Endler , MD; Leon Bischoff , MD; Claus C. Pieper, MD; Daniel Kuetting , MD; Ulrike Attenberger , MD; Sebastian Zimmer, MD; Christian Putensen , MD; Jens-Christian Schewe , MD; Stefan Kreyer , MD†; Julian A. Luetkens , MD†

BACKGROUND: The objective of this study was to investigate cardiac abnormalities in intensive care unit (ICU) survivors of critical illness and to determine whether temporary acute kidney injury (AKI) is associated with more pronounced findings on cardiovascular magnetic resonance.

METHODS AND RESULTS: There were 2175 patients treated in the ICU (from 2015 until 2021) due to critical illness who were screened for study eligibility. Post-ICU patients without known cardiac disease were prospectively recruited from March 2021 to May 2022. Participants underwent cardiovascular magnetic resonance including assessment of cardiac function, myocardial edema, late gadolinium enhancement, and mapping including extracellular volume fraction. Student *t* test, Mann-Whitney *U* test, and χ^2 tests were used. There were 48 ICU survivors (46±15 years of age, 28 men, 29 with AKI and continuous kidney replacement therapy, and 19 without AKI) and 20 healthy controls who were included. ICU survivors had elevated markers of myocardial fibrosis (T1: 995±31 ms versus 957±21 ms, *P*<0.001; extracellular volume fraction: 24.9±2.5% versus 22.8±1.2%, *P*<0.001; late gadolinium enhancement: 1% [0%–3%] versus 0% [0%–0%], *P*<0.001), more frequent focal late gadolinium enhancement lesions (21% versus 0%, *P*=0.03), and an impaired left ventricular function (eg, ejection fraction: 57±6% versus 60±5%, *P*=0.03; systolic longitudinal strain: 20.3±3.7% versus 23.1±3.5%, *P*=0.004) compared with healthy controls. ICU survivors with AKI had higher myocardial T1 (1002±33 ms versus 983±21 ms; *P*=0.046) and extracellular volume fraction values (25.6±2.6% versus 23.9±1.9%; *P*=0.02) compared with participants without AKI.

CONCLUSIONS: ICU survivors of critical illness without previously diagnosed cardiac disease had distinct abnormalities on cardiovascular magnetic resonance including signs of myocardial fibrosis and systolic dysfunction. Findings were more abnormal in participants who experienced AKI with necessity of continuous kidney replacement therapy during their ICU stay.

REGISTRATION: URL: <https://www.clinicaltrials.gov>; Unique identifier: NCT 05034588.

Key Words: acute kidney injury ■ cardiorenal syndrome ■ critical illness ■ intensive care unit ■ magnetic resonance imaging ■ post-intensive care syndrome

Correspondence to: Julian A. Luetkens, MD, University Hospital Bonn, Department of Diagnostic and Interventional Radiology, Venusberg-Campus 1, 53127 Bonn, Germany. Email: julian.luetkens@ukbonn.de

*A. Isaak and I. Pomareda contributed equally.

†S. Kreyer and J. A. Luetkens are co-senior authors.

This article was sent to Julie K. Freed, MD, PhD, Associate Editor, for review by expert referees, editorial decision, and final disposition.

For Sources of Funding and Disclosures, see page 10.

© 2023 The Authors. Published on behalf of the American Heart Association, Inc., by Wiley. This is an open access article under the terms of the [Creative Commons Attribution](#) License, which permits use, distribution and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

JAHA is available at: www.ahajournals.org/journal/jaha

CLINICAL PERSPECTIVE

What Is New?

- Survivors of critical illness without prior known cardiac disease showed mildly impaired parameter of left ventricular function and elevated markers of myocardial fibrosis in the absence of myocardial edema (frequency of late gadolinium enhancement lesions: 21% versus 0%, $P=0.03$; T1 relaxation time: 995 ± 31 ms versus 957 ± 21 ms, $P<0.001$; extracellular volume fraction: $24.9\pm 2.5\%$ versus $22.8\pm 1.2\%$, $P<0.001$) compared with healthy controls.
- Myocardial markers were more abnormal in participants after transient acute kidney injury (T1 relaxation time: 1002 ± 33 ms versus 983 ± 21 ms, $P=0.046$; extracellular volume fraction: $25.6\pm 2.6\%$ versus $23.9\pm 1.9\%$, $P=0.02$).

What Are the Clinical Implications?

- Unrecognized fibrotic and functional myocardial abnormalities in intensive care unit survivors may be associated with physical impairment in post-intensive care syndrome.
- These findings further support current theories of a contribution of acute kidney injury to the development of functional and structural cardiac abnormalities (cardiorenal syndrome type 3).
- In the present era, it is important to highlight that such cardiac abnormalities may generally occur in intensive care unit survivors, regardless of COVID-19 disease.

Nonstandard Abbreviations and Acronyms

AKI	acute kidney injury
CKRT	continuous kidney replacement therapy
CRS	cardiorenal syndrome
ECV	extracellular volume fraction
GLS	global longitudinal strain
LGE	late gadolinium enhancement

Critical illness syndromes are characterized by different acutely life-threatening clinical conditions that usually require intensive care unit (ICU) treatment and, if survived, can lead to physical, cognitive, and psychological impairment.¹ Several mechanisms promoting cardiovascular disease in response to critical illness have been described.² Immunometabolic changes, sustained inflammatory cascades, and activation of neurohormonal signaling pathways appear to contribute to fibrotic cardiac remodeling, atherosclerosis, and cardiac dysfunction.³ Specifically, increased exposure

to catecholamines, oxidative stress, and altered mitochondrial function were found to be involved in these changes.^{3,4} In a previous study, biomarkers of cardiac failure were associated with reduced long-term survival in patients after ICU treatment.⁵ Further studies indicate an increased risk of cardiovascular events in post-ICU patients with severe sepsis.^{6,7}

Severe sepsis is often accompanied by acute kidney injury (AKI), a condition that is one of the most common complications of critical illness.⁸ AKI is a predictor of short- and long-term adverse cardiovascular events⁹ and increases the risk of cardiovascular mortality by 86%.¹⁰ Reciprocal effects between cardiac and kidney disease are referred to as cardiorenal syndrome (CRS), with type 3 CRS describing cardiac disease as a result of AKI.¹¹ In AKI, hemodynamic and metabolic alterations, and activation of the renin-angiotensin-aldosterone system and inflammatory pathways are associated with direct cardiodepressant effects.⁹ The most commonly described cardiac sequelae after AKI are congestive heart failure and acute myocardial infarction.^{10,12} Severe cases of AKI, which often require continuous kidney replacement therapy (CKRT), appear to have a particularly negative impact on this outcome.^{13,14} However, the extent and manner in which critical illness and AKI contribute to myocardial injury requires further investigation. Previous cardiovascular magnetic resonance (CMR) studies have already detected myocardial tissue alterations in patients with chronic kidney disease (type 4 CRS).^{15,16}

In this cross-sectional study, CMR was performed in ICU survivors of critical illness without previously known cardiac disease to investigate the extent of subclinical myocardial abnormalities such as fibrosis, inflammation, or ventricular dysfunction. Based on the latest evidence of type 3 CRS,⁹ we hypothesized that AKI during ICU treatment would lead to more pronounced myocardial abnormalities.

METHODS

The data that support the findings of this study are available from the corresponding author upon reasonable request. This cross-sectional study was approved by the institutional ethics committee (approval ID: 519/20). All participants gave written informed consent before CMR. The study is registered at clinicaltrials.gov (identifier: NCT 05034588).

Study Participants

Survivors of critical illness with past treatment in the ICU were screened for study eligibility. Patients with ICU treatment of >3 days at the Department of Anesthesiology and Intensive Care Medicine (University Hospital Bonn) between January 2015 and December 2021 due to

critical illness (defined as an acute life-threatening illness requiring intensive care [eg, trauma, hemorrhage, stroke, infection, respiratory failure])² were identified and evaluated for potential study participation. Only participants without previously diagnosed cardiac disease or systemic disease with potential cardiac involvement (eg, sarcoidosis, amyloidosis, autoimmune/inflammatory diseases) before, during, and after ICU treatment were included. Further exclusion criteria were contraindications for contrast-enhanced CMR. Participants prospectively underwent CMR from March 2021 to May 2022.

Post-ICU participants were subdivided into (1) participants who had recovered from AKI with necessity of CKRT during critical illness (AKI group), and (2) participants without acute or chronic kidney injury during critical illness (non-AKI group). Only participants with history of AKI including temporary CKRT (stage 3 according to Kidney Disease: Improving Global Outcomes) with subsequent recovery of kidney function after ICU treatment were included. Convalescence was defined according to the Kidney Disease: Improving Global Outcomes guidelines as glomerular filtration rate ≥ 60 mL/min per 1.73 m^2 in the absence of CKRT.¹⁷ To exclude patients with chronic kidney disease and due to the institutional ethics regulations, only participants with a glomerular filtration rate ≥ 45 mL/min per 1.73 m^2 at the time of MRI were included. Intensive care scores (Simplified Acute Physiology Score II [excluding Glasgow Coma Scale calculation] and Therapeutic Intervention Scoring System-10) were derived from medical records. The control group consisted of healthy subjects without previous ICU stay and no cardiac disease history who underwent CMR for study control reasons. Controls had normal CMR results without structural abnormalities.

CMR Protocol

All CMR examinations were performed using a clinical 1.5T whole-body system (1.5 Ingenia; Philips Medical Systems, Best, the Netherlands). ECG-gated steady state free-precession cine sequences, T2-weighted short- τ inversion-recovery sequences, and late gadolinium enhancement (LGE) based on segmented inversion recovery gradient echo sequences were acquired in standard orientations. Myocardial T1 and T2 mapping was obtained in apical, midventricular, and basal end-diastolic short-axis view using the modified look-locker inversion recovery scheme and the gradient and spin-echo sequence sequence.¹⁸ For contrast enhancement, a bolus of 0.2 mmol/kg body weight of gadoterate meglumine (Clariscan; GE Healthcare) was administered.

Image Analysis

Two experienced cardiovascular radiologists (J.A.L., A.I.) performed image analysis in consensus agreement

blinded to the clinical data using appropriate software (IntelliSpace Portal Version 12; Philips Medical System). Functional analysis including the assessment of ventricular volumes, function, mass, and feature-tracking strain (systolic global longitudinal [GLS], global circumferential strain, and global radial strain) were analyzed as previously described.^{18,19} LGE was assessed visually (presence of enhancement) and semiquantitatively (full width at half maximum method).¹⁹ Myocardial edema was evaluated visually (presence of regional hyperintensity on T2-weighted images) and quantitatively using T2 mapping.^{18,20} Myocardial T1 relaxation times and hematocrit corrected extracellular volume fraction (ECV) were calculated, as previously described.^{18,20} T1, T2, and ECV values were measured using a global approach.

Statistical Analysis

Statistical analysis was performed using SPSS Statistics (version 26; IBM, Armonk, NY) and Prism (version 8.4.3; GraphPad Software). Participant characteristics are reported as mean $\pm$ standard deviation, median and interquartile range (IQR), or as percentages and absolute frequencies. Normal distribution was assessed visually using normal distribution plots and supplemented by the Shapiro-Wilk test. Continuous variables were compared using the independent 2-sample Student *t* test (normally distributed variables) or the Mann-Whitney *U* test (not normally distributed variables). Independence between dichotomous variables was tested using the χ^2 test (when cell count >5) and Fisher exact test (when cell count ≤ 5). One-way analysis of variance with subsequent Tukey multiple comparison tests was performed to compare CMR characteristics between the ICU subgroups and healthy controls. Continuous nonparametric variables between the 2 ICU subgroups were compared using the Kruskal-Wallis test. Correlations between continuous variables were tested using Pearson correlation coefficients. The level of statistical significance was set at $P < 0.05$.

RESULTS

General Characteristics of ICU Survivors

A total of 2175 patients with past ICU treatment due to critical illness was retrospectively screened for study eligibility (Figure 1). From March 2021 to May 2022, 68 participants prospectively underwent CMR: 48 ICU survivors of critical illness (mean age $\pm$ standard deviation, 46 ± 15 years; 42% women) and 20 healthy control participants (mean age $\pm$ standard deviation, 48 ± 14 years; 45% women). The main reasons for ICU admission were acute respiratory distress syndrome (11/48, 23%), sepsis (9/48, 19%), trauma (9/48, 19%), cerebral hemorrhage/

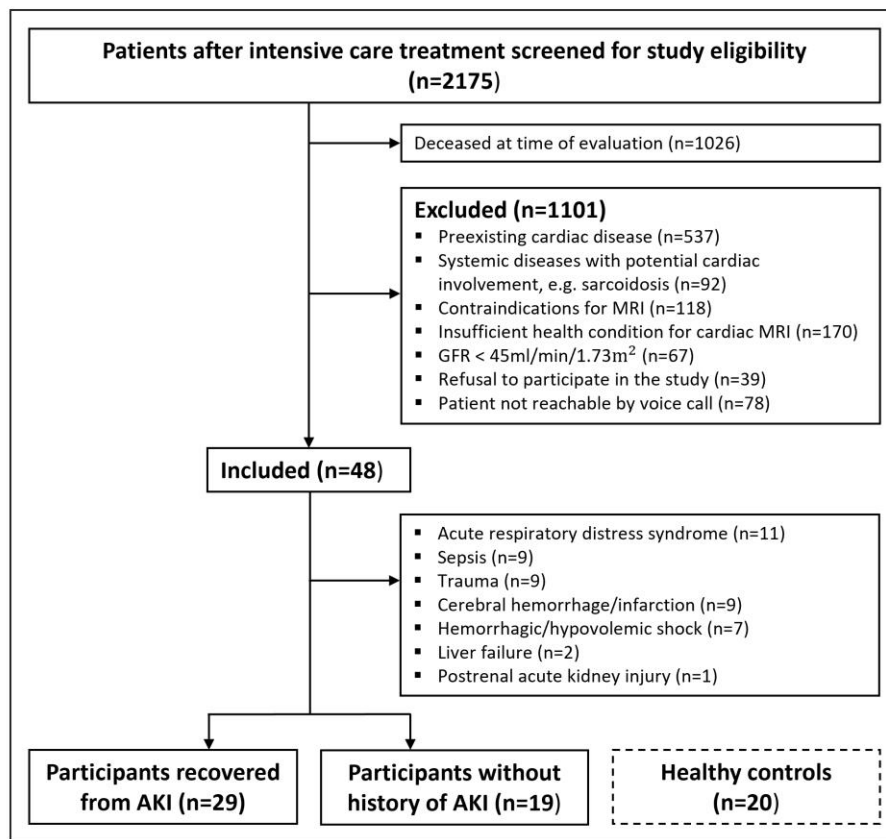


Figure 1. Study flowchart.

AKI indicates acute kidney injury; GFR, glomerular filtration rate; and MRI, magnetic resonance imaging.

infarction (9/48, 19%), and hemorrhagic/hypovolemic shock (4/48, 8%). Thirteen of 48 participants (27%) had ICU treatment during the COVID-19 pandemic (since March 2020), and 8 of 48 participants (16%) had COVID-19 during ICU hospitalization. The median length of ICU stay was 35 days (IQR, 22–58 days). The median interval between hospital discharge and CMR scan was 27 months (IQR, 13–50 months).

The AKI group consisted of 29 of 48 (60%) participants, and the non-AKI group consisted of 19 of 48 (40%) participants. The AKI group received temporary CKRT over a median duration of 12 days (IQR, 6–36 days). Over the clinical course, return of normal kidney function was observed in all AKI participants, as defined by the Kidney Disease: Improving Global Outcomes guidelines (median of the last measured glomerular filtration rate before CMR, 96 mL/min per 1.73 m²; IQR, 72–117 mL/min per 1.73 m²). AKI and non-AKI participants did not differ in terms of length of ICU stay, duration of mechanical ventilation, or intensive care scoring; however, the AKI group had higher absolute scores in all these categories (Table 1). Twelve of 48 participants (25%) received extracorporeal membrane

oxygenation treatment. In participants with available troponin values (36/48, 75%), troponin levels were elevated in 26 of 36 ICU survivors (72%), without a significant difference between the AKI and non-AKI group (17/22 [77%] versus 9/14 [64%]; $P=0.40$). Troponin peak values showed no significant difference between the AKI and non-AKI group (Table 1). There was no significant difference found in cardiovascular risk factors between ICU survivors with and without AKI (Table 1).

Myocardial Function

Left ventricular ejection fraction was reduced in ICU survivors compared with healthy controls (57±6% versus 60±5%; $P=0.03$); 8 of 48 ICU survivors (17%) demonstrated a left ventricular ejection fraction of <50%. Also, ICU survivors of critical illness had impaired GLS (−20.3±3.7% versus −23.1±3.5%; $P=0.004$) and global circumferential strain (−20.3±4.4% versus −24.1±2.7%; $P=0.001$) compared with healthy controls (Table 2). Between the AKI and the non-AKI group, there was no difference for left ventricular ejection fraction, GLS, and global circumferential strain (Table 3). Compared with healthy controls, left ventricular GLS was impaired

Table 1. Clinical Characteristics of ICU Survivors of Critical Illness, Consisting of Participants Who Recovered From Acute Kidney Injury and Participants Without History of AKI

Parameter	Total ICU survivors, n=48	ICU survivors AKI+, n=29	ICU survivors AKI–, n=19	P value, AKI+ vs AKI–
General parameters				
Age, y	46±15	45±15	48±14	0.87
Sex, women	20 (42%)	13 (45%)	7 (37%)	0.58
Body mass index, kg/m ²	28±4	27±4	28±5	0.72
Heart rate, bpm	67±10	68±11	67±11	0.96
ICU parameters				
ICU length of stay, d	35 (22–58)	37 (12–63)	31 (24–41)	0.76
Mechanical ventilation	46 (96%)	27 (93%)	19 (100%)	0.24
Duration of mechanical ventilation, d	22 (9–40)	30 (4–65)	20 (12–25)	0.50
ECMO	12 (25%)	11 (38%)	1 (5%)	0.01
SAPS II, without GCS calculation	853 (438–1735)	1197 (372–2226)	684 (505–914)	0.12
TISS 10	435 (187–683)	568 (165–1359)	359 (241–490)	0.13
Expenditure points for complex intensive care treatment, SAPS II-TISS 10	1329 (683–2413)	1652 (500–3482)	1074 (740–1415)	0.13
Continuous kidney replacement therapy, d	...	12 (6–36)	...	...
Cardiovascular risk factors				
Arterial hypertension	11 (23%)	7 (24%)	4 (21%)	0.80
Diabetes	1 (2%)	0 (0%)	1 (5%)	0.21
Hyperlipidemia	12 (25%)	10 (35%)	2 (11%)	0.06
Atrial fibrillation	3 (6%)	2 (7%)	1 (5%)	0.82
Laboratory data				
Elevated troponin T/L during ICU stay*	26 (72%)	17 (77%)	9 (64%)	0.40
Peak troponin T, ng/L*	54 (13–308)	174 (14–470)	53 (9–134)	0.24
Peak troponin I, ng/mL*	0.19 (0.03–0.72)	0.41 (0.06–1.23)	0.08 (0.03–0.62)	0.54
GFR, mL/min per 1.73 m ² , at ICU discharge	97 (48–118)	73 (27–111)	114 (94–141)	0.002†
GFR, mL/min per 1.73 m ² , at hospital discharge	97 (76–123)	94 (64–111)	112 (94–132)	0.03†
GFR, mL/min per 1.73 m ² , at CMR	99 (81–118)	96 (72–117)	108 (95–121)	0.049†
Creatinine, mg/dL, at ICU discharge	0.8 (0.6–1.3)	1.0 (0.7–2.0)	0.7 (0.5–0.8)	0.003†
Creatinine, mg/dL, at hospital discharge	0.8 (0.6–1.1)	0.9 (0.7–1.2)†	0.7 (0.6–0.9)	0.049†
Creatinine, mg/dL, at CMR	0.8 (0.7–1.0)	0.9 (0.7–1.1)	0.7 (0.7–0.9)	0.06

Values are reported as mean±SD for parametric variables, median (interquartile range) for nonparametric continuous variables, and n (percent) for categorical variables. AKI indicates acute kidney injury; AKI+, with acute kidney injury; AKI–, without acute kidney injury; CMR, cardiac magnetic resonance; ECMO, extracorporeal membrane oxygenation; GCS, Glasgow Coma Scale; GFR, glomerular filtration rate; ICU, intensive care unit; SAPS II, Simplified Acute Physiology Score II; and TISS 10, Therapeutic Intervention Scoring System-10.

*Troponin I/T was available in 36 of 48 participants (AKI: 22/29, non-AKI: 14/19).

†Statistical significance.

in AKI participants ($-19.9\pm3.8\%$ versus $-20.9\pm3.5\%$; $P=0.008$) but not in non-AKI participants (Figure 2, Table 3). The presence of left ventricular segmental hypokinesia differed between AKI participants and healthy controls (6/29 [21%] versus 0/20 [0%]; $P=0.03$) but not between non-AKI participants and healthy controls (1/19 [5%] versus 0/20 [0%]; $P=0.30$).

Myocardial Edema and Inflammation

Neither the post-ICU group nor the control group had focal myocardial edema, and there were no group

differences in global myocardial T2 relaxation times (55 ± 3 ms versus 54 ± 2 ms; $P=0.08$). A small pericardial effusion (≤ 10 mm) was detected in 10 of 48 ICU survivors (21%) but in none of the healthy control participants (0/20, 0%; $P=0.03$).

Myocardial Fibrosis

Myocardial T1 relaxation times (995 ± 31 ms versus 957 ± 21 ms; $P<0.001$) and ECV values ($24.9\pm2.5\%$ versus $22.8\pm1.2\%$; $P<0.001$) were significantly higher in ICU survivors compared with controls. The AKI

Table 2. Clinical and Cardiac Magnetic Resonance of ICU Survivors of Critical Illness and Healthy Control Participants

Parameter	ICU survivors, n=48	Healthy controls, n=20	P value
General parameters			
Age, y	46±15	48±14	0.74
Sex, women	20 (42%)	9 (45%)	0.80
Body mass index, kg/m ²	28±4	24±5	0.003
Heart rate, bpm	67±10	65±11	0.44
CMR parameters			
Pericardial effusion, ≤10mm	10 (21%)	0 (0%)	0.03*
Pericardial effusion, >10mm	0 (0%)	0 (0%)	...
Pleural effusion, >20mm	2 (4%)	0 (0%)	0.35
Left ventricular ejection fraction, %	57±6	60±5	0.03*
Visual left ventricular segmental hypokinesia	7 (15%)	0 (0%)	0.07
Left ventricular end-diastolic volume index, mL/m ²	84±20	85±17	0.97
Cardiac index, L/min per m ²	3.1±0.7	3.2±0.8	0.89
Left ventricular mass index, g/m ²	49±10	46±8	0.21
Left ventricular systolic global longitudinal strain, %	-20.3±3.7	-23.1±3.5	0.004*
Left ventricular systolic global circumferential strain, %	-20.3±4.4	-24.1±2.7	0.001*
Left ventricular systolic global radial strain, %	31.6±8.9	34.0±8.8	0.31
Right ventricular ejection fraction, %	52±8	51±6	0.61
Visual myocardial edema on T2 STIR	0 (0%)	0 (0%)	...
Visual late gadolinium enhancement	10 (21%)	0 (0%)	0.03*
Ischemic pattern	5 (10%)	...	...
Nonischemic pattern	4 (8%)	...	...
Pericardial enhancement	1 (2%)	...	...
Late gadolinium enhancement, %	1 (0–3)	0 (0–0)	<0.001*
T1 relaxation time, native, ms	995±31	957±21	<0.001*
T2 relaxation time, ms	55±3	54±2	0.08
Extracellular volume fraction, %	24.9±2.5	22.8±1.2	<0.001*

Values are reported as mean±SD for parametric variables, median (interquartile range) for nonparametric continuous variables, and n (percent) for categorical variables. CMR indicates cardiac magnetic resonance; ICU, intensive care unit; and T2 STIR, T2 short-τ inversion recovery.

*Statistical significance.

group had higher T1 relaxation times (1002±33ms) compared with both the non-AKI group (983±21ms; $P=0.046$) and the healthy control group (957±21ms; $P<0.001$) (Figures 2 and 3). Also, AKI participants had higher mean ECV values (25.6±2.6%) compared with both the non-AKI (23.9±1.9%; $P=0.02$) and the healthy control group (22.8±1.2%; $P<0.001$). LGE was present in 10 of 48 ICU survivors (21%) and not detectable in healthy controls ($P=0.03$). From the participants with visible LGE, 5 of 10 (50%) had an ischemic pattern, 4 of 10 (40%) had a nonischemic pattern, and 1 of 10 (10%) showed pericardial enhancement (Figure 4). Focal LGE lesions were more frequently observed in the AKI group than in the healthy control group (8/29 [28%] versus 0/20 [0%]; $P=0.01$) and the non-AKI group (8/29 [28%] versus 2/19 [11%]; $P=0.16$). Participants with AKI had a higher LGE extent compared with healthy controls (LGE percentage, 1% [IQR, 0–4] versus 0% [IQR, 0–0]; $P<0.001$) (Figure 2).

Correlations Between Clinical and CMR Parameters

In ICU survivors of critical illness, peak troponin T values correlated with myocardial T1 relaxation times ($r=0.50$; $P=0.008$). There were no significant correlations found between myocardial T1 relaxation times and the length of ICU stay ($r=0.06$; $P=0.70$), the duration of mechanical ventilation ($r=0.02$; $P=0.89$), or the duration of CKRT during ICU stay ($r=0.02$; $P=0.94$). Intensive care scoring Simplified Acute Physiology Score II and Therapeutic Intervention Scoring System-10 correlated significantly with quantitative LGE values (%) ($r=0.37$; $P=0.01$). No significant differences were found between participants with and without previous extracorporeal membrane oxygenation treatment in functional (eg, left ventricular ejection fraction: 55±5% versus 57±6%, $P=0.21$; GLS: -20.7±3.5% versus -20.1±3.7%, $P=0.61$) or structural parameters (T1 relaxation times: 1005±37ms versus 992±27ms, $P=0.16$; T2 relaxation times: 55±3ms versus 55±3ms, $P=0.71$; ECV: 24.9±2.6% versus 24.9±2.5%, $P=0.99$; LGE percentage: 1% [IQR, 1–1] versus 0% [IQR, 0–0], $P=0.07$). There was no significant difference in the presence of LGE (1/8 [13%] versus 9/40 [23%], $P=0.53$) or quantitative parameters (T1 relaxation times: 993±35ms versus 995±30ms, $P=0.87$; T2 relaxation times: 54±2ms versus 55±3ms, $P=0.20$; ECV: 23.4±1.9% versus 25.2±2.5%, $P=0.06$) among ICU survivors with and without COVID-19 during ICU treatment.

DISCUSSION

The main findings of this cross-sectional study are (1) that survivors of critical illness without prior known

Table 3. Cardiac Magnetic Resonance Characteristics of ICU Survivors of Critical Illness With Recovery From AKI or Without History of AKI and Healthy Control Participants

CMR parameters	ICU survivors AKI+, n=29	ICU survivors AKI-, n=19	Healthy controls, n=20	P value between all groups	P value, AKI+ vs AKI-	P value, AKI+ vs controls	P value, AKI- vs controls
Pericardial effusion, ≤10mm	5 (17%)	5 (26%)	0 (0%)	0.06	0.45	0.05	0.01*
Pericardial effusion, >10mm	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	...	...	...	...
Pleural effusion, >20mm	2 (7%)	0 (0%)	0 (0%)	0.25	0.24	0.02*	...
Left ventricular ejection fraction, %	57±6	57±6	60±5	0.09	0.99	0.12	0.13
Left ventricular segmental hypokinesia, yes/no	6 (21%)	1 (5%)	0 (0%)	0.045*	0.14	0.03*	0.30
Left ventricular end-diastolic volume index, mL/m ²	82±22	88±17	85±17	0.55	0.51	0.88	0.83
Cardiac index, L/min per m ²	3.1±0.7	3.3±0.7	3.2±0.8	0.64	0.62	0.87	0.91
Left ventricular mass index, g/m ²	47±11	52±8	46±8	0.14	0.26	0.85	0.14
Left ventricular global longitudinal strain, %	-19.9±3.8	-20.9±3.5	-23.1±3.5	0.01*	0.58	0.008*	0.15
Left ventricular global circumferential strain, %	-19.8±4.3	-21.1±4.5	-24.1±2.7	0.002*	0.55	0.001*	0.049*
Left ventricular global radial strain, %	31.0±9.4	32.5±8.3	34.0±8.8	0.51	0.84	0.48	0.85
Right ventricular ejection fraction, %	53±8	50±8	51±6	0.26	0.26	0.51	0.89
Visual myocardial edema on T2 STIR	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	...	...	...	...
Visual late gadolinium enhancement	8 (28%)	2 (11%)	0 (0%)	0.02*	0.16	0.01*	0.14
Ischemic pattern	4 (14%)	1 (5%)	...	...	0.34	...	...
Nonischemic pattern	2 (7%)	1 (5%)	...	...	0.82	...	...
Late gadolinium enhancement, %	1 (0–4)	1 (0–1)	0 (0–0)	0.001*	0.23	<0.001*	0.02*
T1 relaxation time, native, ms	1002±33	983±21	957±21	<0.001*	0.046*	<0.001*	0.01*
T2 relaxation time, ms	55±3	55±2	54±2	0.23	0.59	0.22	0.81
Extracellular volume fraction, %	25.6±2.6	23.9±1.9	22.8±1.2	<0.001*	0.02*	<0.001*	0.25

Values are reported as mean±SD for parametric variables, median (interquartile range) for nonparametric continuous variables, and n (percent) for categorical variables. For all parameters with $P<0.05$ on intergroup analysis, additional P values of pairwise comparison are given. AKI indicates acute kidney injury; AKI+, with acute kidney injury; AKI-, without acute kidney injury; ICU, intensive care unit; and T2 STIR, T2 short- τ inversion recovery.

*Statistical significance.

cardiac disease had signs of myocardial fibrosis and systolic cardiac dysfunction, and (2) that these abnormalities were more pronounced after transient severe AKI. Our findings suggest that survival of acute critical illness requiring intensive care can be associated with clinically unrecognized cardiac sequelae, and those cardiac abnormalities appear to be exacerbated by severe AKI.

Critical illness causes an acute state of stress that affects the body and heart in several ways, including dysregulated proinflammatory and immunosuppressive mechanisms as well as neurohormonal and electrolyte disturbances associated with fibrotic cardiac remodeling.³ Regardless of its cause, focal and diffuse myocardial fibrosis can induce arrhythmia and left ventricular dysfunction affecting long-term cardiovascular outcome.^{21,22} We found positive LGE (as a marker of focal fibrosis) in 21% of ICU survivors of critical illness. Accordingly, quantitative LGE values were also

elevated in the post-ICU group. In a previous study, Ferreira et al found LGE in a nonischemic pattern to be a catecholamine-related feature.⁴ Because upregulation of catecholamines is a common response to acute critical illness²³ and patients in shock are often treated with vasopressors and inotropes,²⁴ the nonischemic LGE patterns we observed may be fibrotic correlates after catecholamine-induced inflammation. Critical illness has further been shown to favor atherosclerotic processes including coronary heart disease,³ which would be consistent with the appearance of ischemic LGE lesions in ICU survivors of critical illness. Focal ischemic LGE lesions could have also been induced by embolic myocardial infarction or vasospasm. Myocardial infarction is also a known complication of AKI.¹⁰

Compared with healthy controls, we found elevated myocardial T1 and ECV values in combination with normal myocardial T2 values in ICU survivors of critical

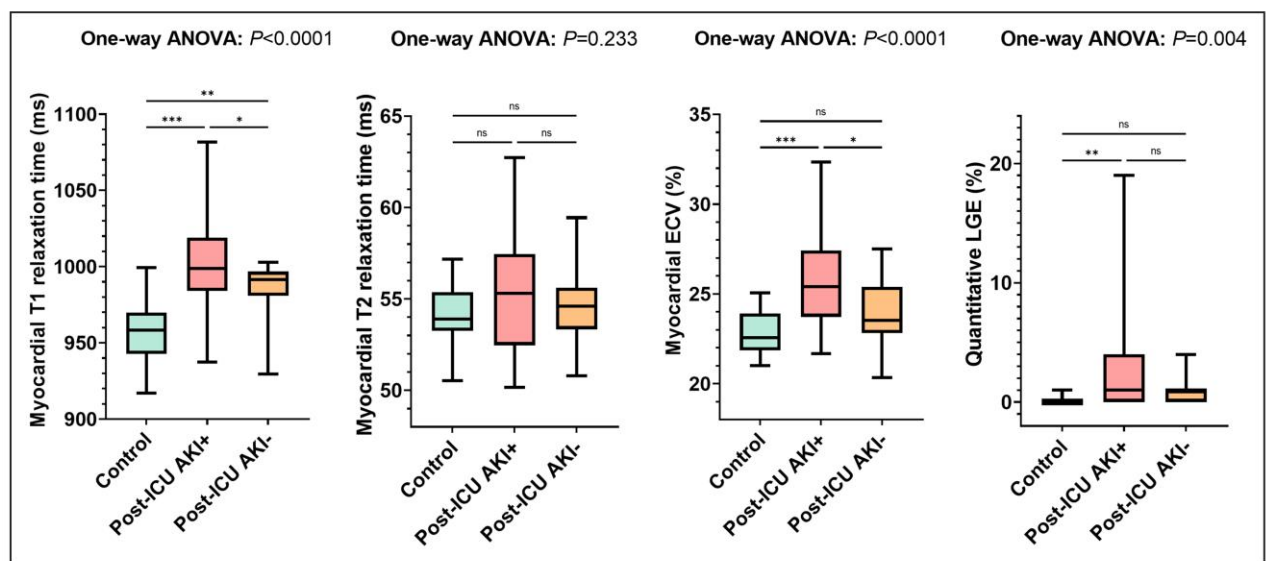


Figure 2. Box-and-whisker plots show cardiac magnetic resonance parameters for ICU survivors of critical illness with and without history of recovered acute kidney injury (AKI+ and AKI-) and healthy controls.

Significance levels are indicated as follows: * $P \leq 0.05$; ** $P \leq 0.01$; *** $P \leq 0.001$. ECV indicates extracellular volume fraction; ICU, intensive care unit; LGE, late gadolinium enhancement; and ns, nonsignificant.

illness, which may indicate the presence of diffuse myocardial fibrosis. Post-ICU participants who recovered from AKI had the highest levels of myocardial T1 and ECV values, suggesting an association between AKI and the development of diffuse myocardial fibrosis. Profibrotic potential has been found to be associated with both chronic and acute kidney disease, with prolonged activation of the renin-angiotensin-aldosterone system appearing to promote cardiac fibrosis.^{25,26}

Moreover, in a previous CMR study, Edwards et al²⁷ reported signs of diffuse myocardial fibrosis in patients with early chronic kidney disease (type 4 CRS). Findings of more pronounced myocardial fibrosis after recovered AKI are also consistent with the apparent concept that AKI is an indicator of more severe critical illness, as indicated by higher intensive care scoring for this group (eg, Simplified Acute Physiology Score II or Therapeutic Intervention Scoring System-10).

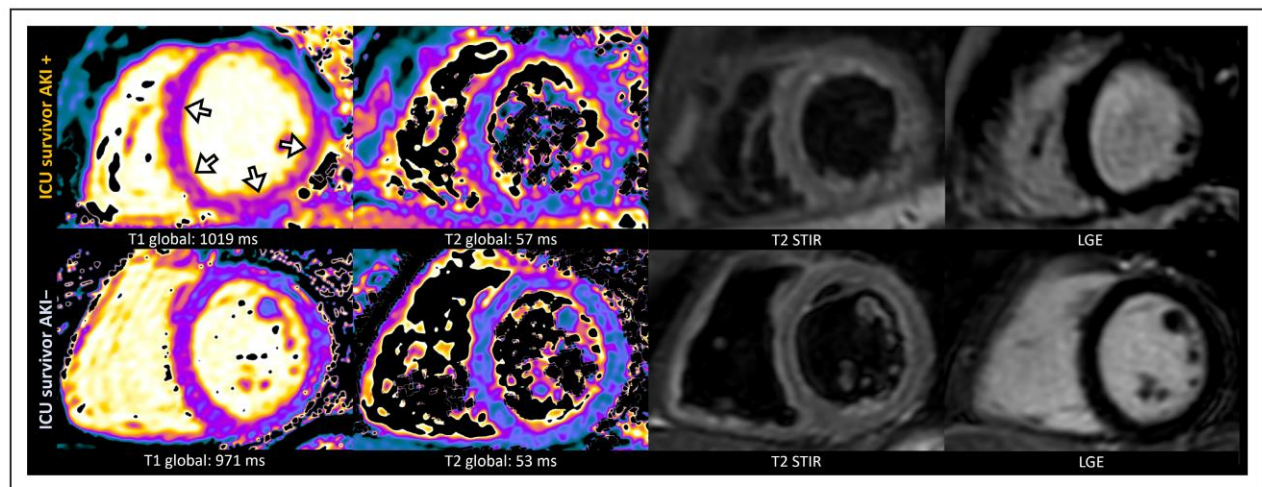


Figure 3. Representative images show native T1 and T2 maps for 2 ICU survivors of critical illness: a 25-year-old female participant with recovery of AKI displayed elevated global T1 and T2 relaxation time compared with a 33-year-old female participant without history of AKI (arrows show regions with elevated T1 relaxation times).

No focal findings were evident on LGE and T2 STIR images in both participants. AKI indicates acute kidney injury; AKI+, with acute kidney injury; AKI-, without acute kidney injury; ICU, intensive care unit; LGE, late gadolinium enhancement; and T2 STIR, T2-weighted short tau inversion recovery.

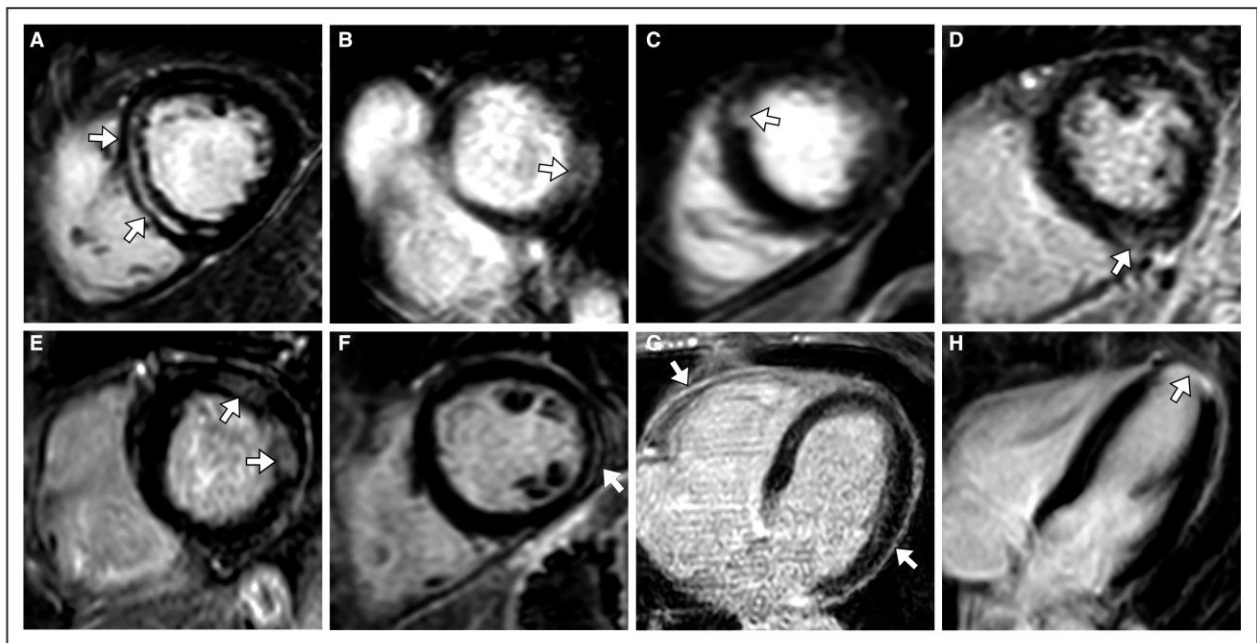


Figure 4. Representative examples of different enhancement patterns on late gadolinium enhancement images in intensive care unit survivors of critical illness without past medical history of cardiac disease.

A, Extensive midwall replacement fibrosis in the basal septum. **B**, Transmural diffuse enhancement in the basal inferolateral wall (arrow). **C**, Subsegmental ischemic scar in the anteroseptal myocardium (50%–75% transmural, arrow). **D**, Subepicardial fibrosis at the inferior right ventricular insertion point (arrow). **E**, Patchy midmyocardial and subendocardial enhancement of the basal lateral wall indicating postischemic or postinflammatory fibrosis (arrows). **F**, Linear subepicardial enhancement at the midventricular inferolateral wall, indicating possible postinflammatory fibrosis (arrow). **G**, Circular pericardial thickening and enhancement indicating chronic pericarditis/fibrotic pericardial thickening (arrows). **H**, Transmural myocardial infarction of the left ventricular apex (arrow). **A** through **F**, short-axis view. **G** through **H**, 4-chamber view.

In line with previous literature describing sepsis as a common cause of AKI,⁸ AKI frequently co-occurred with sepsis as underlying disease in our cohort. Sepsis has also been shown to contribute to cardiac disease: In a recent CMR study, Muehlberg et al²⁸ demonstrated myocardial edema and active inflammation in ICU patients during acute septic shock. None of the participants in our study showed signs of myocardial inflammation, because T2 relaxation times were within the normal reference range and no visual edema was present. The absence of active inflammation was not surprising, because only participants who recovered from critical illness were included. Our results support the hypothesis that the long-term tissue repair processes following AKI may foster the development of myocardial fibrosis.²⁹ However, because the time to CMR after ICU treatment was long in our study, ongoing chronic inflammatory processes shortly after critical illness may have been missed.³

Two previous echocardiography studies found left ventricular dysfunction to be common during critical illness.^{30,31} Our results further suggest a long-term impact of critical illness on cardiac function. About 17% of the ICU survivors of critical illness had a mean left ventricular ejection fraction of <50%, which, in combination

with clinical symptoms, could in principle be classified as heart failure with midrange ejection fraction.³² Focal left ventricular hypokinesia was present in 21% of ICU survivors of critical illness after AKI, but in only 5% without AKI. Furthermore, participants with AKI had more reduced GLS and global circumferential strain values, indicating impaired myocardial contractility. Edwards et al²⁷ and Hayer et al³³ observed similar impairment of GLS in patients with early and advanced chronic kidney disease, linking kidney dysfunction to systolic impairment. Our study shows that participants with AKI have more pronounced signs of cardiac dysfunction after critical illness, even when kidney function has apparently fully recovered. Because all ICU survivors of critical illness had an unremarkable history of cardiac disease, our results demonstrate that CMR may allow for detection of previously undiagnosed but prognostically relevant myocardial findings. This observation is of particular interest, because with the COVID-19 pandemic increased ICU admission rates were observed. Our study showed that ICU survivors of critical illness may have relevant cardiac abnormalities independent of severe COVID-19 that may represent a possible structural component of the post-intensive care syndrome.

Some limitations have to be mentioned because of the observational form of this study. The sample size was moderate, and statistical tests may be underpowered. However, recruiting survivors of critical illness who are still eligible for CMR examination is challenging. Some differences in clinical diagnoses and treatment remained that might be confounding factors on cardiac involvement in this study. Although patients with systemic diseases with potential cardiac involvement were excluded, cardiac abnormalities might also have been present as unrecognized/subclinical conditions before the ICU stay. Also, time between ICU treatment and CMR varied. Participants in the AKI group were more frequently diagnosed with sepsis, which could be a confounding factor, because sepsis has been shown to cause myocardial injury.^{6,7} More pronounced cardiac injury might have been present in patients with chronic-to-acute kidney disease. Lastly, our findings can only be generalized to patients with AKI requiring CKRT.

In conclusion, we showed that survivors of critical illness have unrecognized cardiac abnormalities suggestive of myocardial fibrosis and systolic dysfunction. These findings were observed in participants without known cardiac disease, indicating effects of critical illness and AKI on cardiovascular health. Transient AKI requiring CKRT was associated with more pronounced signs of myocardial fibrosis and systolic dysfunction. Because these cardiac findings may be associated with poor long-term outcomes, survivors of critical illness could benefit from close cardiovascular monitoring. Unrecognized fibrotic and functional myocardial abnormalities in ICU survivors of critical illness may also be associated with physical impairment in postintensive care syndrome. In the present era, it is important to highlight that such cardiac abnormalities may generally occur in ICU survivors, regardless of COVID-19 disease. Future studies should further investigate the prognostic value of such cardiac abnormalities detectable by CMR in patients after critical illness as well as in patients after AKI.

ARTICLE INFORMATION

Received January 12, 2023; accepted March 28, 2023.

Affiliations

Department of Diagnostic and Interventional Radiology (A.I., I.P., N.M., D.K., C.E., L.B., C.C.P., D.K., U.A., J.A.L.) Quantitative Imaging Lab Bonn (QILaB) (A.I., N.M., D.K., C.E., L.B., D.K., J.A.L.) Clinic for Internal Medicine II, Heart Center Bonn (S.Z.) and Department of Anesthesiology and Intensive Care Medicine (C.P., J.-C.S., S.K.), University Hospital Bonn, Bonn, Germany and Department of Anesthesiology, Intensive Care Medicine and Pain Therapy, University Medical Centre Rostock, Rostock, Germany (J.-C.S.).

Acknowledgments

The authors thank Dr Weinhold for her excellent statistical advice.

Sources of Funding

A.I. was funded by the BONFOR Research Commission of the Medical Faculty Bonn (BONFOR-Forschungskommission der Medizinischen Fakultät Bonn) and by the German Research Foundation (Deutsche Forschungsgemeinschaft, DFG) under Germany's Excellence Strategy EXC2151-390873048. The funders had no influence on study conceptualization and design, collection and analysis of the data, article preparation, as well as the decision to publish.

Disclosures

The authors declare relationships with the following companies: C.C.P., speakers bureau: Guerbet, Philips Healthcare and Bayer Vital; grant support: Guerbet, Medserena AG, U.A., speakers bureau: Siemens Healthcare, J.-C.S., grant support: Maquet Getinge, J.A.L., speakers bureau: Philips Healthcare; research consultant: Bayer AG. The authors declare that this research article was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

REFERENCES

- Adhikari NKJ, Fowler RA, Bhagwanjee S, Rubenfeld GD. Critical care and the global burden of critical illness in adults. *Lancet*. 2010;376:1339–1346. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60446-1
- Maslove DM, Tang B, Shankar-Hari M, Lawler PR, Angus DC, Baillie JK, Baron RM, Bauer M, Buchman TG, Calfee CS, et al. Redefining critical illness. *Nat Med*. 2022;28:1141–1148. doi: 10.1038/s41591-022-01843-x
- Owen A, Patel JM, Parekh D, Bangash MN. Mechanisms of post-critical illness cardiovascular disease. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:854421. doi: 10.3389/fcvm.2022.854421
- Ferreira VM, Marcelino M, Piechnik SK, Marini C, Karamitsos TD, Ntusi NAB, Francis JM, Robson MD, Arnold JR, Mihai R, et al. Pheochromocytoma is characterized by catecholamine-mediated myocarditis, focal and diffuse myocardial fibrosis, and myocardial dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67:2364–2374. doi: 10.1016/j.jacc.2016.03.543
- Gayat E, Cariou A, Deye N, Vieillard-Baron A, Jaber S, Damoiseil C, Lu Q, Monnet X, Rennuit I, Azoulay E, et al. Determinants of long-term outcome in ICU survivors: results from the FROG-ICU study. *Crit Care*. 2018;22:8. doi: 10.1186/s13054-017-1922-8
- Kosyakovskiy LB, Angriman F, Katz E, Adhikari NK, Godoy LC, Marshall JC, Ferreyro BL, Lee DS, Rosenson RS, Sattar N, et al. Association between sepsis survivorship and long-term cardiovascular outcomes in adults: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med*. 2021;47:931–942. doi: 10.1007/s00134-021-06479-y
- Yende S, Linde-Zwirble W, Mayr F, Weissfeld LA, Reis S, Angus DC. Risk of cardiovascular events in survivors of severe sepsis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;189:1065–1074. doi: 10.1164/rccm.201307-1321OC
- Pickkers P, Ostermann M, Joannidis M, Zarbock A, Hoste E, Bellomo R, Prowle J, Darmon M, Bonventre JV, Forni L, et al. The intensive care medicine agenda on acute kidney injury. *Intensive Care Med*. 2017;43:1198–1209. doi: 10.1007/s00134-017-4687-2
- Legrand M, Rossignol P. Cardiovascular consequences of acute kidney injury. *N Engl J Med*. 2020;382:2238–2247. doi: 10.1056/NEJMr1916393
- Odutayo A, Wong CX, Farkouh M, Altman DG, Hopewell S, Emdin CA, Hunn BH. AKI and long-term risk for cardiovascular events and mortality. *J Am Soc Nephrol*. 2017;28:377–387. doi: 10.1681/ASN.2016010105
- Ronco C, Haapio M, House AA, Anavekar N, Bellomo R. Cardiorenal syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:1527–1539. doi: 10.1016/j.jacc.2008.07.051
- Go AS, Hsu C-Y, Yang J, Tan TC, Zheng S, Ordonez JD, Liu KD. Acute kidney injury and risk of heart failure and atherosclerotic events. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2018;13:833–841. doi: 10.2215/CJN.12591117
- Horkan CM, Purtle SW, Mendu ML, Moromizato T, Gibbons FK, Christopher KB. The association of acute kidney injury in the critically ill and postdischarge outcomes: a cohort study*. *Crit Care Med*. 2015;43:354–364. doi: 10.1097/CCM.0000000000000706
- Sawhney S, Marks A, Fluck N, Levin A, Prescott G, Black C. Intermediate and long-term outcomes of survivors of acute kidney injury episodes: a large population-based cohort study. *Am J Kidney Dis*. 2017;69:18–28. doi: 10.1053/j.ajkd.2016.05.018

15. Mangion K, McDowell K, Mark PB, Rutherford E. Characterizing cardiac involvement in chronic kidney disease using CMR-a systematic review. *Curr Cardiovasc Imaging Rep.* 2018;11:2. doi: [10.1007/s12410-018-9441-9](https://doi.org/10.1007/s12410-018-9441-9)
16. Edwards NC, Moody WE, Chue CD, Ferro CJ, Townend JN, Steeds RP. Defining the natural history of uremic cardiomyopathy in chronic kidney disease: the role of cardiovascular magnetic resonance. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2014;7:703–714. doi: [10.1016/j.jcmg.2013.09.025](https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2013.09.025)
17. Summary of recommendation statements. *Kidney Int Suppl.* 2012;2:8–12. doi: [10.1038/kisup.2012.7](https://doi.org/10.1038/kisup.2012.7)
18. Isaak A, Praktiknjo M, Jansen C, Faron A, Sprinkart AM, Pieper CC, Chang J, Fimmers R, Meyer C, Dabir D, et al. Myocardial fibrosis and inflammation in liver cirrhosis: MRI study of the liver-heart axis. *Radiology.* 2020;297:51–61. doi: [10.1148/radiol.2020201057](https://doi.org/10.1148/radiol.2020201057)
19. Schulz-Menger J, Bluemke DA, Bremerich J, Flamm SD, Fogel MA, Friedrich MG, Kim RJ, von Knobelsdorff-Brenkenhoff F, Kramer CM, Pennell DJ, et al. Standardized image interpretation and post-processing in cardiovascular magnetic resonance–2020 update: Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR): Board of Trustees Task Force on Standardized Post-Processing. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2020;22:19. doi: [10.1186/s12968-020-00610-6](https://doi.org/10.1186/s12968-020-00610-6)
20. Luetkens JA, Homsí R, Sprinkart AM, Doerner J, Dabir D, Kuetting DL, Block W, Andrie R, Stehning C, Fimmers R, et al. Incremental value of quantitative CMR including parametric mapping for the diagnosis of acute myocarditis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2016;17:154–161. doi: [10.1093/ehjci/jev246](https://doi.org/10.1093/ehjci/jev246)
21. González A, Schelbert EB, Diez J, Butler J. Myocardial interstitial fibrosis in heart failure: biological and translational perspectives. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71:1696–1706. doi: [10.1016/j.jacc.2018.02.021](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.02.021)
22. Wong TC, Piehler K, Meier CG, Testa SM, Klock AM, Aneizi AA, Shakesprere J, Kellman P, Shroff SG, Schwartzman DS, et al. Association between extracellular matrix expansion quantified by cardiovascular magnetic resonance and short-term mortality. *Circulation.* 2012;126:1206–1216. doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.111.089409](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.089409)
23. Bruning R, Dykes H, Jones TW, Wayne NB, Sikora NA. Beta-adrenergic blockade in critical illness. *Front Pharmacol.* 2021;12:735841. doi: [10.3389/fphar.2021.735841](https://doi.org/10.3389/fphar.2021.735841)
24. Kastrup M, Braun J, Kaffarnik M, von Dossow-Hanfstringl V, Ahlborn R, Wernecke K-D, Spies C. Catecholamine dosing and survival in adult intensive care unit patients. *World J Surg.* 2013;37:766–773. doi: [10.1007/s00268-013-1926-8](https://doi.org/10.1007/s00268-013-1926-8)
25. Dudoignon E, Dépret F, Legrand M. Is the renin-angiotensin-aldosterone system good for the kidney in acute settings? *Nephron.* 2019;143:179–183. doi: [10.1159/000499940](https://doi.org/10.1159/000499940)
26. Gayat E, Hollinger A, Cariou A, Deye N, Vieillard-Baron A, Jaber S, Chousterman BG, Lu Q, Laterre PF, Monnet X, et al. Impact of angiotensin-converting enzyme inhibitors or receptor blockers on post-ICU discharge outcome in patients with acute kidney injury. *Intensive Care Med.* 2018;44:598–605. doi: [10.1007/s00134-018-5160-6](https://doi.org/10.1007/s00134-018-5160-6)
27. Edwards NC, Moody WE, Yuan M, Hayer MK, Ferro CJ, Townend JN, Steeds RP. Diffuse interstitial fibrosis and myocardial dysfunction in early chronic kidney disease. *Am J Cardiol.* 2015;115:1311–1317. doi: [10.1016/j.amjcard.2015.02.015](https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2015.02.015)
28. Muehlberg F, Blaszczyk E, Will K, Wilczek S, Brederlau J, Schulz-Menger J. Characterization of critically ill patients with septic shock and sepsis-associated cardiomyopathy using cardiovascular MRI. *ESC Heart Fail.* 2022;9:2147–2156. doi: [10.1002/ehf2.13938](https://doi.org/10.1002/ehf2.13938)
29. Suthahar N, Meijers WC, Silljé HHW, de Boer RA. From inflammation to fibrosis-molecular and cellular mechanisms of myocardial tissue remodelling and perspectives on differential treatment opportunities. *Curr Heart Fail Rep.* 2017;14:235–250. doi: [10.1007/s11897-017-0343-y](https://doi.org/10.1007/s11897-017-0343-y)
30. Marcelino PA, Marum SM, Fernandes APM, Germano N, Lopes MG. Routine transthoracic echocardiography in a general intensive care unit: an 18 month survey in 704 patients. *Eur J Intern Med.* 2009;20:e37–e42. doi: [10.1016/j.ejim.2008.09.015](https://doi.org/10.1016/j.ejim.2008.09.015)
31. Cavefors O, Holmqvist J, Bech-Hanssen O, Einarsson F, Norberg E, Lundin S, Omerovic E, Ricksten S-E, Redfors B, Oras J. Regional left ventricular systolic dysfunction associated with critical illness: incidence and effect on outcome. *ESC Heart Fail.* 2021;8:5415–5423. doi: [10.1002/ehf2.13633](https://doi.org/10.1002/ehf2.13633)
32. Altaie S, Khalife W. The prognosis of mid-range ejection fraction heart failure: a systematic review and meta-analysis. *ESC Heart Fail.* 2018;5:1008–1016. doi: [10.1002/ehf2.12353](https://doi.org/10.1002/ehf2.12353)
33. Hayer MK, Price AM, Liu B, Baig S, Ferro CJ, Townend JN, Steeds RP, Edwards NC. Diffuse myocardial interstitial fibrosis and dysfunction in early chronic kidney disease. *Am J Cardiol.* 2018;121:656–660. doi: [10.1016/j.amjcard.2017.11.041](https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2017.11.041)

3. Danksagung

Ich bedanke mich herzlich bei meinem Doktorvater PD Dr. med. Julian A. Luetkens und meinem Betreuer PD Dr. med. Alexander Isaak für die Aufnahme in dieses spannende Projekt und für die Unterstützung während der gesamten Phase meiner Doktorarbeit. Insbesondere gebührt Herrn PD Dr. med. Alexander Isaak mein aufrichtiger Dank für seine herausragende Betreuung, Beratung und Anleitung während der klinischen Studie sowie bei der Erstellung meiner Dissertation.

Ebenso möchte ich mich bei allen Mitgliedern des Radiologie-Teams bedanken, die an den Studienwochenenden an diesem Projekt mitgewirkt haben. Ihre Beteiligung war von großem Wert.

Ein tief empfundener Dank gilt auch den Patientinnen und Patienten, die trotz ihrer gesundheitlichen Einschränkungen und Belastungen bereit waren, sich für die Studie zur Verfügung zu stellen.