

Aus dem Bereich Innere Medizin V
Klinische Medizin der Medizinischen Fakultät der Universität des
Saarlandes, Homburg/Saar

**Einfluss der Volumenbilanz auf das Überleben bei Patienten an
veno-venöser extrakorporaler Membranoxygenierung**

Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES
2021

vorgelegt von: Simon Christoffer Petzoldt
geb. am: 11.02.1994 in Fürth

Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis	IV
Abbildungsverzeichnis	VI
1 Zusammenfassung	1
1.1 Impact of fluid balance on mortality in adult patients treated with veno-venous extracorporeal membrane oxygenation.....	1
1.2 Einfluss der Volumenbilanz auf das Überleben bei Patienten an veno-venöser extrakorporaler Membranoxygenierung	1
2 Einleitung.....	3
2.1 Allgemeines	3
2.2 Epidemiologie.....	4
2.3 Indikation	5
2.4 Grundlagen der vv-ECMO Therapie	6
2.4.1 Funktion und Aufbau	7
2.4.2 Anlage einer veno-venösen ECMO	8
2.5 Kreislauf unter veno-venöser ECMO	9
2.6 Derzeitige Studienlage.....	9
2.6.1 Volumenbilanz als unabhängiger Risikofaktor für Mortalität.....	9
2.6.2 Volumenbilanz an ECMO	10
2.7 Ziel dieser Arbeit	11
3 Methodik.....	13
3.1 Auswahl des Kollektivs	13
3.2 Erfasste Parameter	14
3.2.1 Anmerkungen zum SOFA-Score.....	15
3.2.2 Anmerkungen zur Flüssigkeitszufuhr.....	15
3.2.3 Anmerkungen zur Flüssigkeitsausfuhr	15
3.3 Errechnete Parameter.....	16
3.4 Zeitpunkte der Erhebung	16
4 Ergebnisse.....	19
4.1 Beschreibung des Kollektivs	19

4.2 Vergleich zwischen Überlebenden und Nicht-Überlebenden	23
4.3 Vergleich zwischen Patienten mit negativer und positiver Gesamtbilanz	26
4.3.1 Analyse in Quartilengruppen nach finalem Fluid Overload	32
4.3.2 Stark positiver, ausgeglichener und stark negativer Fluid Overload	36
4.3.3 Ein möglicher Cut-Off Wert der Variable Fluid Overload zu Studienende	41
4.4 Maximaler Fluid Overload als Marker für Mortalität	44
4.5 Frühester Zeitpunkt zur Unterscheidung zwischen Überlebenden und Nicht-Überlebenden anhand der Volumenbilanz	48
4.6 Flüssigkeitseinfuhr als alleiniger Parameter	57
4.7 Auswertung in Gruppen nach Behandlungsziel	60
4.8 Gegenüberstellung Überlebender und Nicht-Überlebender in Subgruppen nach Therapieziel	64
4.9 Auswertung in Gruppen nach Dialysepflichtigkeit	69
4.10 Gesonderte Auswertung aller ARDS-Patienten	74
5 Diskussion	81
5.1 Auswahl des Kollektivs	81
5.2 Fluid Overload und Volumenbilanz als isolierter Risikofaktor für Tod	82
5.3. Prädiktiver Wert der Volumenbilanz	87
5.4. Eine niedrige Volumenbilanz als mögliches Therapieziel	88
5.5 Dialysepflichtigkeit und ECMO	88
5.6 ARDS und ECMO	89
5.7 Stärken und Limitationen der Studie	90
5.8 Zusammenfassung	90
6 Literaturverzeichnis	93
7 Publikationen	97
8 Lebenslauf	99

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Indikation zur ECLS-Therapie	5
Tabelle 2:	Murray-Score	6
Tabelle 3:	APPS-Score	6
Tabelle 4:	Gesamtkollektiv: Baseline	19
Tabelle 5:	Verteilung nach Diagnosekategorie.....	20
Tabelle 6:	Gesamtkollektiv: Outcomes.....	21
Tabelle 7:	Überlebende und Nicht-Überlebende: Baseline	24
Tabelle 8:	Überlebende und Nicht-Überlebende: Outcomes	25
Tabelle 9:	Positive und negative Gesamtbilanz: Baseline	27
Tabelle 10:	Positive und negative Gesamtbilanz: Outcomes.....	28
Tabelle 11:	Quartilengruppen nach Fluid Overload zu Studienende: Baseline.....	32
Tabelle 12:	Quartilengruppen nach Fluid Overload zu Studienende: Outcomes	33
Tabelle 13:	Gruppen nach Fluid Overload zu Studienende: Baseline	37
Tabelle 14:	Gruppen nach Fluid Overload zu Studienende: Outcome	38
Tabelle 15:	Ergebnisse der Regressionsgleichung für Alter und positive Gesamtbilanz	44
Tabelle 16:	Gruppen nach Maximalem Fluid Overload: Baseline	45
Tabelle 17:	Gruppen nach Maximalem Fluid Overload: Outcomes.....	47
Tabelle 18:	Höhe der kumulativen Volumenbilanz im Verlauf der ersten 5 Tage	49
Tabelle 19:	Grenzwerte für die kumulative Volumenbilanz an Tag 1.....	50
Tabelle 20:	Grenzwerte für die kumulative Volumenbilanz an Tag 2.....	51
Tabelle 21:	Grenzwerte für die kumulative Volumenbilanz an Tag 3.....	51
Tabelle 22:	Kumulative Volumenbilanz über und unter 0ml an Tag 3: Baseline	52
Tabelle 23:	Kumulative Volumenbilanz über und unter 0ml an Tag 3: Outcomes	54
Tabelle 24:	Volumenein- und -ausfuhr nach Überlebenden und Nicht-Überlebenden	58
Tabelle 25:	Volumenaufnahme bis Tag 10 nach Überlebenden und Nicht-Überlebenden	60
Tabelle 26:	Gruppen nach Behandlungsziel: Baseline	61
Tabelle 27:	Gruppen nach Behandlungsziel: Outcomes	62
Tabelle 28:	Patienten mit dem Ziel Organtransplantation: Baseline	65
Tabelle 29:	Patienten mit dem Ziel Organtransplantation: Outcomes.....	66
Tabelle 30:	Patienten mit dem Ziel Organerholung: Baseline.....	67
Tabelle 31:	Patienten mit dem Ziel Organerholung: Outcomes	68
Tabelle 32:	Gruppen nach Dialysepflichtigkeit: Baseline	70
Tabelle 33:	Gruppen nach Dialysepflichtigkeit: Outcomes.....	71
Tabelle 34:	Positive und negative Volumenbilanz bei ARDS-Patienten (n=35): Baseline	75
Tabelle 35:	Positive und negative Volumenbilanz bei ARDS-Patienten (n=35): Outcomes	76

Tabelle 36:	Überlebende und Nicht-Überlebenden bei ARDS-Patienten: Baseline	78
Tabelle 37:	Überlebende und Nicht-Überlebenden bei ARDS-Patienten: Outcomes.....	79
Tabelle 38:	Vergleich mit der Arbeit von Schmidt et al.	83
Tabelle 39:	Vergleich mit der Arbeit von Kim et al.....	84
Tabelle 40:	Vergleich mit der Arbeit von Selewski et al.	86
Tabelle 41:	Vergleich mit der Arbeit von Rosenberg et al.....	86

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Schematische Darstellung des Blutflusses an veno-venöser ECMO	7
Abbildung 2:	Ein- und Ausschluss als Flussdiagramm.....	14
Abbildung 3:	Diagnosekategorie nach Überlebenden und Nicht-Überlebenden	20
Abbildung 4:	Gesamtbilanz über die Zeit (Volumenverlauf) aller Patienten	22
Abbildung 5:	Kaplan-Meier Überlebenskurve aller Patienten	22
Abbildung 6:	Mortalität im Aufenthalt, nach 28 und nach 60 Tagen aller Patienten	23
Abbildung 7:	Kumulative Volumenbilanz nach Überleben über die Tage 0-59.....	26
Abbildung 8:	Volumenverlauf in Gruppen nach positiver und negativer Gesamtbilanz.....	29
Abbildung 9:	Kaplan-Meier Überlebenskurve in Gruppen nach Gesamtbilanz.....	30
Abbildung 10:	Cox-Regression mit den Variablen Alter und positive Gesamtbilanz.....	31
Abbildung 11:	Mortalität in Gruppen nach positiver- und negativer Gesamtbilanz.....	31
Abbildung 12:	Volumenverlauf nach Quartilengruppen des Fluid-Overload	34
Abbildung 13:	Kaplan-Meier Überlebenskurve nach Quartilengruppen des Fluid Overload	35
Abbildung 14:	Mortalität nach Quartilengruppen des Fluid Overload.....	36
Abbildung 15:	Verteilung der Gruppen stark positiver, ausgeglichener und stark negativer Fluid Overload zu Studienende.....	37
Abbildung 16:	Volumenverlauf über die Zeit der Gruppen stark positiver, ausgeglichener und stark negativer Fluid Overload zu Studienende.....	39
Abbildung 17:	Kaplan-Meier Überlebenskurve der Gruppen stark positiver, ausgeglichener und stark negativer Fluid Overload zu Studienende.....	40
Abbildung 18:	Mortalität der Gruppen stark positiver, ausgeglichener und stark negativer Fluid Overload zu Studienende.....	40
Abbildung 19:	ROC-Kurve zum Vorhersagewert des kumulativen Fluid Overload zu 60-Tages-Mortalität	41
Abbildung 20:	Wahrscheinlichkeit für Mortalität gegen Fluid Overload und Alter.....	43
Abbildung 21:	ROC-Kurve zu Maximalen Fluid Overload und 60-Tages-Mortalität	45
Abbildung 22:	Höhe und Zeitpunkt des Maximalen Fluid Overload in Gruppen nach Überlebenden und Nicht-Überlebenden	48
Abbildung 23:	Darstellung der kumulativen Volumenbilanz der ersten fünf Tage in Gruppen nach Überlebenden und Nicht-Überlebenden.....	49
Abbildung 24:	ROC-Kurve zur kumulativen Volumenbilanz an Tag 3 (N=75) und Mortalität an Tag 60	53
Abbildung 25:	Volumenverlauf in Gruppen nach Gesamtbilanz zu Tag 3.....	55
Abbildung 26:	Kaplan-Meier Überlebenskurve in Gruppen nach Gesamtbilanz zu Tag 3....	56

Abbildung 27:	Cox-Regression in Gruppen nach Gesamtbilanz an Tag 3 und der Kovariable Alter.....	56
Abbildung 28:	Mortalität in Gruppen nach Gesamtbilanz an Tag 3.....	57
Abbildung 29:	Volumenein- und -ausfuhr [ml] über die Zeit in Gruppen nach Überlebenden und Nicht-Überlebenden.....	58
Abbildung 30:	Volumenausfuhr [ml] über die Zeit in Gruppen nach Überlebenden und Nicht-Überlebenden.....	59
Abbildung 31:	Verlauf der kumulativen Volumenbilanz in Gruppen nach Therapieziel.....	63
Abbildung 32:	Kaplan-Meier Überlebenskurve in Gruppen nach Therapieziel.....	63
Abbildung 33:	Mortalität in Gruppen nach Therapieziel.....	64
Abbildung 34:	Kumulatives Volumen über die Zeit in Gruppen nach Überleben in der Subgruppe aller Patienten mit dem Ziel der Organtransplantation.....	69
Abbildung 35:	Volumenverlauf in Gruppen nach Dialysepflichtigkeit.....	72
Abbildung 36:	Kaplan-Meier Überlebenskurve in Gruppen nach Dialysepflichtigkeit.....	72
Abbildung 37:	Mortalität in Gruppen nach Dialysepflichtigkeit.....	73
Abbildung 38:	Überblick über alle Diagnosekategorien.....	74
Abbildung 39:	Kaplan-Meier Überlebenskurve von Patienten mit ARDS in Gruppen nach positiver und negativer Volumenbilanz.....	77
Abbildung 40:	Grafische Darstellung einer Cox-Regression von Patienten mit ARDS in Gruppen nach Volumenbilanz mit Kovariable Alter.....	77
Abbildung 41:	Volumenverlauf der Patienten mit ARDS in Gruppen nach Überleben bis Tag 60.....	80

1 Zusammenfassung

1.1 Impact of fluid balance on mortality in adult patients treated with veno-venous extracorporeal membrane oxygenation

Background: Veno-venous extracorporeal membrane oxygenation (VV-ECMO) is an established rescue therapy in patients with respiratory failure. Since mortality in patients treated with VV-ECMO is still unacceptably high, there is an urgent need to identify modifiable factors that influence prognosis. This study aimed to investigate the impact of fluid balance on clinical outcomes of VV-ECMO patients.

Methods: Retrospective analysis of 83 adult patients receiving VV-ECMO treatment for respiratory failure at a German university hospital between 2012 and 2016. Fluid balance was evaluated for the first six, twelve, and 24 hours after cannulation and for each day of the ECMO run (up to a maximum of 60 days).

Results: ECMO survivors (n=48) had a lower cumulative fluid balance ($839 \pm 15341\text{ml}$ vs. $17545 \pm 22040\text{ml}$, $p < 0.001$), a lower maximum fluid overload (FO, calculated as fluid balance [l]*100 per body weight [kg]; $15.4 \pm 19.8\%$ vs. $34.0 \pm 39.0\%$, $p = 0.013$) and a lower overall FO ($4.2 \pm 25.0\%$ vs. $28.3 \pm 41.4\%$, $p = 0.001$). Patients with a negative cumulative fluid balance during ECMO (n=32) had a lower mortality at day 28 (9% vs. 29%, $p = 0.031$) and at day 60 (16% vs. 59%, $p < 0.001$). In addition, negative fluid balance was associated with a higher rate of weaning from invasive mechanical ventilation (IMV, 75% vs. 39%, $p = 0.001$) and a shorter IMV duration (IMV-free days at day 60 26.6 ± 19.4 vs. 15.8 ± 22.1 days, $p = 0.022$) as well as ECMO duration (ECMO-free days at day 60 34.5 ± 20.5 vs. 20.2 ± 23.8 days, $p = 0.005$).

Conclusions: In this retrospective study in VV-ECMO patients, a negative fluid balance is associated with better survival and faster weaning from ECMO and IMV.

1.2 Einfluss der Volumenbilanz auf das Überleben bei Patienten an veno-venöser extrakorporaler Membranoxygenierung

Hintergrund: Veno-venöse extrakorporale Membranoxygenierung (vv-ECMO) ist eine etablierte Rescue-Therapie für Patienten mit respiratorischem Versagen. Weil die Mortalität bei Patienten unter vv-ECMO-Therapie weiterhin inakzeptabel hoch ist, ist die Identifikation von beeinflussbaren, prognoserelevanten Faktoren dringend geboten. Ziel dieser Arbeit ist es, den Einfluss von Volumenbilanz auf das Überleben von Patienten unter veno-venöser ECMO-Therapie zu untersuchen.

Methoden: Retrospektive Analyse von 83 erwachsenen Patienten, die im Zeitraum von 2012 bis

2016 aufgrund respiratorischem Versagens eine vv-ECMO Therapie an einem deutschen Universitätsklinikum erhielten. Die Volumenbilanz wurde 6, 12 und 24 Stunden nach Kanülierung und anschließend täglich erhoben (bis zu einem Maximum von 60 Tagen).

Ergebnisse: Überlebende an Tag 60 (n=48) zeigten eine niedrigere kumulative Volumenbilanz (839 ± 15341 ml vs. 17545 ± 22040 ml, $p < 0,001$), einen niedrigeren maximalen Fluid Overload (FO, berechnet als Volumenbilanz [l]*100 pro Körpergewicht [kg]; $15,4 \pm 19,8\%$ vs. $34,0 \pm 39,0\%$, $p=0,013$) und niedrigeren FO zu Studienende ($4,2 \pm 25,0\%$ vs. $28,3 \pm 41,4\%$, $p=0,001$). Patienten mit einer negativen Gesamtbilanz während der ECMO-Therapie (n=32) wiesen eine niedrigere Sterblichkeit an Tag 28 (9% vs. 29%, $p=0,031$) und an Tag 60 (16% vs. 59%, $p < 0,001$) auf. Außerdem war eine negative Volumenbilanz mit einer höheren Entwöhnungsrate von invasiver mechanischer Ventilation (IMV, 75% vs. 39%, $p=0,001$) und kürzerer IMV-Dauer (IMV-freie Tage an Tag 60 $26,6 \pm 19,4$ vs. $15,8 \pm 22,1$ Tage, $p=0,022$) sowie ECMO-Dauer (ECMO-freie Tage an Tag 60 $34,5 \pm 20,5$ vs. $20,2 \pm 23,8$ Tage, $p=0,005$) assoziiert.

Schlussfolgerung: In dieser retrospektiven Studie an vv-ECMO Patienten war eine negative Volumenbilanz mit besserem Überleben und schnellerer Entwöhnung von ECMO und IMV assoziiert.

2 Einleitung

2.1 Allgemeines

Bei der Extrakorporalen Membranoxygenierung (ECMO) handelt es sich um eine intensivmedizinische Maßnahme, welche die natürliche Oxygenierungs- und CO₂-Eliminationsfunktion der Lunge zeitweise unterstützen oder sogar vollständig ersetzen kann. Sie gewährleistet suffiziente Oxygenierung bei Patienten, die mechanisch nicht mehr ausreichend beatmet werden können. ECMO erlaubt eine Überbrückung der akuten Erkrankung und verschafft dem behandelnden Team Zeit für Diagnostik und Therapie oder bis zur (Herz-)Lungentransplantation (bridge to transplant)[23]. Unter ECMO-Therapie können die Beatmungsdrücke gesenkt werden, sodass die beatmungsassoziierten Lungenschäden während der Therapie reduziert werden[23]. Es gibt verschiedene Arten der ECMO-Therapie, denen ein gemeinsames Prinzip unterliegt: Über eine ziehende Kanüle wird dem Patienten Blut entnommen, normalerweise mittels einer Pumpe über einen Oxygenator geleitet und schließlich über eine oder mehrere rückführende Kanülen wieder in den Kreislauf des Patienten eingespeist. Hierbei sind je nach Lage der ziehenden und rückführenden Kanülen unterschiedliche Konfigurationen denkbar.

Die ECMO-Therapie entstand aus der Herz-Lungenmaschine, die 1885 von Max von Frey entwickelt und erfolgreich an isolierten, tierischen Organen getestet wurde[10]. Parallel dazu entwickelte der Amerikaner John Gibbon seine eigene Herz-Lungenmaschine[12], die er 1953 erstmals bei einer Herzoperation an einem Menschen einsetzte[11]. Die Oxygenierung erfolgte damals über Filmoxygenatoren, denen ein gemeinsames Prinzip unterlag: Das Blut wurde über eine große Oberfläche geleitet und dabei direkt einer Sauerstoffatmosphäre ausgesetzt[22]. 1950 entwickelte Clark einen "Bubble Oxygenator", bei dem Sauerstoffbläschen direkt durch das venöse Blut geleitet wurden. Im Gegensatz zu seinen Vorgängern gelang es ihm, die Sauerstoffbläschen in einem Methylpolysiloxan-beschichteten Sammelbecken wieder in ausreichendem Umfang zu entfernen. W. J. Kolff entdeckte, dass Sauerstoff auch durch Dialysemembranen diffundieren kann und testete den ersten Membranoxygenator[8], wobei die Innovation in der Trennung von Sauerstoff und Blut durch eine semipermeable Membran lag. Dieses Prinzip wird auch von modernen Oxygenatoren angewandt.

Einige vielversprechende Fallstudien zum Einsatz von ECMO wurden veröffentlicht, jedoch zeigte die erste kontrolliert-randomisierte Studie von Zapol et al. 1979 keinen Vorteil von ECMO-Therapie auf das Überleben[44] der damit behandelten Patienten. Auch der Einsatz von kleineren Systemen zur extrakorporalen CO₂-Elimination (ECCO-2-R) wurde in einer prospektiv-randomisierten Studie von Morris et al. im Jahr 1994 untersucht, wobei ebenfalls kein signifikanter Unterschied im Überleben zwischen ECCO-2-R Gruppe und Vergleichsgruppe gefunden wurde[17]. Morris et al.

kamen zu dem Schluss: "We do not recommend extracorporeal support as a therapy for ARDS. Extracorporeal support for ARDS should be restricted to controlled clinical trials.". Davies et al. veröffentlichten 2010 eine Studie zu Patienten an ECMO während der H1N1-Pandemie 2009[2]. Hierbei berichteten sie über eine deutlich niedrigere Mortalität von Patienten an ECMO als ihre Vorgängerstudien (23%). Diese Studie war jedoch nicht für den Vergleich zwischen ECMO und konventioneller Beatmung designed worden. Erst die kontrolliert-randomisierte Doppelblindstudie "CESAR" von 2009 zeigte ein statistisch signifikant höheres Überleben ohne Behinderung nach 6 Monaten für Patienten mit ARDS, die zum Prüfen der Indikation für ECMO in ein Spezialzentrum überwiesen wurden, gegenüber konventionell beatmeten Patienten[23].

2018 wurden die Ergebnisse der EOLIA-Studie veröffentlicht[5]. Hierbei wurden 249 Patienten mit schwerem ARDS zufällig in zwei Gruppen aufgeteilt, wobei die eine Gruppe ECMO-Therapie erhielt und die andere Gruppe konventionell behandelt wurde. Bei anhaltender, therapierefraktärer Hypoxämie war ein Wechsel in die ECMO-Gruppe möglich, dieser wurde auch in 35 Fällen durchgeführt. Die Studie wurde nach der Zwischenauswertung vorzeitig abgebrochen, da der Nachweis eines statistisch signifikanten Unterschiedes im Hinblick auf den primären Endpunkt mit der geplanten Fallzahl nicht umsetzbar schien. Der Unterschied der 60-Tages Mortalität zwischen den Gruppen (35% ECMO-Gruppe vs 46% Kontrollgruppe) war auf einem Niveau von 5% nicht signifikant.

Die Deutsche Gesellschaft für Anästhesie und Intensivmedizin (DGAI) misst den Studien von 1979 und 1994, die mit "veralteter Technologie und ohne protektive Beatmungsverfahren durchgeführt wurden", heute keinen Stellenwert mehr zu[7]. Sie empfiehlt in ihrer ARDS-S3-Leitlinie eine ECMO-Therapie als Rescue-Maßnahme bei Patienten mit schwerem ARDS und therapierefraktärer Hypoxämie, wobei letztgenannte als $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ -Quotient $< 80\text{mmHg}$ trotz lungenprotektiver Beatmung und Ausschluss behebbarer Ursachen definiert ist. Von dieser Empfehlung sind allerdings Patienten, die unter chronisch respiratorischem Versagen leiden und ECMO als Überbrückungstherapie bis zur Lungentransplantation erhalten, ausgeschlossen[7].

2.2 Epidemiologie

In den letzten Jahren hat sich ECMO an immer mehr Intensivstationen etabliert. Mit der Veröffentlichung der ersten kontrolliert-randomisierten Doppelblindstudie (CESAR)[23], die einen signifikanten Überlebensvorteil der ECMO-Therapie gegenüber konventionellen Beatmungsstrategien zeigte, stieg die Inzidenz von ECMO-Behandlungen signifikant an[16]. Im Jahr 2014 lag die Inzidenz für ECMO-Therapie bei 3,5/100.000[13].

2.3 Indikation

Eine ECMO-Therapie sollte nach den Leitlinien des ELSO[20] grundsätzlich dann in Betracht gezogen werden, wenn die erwartete Mortalität bei einem hypoxischen respiratorischen Versagen 50% überschreitet. Ab einer erwarteten Mortalität von 80% ist die Therapie an ECMO indiziert. Um die zu erwartende Mortalität abzuschätzen, wird der Oxygenierungsindex (OI, vgl. Formel 1, Seite 5) herangezogen oder der Murray-[18] (vgl. Tabelle 2, Seite 6) oder APPS-Score[39] (vgl. Tabelle 3, Seite 6) gebildet.

Formel 1: Oxygenierungsindex

$$OI = \frac{p_aO_2}{F_iO_2}$$

OI: Oxygenierungsindex, paO₂: arterieller Sauerstoffpartialdruck; FiO₂: Sauerstofffraktion des inspiratorischen Gasgemischs

Tabelle 1: Indikation zur ECLS-Therapie

	Mortalität >50%	Mortalität >80%
OI bei FiO ₂ ≥90%	<150	<100
Murray-Score	2-3	3-4
APPS		≥8

OI: Oxygenierungsindex; APPS: age, plateau, pO₂/FiO₂-Score;

Eine weitere Indikation sieht die Extracorporeal Life Support Organisation (ELSO) bei CO₂-Retention trotz invasiver Beatmung mit Plateaudrücken über 30cmH₂O, dem Vorliegen eines Schwere pulmonalen air-leak Syndroms, Intubationspflichtigkeit bei Patienten, die zur Lungentransplantation gelistet sind, oder akutem kardialen oder pulmonalen Stillstand[20].

Tabelle 2: Murray-Score

Kriterium		Punkte
Verschattung im Röntgen-Thorax	Keine	0
	1 Quadrant	1
	2 Quadranten	2
	3 Quadranten	3
	4 Quadranten	4
PEEP [cmH2O]	≤5	0
	6-8	1
	9-11	2
	12-14	3
	≥15	4
Oxygenierungsindex	≥300	0
	225-299	1
	175-224	2
	100-174	3
	≤99	4
Compliance [ml/cmH2O]	≥80	0
	60-79	1
	40-59	2
	20-39	3
	≤19	4

Alle Punkte werden addiert und durch die Anzahl der erhobenen Kriterien geteilt.
0 Punkte: Kein Lungentrauma
1-2,5 Punkte: moderates Lungentrauma
>2,5 Punkte: schweres Lungentrauma

PEEP: Positive End Expiratory Pressure

Tabelle 3: APPS-Score

Kriterium		Punkte
Alter [a]	≤46	1
	47-66	2
	≥67	3
Plateaudruck [cmH2O]	≤26	1
	27-30	2
	≥31	3
OI	≥159	1
	158-105	2
	≤104	3

Alle Werte werden nach 24h erhoben und die Punkte addiert.
Eine Punktsomme >7 stellt einen medizinischen Notfall dar

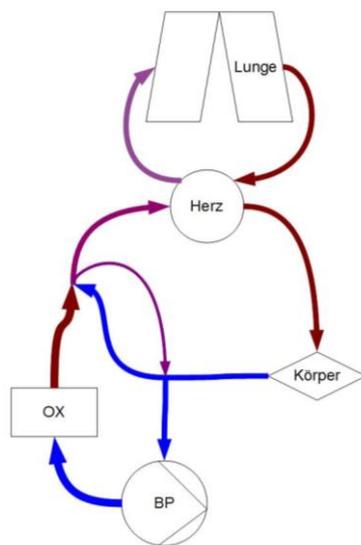
OI: Oxygenierungsindex; APPS: age, plateau, pO₂/FiO₂-Score;

2.4 Grundlagen der vv-ECMO Therapie

Die veno-venöse ECMO kommt besonders bei hypoxisch-respiratorischem Lungenversagen zum

Einsatz. Der extrakorporale Kreislauf ist dem Herz in Reihe geschaltet. Vorteil gegenüber der veno-arteriellen ECMO ist ein durchgehend orthograde Blutfluss im Körper, einige hämodynamische Veränderungen können so vermieden werden. Unter anderem gewährleistet vv-ECMO einen Blutfluss im Körper mit physiologischer Pulsweite und hat keinen relevanten Effekt auf die Nachlast des Herzens[30].

Abbildung 1: Schematische Darstellung des Blutflusses an veno-venöser ECMO



OX: Oxygenator; BP: Blutpumpe; blau: sauerstoffarmes Blut; rot: sauerstoffreiches Blut; lila: Mischblut

2.4.1 Funktion und Aufbau

Ein ECMO-System besteht aus drei Komponenten, die in besonderer Weise Einfluss auf die Oxygenierung und den Kreislauf des Patienten haben: Den Kanülen, dem Oxygenator und der Pumpe.

Die Kanülen können veno-venös, arterio-venös, veno-arteriell oder veno-pulmonalarteriell liegen, wobei die erste Lagebezeichnung jeweils die Lage der ziehenden und die zweite Lagebezeichnung die Lage der rückführenden Kanüle beschreibt. In dieser Arbeit soll nur auf veno-venöse ECMO eingegangen werden.

Im Oxygenator fließen Blut und Gas durch eine Membran getrennt im Gegenstromprinzip aneinander vorbei. Durch Diffusion kommt es im Oxygenator zum Gasaustausch. Dieser kann durch die

Fläche und Dicke der Membran und den Konzentrationsgradienten beeinflusst werden. Außerdem hängt er vom Material der Membran und dessen Porösität ab. Generell unterscheidet man "echte" von mikroporösen Membranen[8]. Während "echte" Membranen eine vollständige Trennung von Blut und Gas gewährleisten, lassen mikroporöse Membranen direkten Kontakt zu. Sie sind günstiger herzustellen, verlieren nach einigen Stunden jedoch an Oxygenierungsleistung, weil die Mikroporen durch Plasmaproteine verstopfen[8]. Zudem kommt es hier zu Plasmaverlusten durch Filtration.

Moderne Oxygenatoren bestehen typischerweise aus vielen, weniger als 0,5mm weiten Hohlfasern. Diese sind mit Polymethylpenten überzogen, um Diffusion von Flüssigkeit zu unterbinden[38].

Ein klinisch relevanter Parameter ist hierbei die Stärke des Gasstroms oder des Spülflusses (sweep-flow). Wegen unterschiedlicher Diffusionsindizes von Sauerstoff und Kohlenstoffdioxid lässt sich schon bei einem sweep-flow von 1l/min eine nahezu vollständige Aufsättigung des Blutes über die Membran erzielen, während für eine suffiziente Decarboxylierung höhere Gasflüsse erforderlich sind. Generell lässt sich sagen, dass der sweep-flow die relevante Stellgröße für die Decarboxylierungsleistung des Systems ist[31].

Über die Blutpumpe lässt sich der Blutfluss regulieren, der pro Minute über die Membran des Oxygenators läuft. Dieser Parameter ist entscheidend für die Oxygenierungsleistung des Systems[31].

Der Blutfluss kann jedoch nicht beliebig gesteigert werden. Bei unzureichendem venösem Flüssigkeitsangebot kommt es zum Ansaugen der Kanüle an der Gefäßwand. Wenn der Ansaugdruck nicht rechtzeitig reduziert wird, kommt es zu einem Abbruch des Blutflusses infolge des ausbleibenden Flusses über die ziehende Kanüle. Bei stark negativen venösen Sogdrücken, die aus hohen Blutflüssen, niedrigen Kanüldurchmessern oder niedriger Pumpenvorlast resultieren, kommt es darüber hinaus zu vermehrter Hämolyse. Ein wichtiger Aspekt bei der Flüssigkeitsbilanzierung von ECMO-Patienten ist also das intravasale Volumenangebot. Der maximale extracorporale Blutfluss hängt von Anzahl und Lumenweite der Gefäßzugänge ab und sollte zwischen 60 und 100 ml/kgKG/min liegen[3].

Die verschiedenen Komponenten sind mit Polyethylenschläuchen verbunden. Deren Kunststoffwände können hierbei Auslöser von Koagulation und komplement-getriggelter Inflammation sein. Diese Reaktion lässt sich jedoch durch eine Heparinbeschichtung der Schlauchinnenwand reduzieren[9].

2.4.2 Anlage einer veno-venösen ECMO

Die Anlage der vv-ECMO-Kanülen erfolgt heute üblicherweise perkutan in Seldinger-Technik. Normalerweise liegt die Spitze der ziehenden Kanüle in der Vena cava superior (VCS) oder inferior

(VCI) oder in einem anderem großlumigen venösen Gefäß, z.B. der Vena femoralis. Die rückführende Kanüle endet nah am rechten Vorhof. Drainage und Rückführung kann auch mit einer einzelnen, doppellumigen Kanüle durchgeführt werden. Typische Konfigurationen sind femoro-femorale, femoro-jugulär oder bicaval[24]. Rezirkulation, d.h. die Redrainage von oxygeniertem, zurückgeführtem Blut, sollte so gering wie möglich ausfallen. Rezirkulation ist ein möglicher Grund für unzureichende arterielle Sauerstoffsättigung und kann mit Anlage einer weiteren, ziehenden Kanüle oder Readjustierung der bestehenden Kanülen minimiert werden.

2.5 Kreislauf unter veno-venöser ECMO

Eine veno-venöse ECMO ist, anders als veno-arterielle ECMO, dem Herz in Reihe geschaltet und hat deshalb keinen relevanten Effekt auf Vor- oder Nachlast des Herzens[30], das Herz wird also weder entlastet noch zusätzlich gestresst. Dennoch kommt es gerade in der Zeit unmittelbar nach ECMO-Anlage häufig zu Kreislaufentgleisungen. Die Gründe hierfür sind noch nicht abschließend geklärt, es scheint aber durch die Verdünnung des Blutes bei ECMO-Anlage zu einer dilutiven Hypokalziämie und einem relativen Mangel an Katecholaminen zu kommen[30].

Besonders einflussreich auf den Kreislauf unter vv-ECMO ist die veränderte Sauerstoffsättigung des Blutes. Da oxygeniertes Blut in das venöse System eingespeist wird, kommt es über den Euler-Liljestrand-Mechanismus zu einer pulmonalen Vasodilatation, was eine Senkung des pulmonalarteriellen Drucks zur Folge hat und damit die Nachlast des rechten Ventrikels senkt. In einigen Fällen kann eine verbesserte Pumpfunktion des linken Ventrikels beobachtet werden, die auf eine höhere Sauerstoffsättigung in den Koronarien zurückgeführt wird[30].

2.6 Derzeitige Studienlage

2.6.1 Volumenbilanz als unabhängiger Risikofaktor für Mortalität

Die Volumenbilanz ist ein wichtiger Parameter in der Therapie intensivpflichtiger Patienten. Septische Patienten benötigen große Mengen an Volumen, um einen Kreislauf aufrecht erhalten zu können. Zu dem Volumen, das zur Deckung dieses erhöhten Volumenbedarfs verabreicht wird, kommt die unbeabsichtigte und undokumentierte Gabe von Flüssigkeit hinzu, der sogenannte „fluid creep“. Hierunter fällt Flüssigkeit als „Transporter für orale, enterale oder parenterale Medikation“ und zum Offenhalten venöser Zugänge, deren kumuliertes Volumen über ein Viertel der Gesamtvolumenzufuhr ausmachen kann[25].

Eine initiale Volumengabe wird in der internationalen Leitlinie von 2016 „Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016“[27] auch empfohlen. Dennoch korreliert eine langfristig positive Flüssigkeitsbilanz mit einer erhöhten Mortalität bei Sepsis[1]. Diesen Zusammenhang konnte die Arbeitsgruppe um Angela Acheampong im Jahr

2015 an einem Kollektiv von 173 Patienten mit Sepsis nachweisen. Über einen Zeitraum von sieben Tagen wurde die Flüssigkeitsbilanz erhoben, wobei die Perspiratio insensibilis nicht berücksichtigt wurde und Patienten mit einem ICU-Aufenthalt kürzer als 48h ausgeschlossen waren. Hierbei zeigte sich, dass in der Gruppe der Non-Survivors (n=59, 34%) die Flüssigkeitszufuhr und damit auch die Flüssigkeitsbilanz signifikant höher war (29 ± 22 vs. 13 ± 19 ml/kg). In der Flüssigkeitsausfuhr zeigte sich kein Unterschied.

Dieser negative Einfluss von Volumenüberladung wurde 2009 von Rosenberg et. al auch für Patienten mit ARDS nachgewiesen[28]. Hierbei wurden 884 Patientendatensätze der „National Heart Lung Blood Institute's ARDS Network ventilator-tidal volume trial“-Studie ausgewertet. Es zeigte sich eine signifikant niedrigere Mortalität in der Gruppe der Patienten, die an Tag 4 negativ bilanziert waren. Eine positive Volumenbilanz wurde als unabhängiger Risikofaktor für Mortalität identifiziert.

In einer Metaanalyse von 2017 untersuchten Jonathan Silversides et al. das Outcome von Patienten, die an SIRS, Sepsis oder ARDS erkrankt waren und ein konservatives Flüssigkeitsregime erhielten gegenüber Patienten mit denselben Erkrankungen, aber unter liberalem Flüssigkeitsregime[34]. Dabei schlossen sie 49 Studien aus den Plattformen „MEDLINE“, „EMBASE“ und „Cochrane Central Register“ aus den Jahren 1980-2016 ein. Eine Metaanalyse der elf eingeschlossenen kontrolliert-randomisierten Studien (n=2051) ergab, dass Patienten mit restriktivem Flüssigkeitsmanagement signifikant weniger Tage invasiv beatmet werden mussten und signifikant kürzere Aufenthalte auf ICU verzeichneten als Patienten unter liberalem Flüssigkeitsmanagement. Ein signifikanter Unterschied für die Mortalität ergab sich jedoch nicht.

Insgesamt korrelieren nur wenige Faktoren, die vor ECMO-Anlage erhoben werden können, tatsächlich mit dem Outcome an ECMO[41]. Die Volumenbilanz könnte jedoch während der Therapie wichtige Hinweise für die Prognose eines Patienten liefern.

2.6.2 Volumenbilanz an ECMO

Schmidt et al. zeigten 2014, dass die Flüssigkeitsbilanz ein unabhängiger Prädiktor für Mortalität bei ECMO-Patienten ist[32]. Dabei untersuchte seine Arbeitsgruppe ein gemischtes Kollektiv aus Patienten mit therapierefraktären Herzversagen (n=115) und Patienten mit therapierefraktärem Lungenversagen(n=57), wobei nur 55 Patienten mit vv-ECMO therapiert wurden. In der Gruppe der Überlebenden war die Flüssigkeitsbilanz an Tagen 3-5 niedriger als in der Gruppe der Nicht-Überlebenden. Eine positive Volumenbilanz an Tag 3 war unabhängig von den Variablen „APACHE-Score bei Anlage“, „CRRT an Tag 1-3“ und „stattgehabtem Blutungsereignis“ mit einer signifikant erhöhten 90-Tages Mortalität assoziiert.

Auch zum Einfluss der Volumenbilanz bei Patienten unter va-ECMO Therapie liegen Daten vor:

2016 zeigte Dawid L. Staudacher an einem Kollektiv mit 195 Patienten, dass eine niedrigere Volumenbilanz mit niedrigerer Mortalität korreliert und ein Unterschied in der Flüssigkeitsbilanz zwischen Überlebenden und Nicht-Überlebenden bereits nach 3 Stunden messbar ist, wobei 94.7% der Patienten an Tag 1 nach ECMO-Anlage eine positive Volumenbilanz aufwiesen[36].

2017 zeigte Selewski et al. den Zusammenhang zwischen Maximalem Fluid Overload (Peak %FO, Formel 2, Seite 11) und Mortalität an pädiatrischen Patienten in einer multizentrischen Studie, die auch Patienten an veno-arterieller ECMO einschloss[6]. Hierzu untersuchte die Arbeitsgruppe die Krankenakten von 756 pädiatrischen Patienten, die an sechs unterschiedlichen Zentren eine mindestens 24-stündige ECMO-Therapie erhalten hatten. In der Gruppe der Überlebenden lag der Peak %FO mit 27,2% deutlich und statistisch signifikant niedriger als in der Gruppe der Nicht-Überlebenden mit 44,4%[6].

Formel 2: Fluid Overload

$$\%FO = \frac{\text{Flüssigkeitsbilanz [l]}}{\text{Körpergewicht [kg] zu Therapiebeginn}} * 100$$

%FO: Fluid Overload

2.7 Ziel dieser Arbeit

Die angeführten Studien an Patienten mit Sepsis, ARDS und SIRS legen nahe, dass eine (hoch-) positive Volumenbilanz negative Auswirkungen auf das Überleben eines Kollektivs hat. Auch für Patienten an va-ECMO ist dieser Zusammenhang gezeigt. Vv-ECMO Patienten unterliegen während der Therapie anderen Strömungsverhältnissen im Kreislauf und leiden an anderen Grunderkrankungen als va-ECMO Patienten. Ziel dieser Arbeit war es, einen Zusammenhang zwischen Volumenbilanz und Sterblichkeit für ein Kollektiv erwachsener Patienten an vv-ECMO nachzuweisen beziehungsweise auszuschließen. Zusätzlich sollte dieser mögliche Zusammenhang auch für Beatmungsdauer, ECMO-Therapiedauer und CRRT-Dauer untersucht werden.

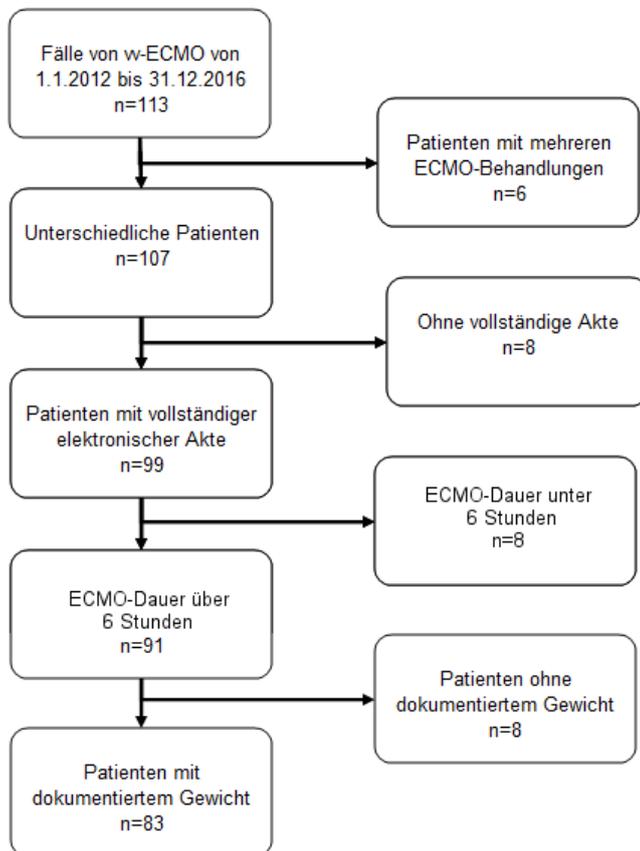
3 Methodik

3.1 Auswahl des Kollektivs

Untersucht wurden 83 Patienten an vv-ECMO, die im Zeitraum 01.01.2012 bis 31.12.2016 eine veno-venöse ECMO-Therapie am ECLS-Center Homburg/Saar erhielten. Patienten mit arterio-venöser ECMO wurden nicht in die Arbeit aufgenommen. Grund hierfür sind die unterschiedlichen Strömungsverhältnisse im Kreislauf und eher kardial bedingte Indikationen zur veno-arteriellen ECMO-Therapie. Ebenso wurden Patienten mit Niedrigflussverfahren zur CO₂-Elimination nicht berücksichtigt.

Bei Patienten, die während einem Krankenhausaufenthalt mehrfach eine Therapie an ECMO erhielten, wurde nur der Zeitraum zwischen erster Kanülierung und erstem Weaning berücksichtigt, um eine Übergewichtung dieser Patienten auszuschließen (n=6). Bei Patienten, die zwischen zwei Therapien an ECMO aus dem Krankenhaus entlassen werden konnten, wurden beide Aufenthalte separat in die Arbeit aufgenommen. Patienten, deren elektronische Akte keine lückenlose Analyse der Volumenbilanz erlaubte, wurden nicht in die Arbeit aufgenommen (n=8). Ebenso wurden Patienten, deren ECMO-Therapie vor dem ersten Zeitpunkt der Volumenbilanzerhebung (6h nach Anlage) endete, nicht in die Studie eingeschlossen (n=8). Patienten, bei denen das Körpergewicht nicht dokumentiert war, wurden nicht aufgenommen (n=8). Grund hierfür ist der starke Einfluss der gewichtsabhängigen Perspiratio insensibilis (Formel 3, Seite 16) auf die tägliche Volumenausfuhr (24ml/kgKG/d).

Abbildung 2: Ein- und Ausschluss als Flussdiagramm



3.2 Erfasste Parameter

Folgende Parameter wurden erhoben: Alter in Jahren, Geschlecht, Gewicht in Kilogramm, Größe in Zentimetern, Diagnose nach Kategorie, Dialysepflichtigkeit an Tag 0, Invasive Beatmung an Tag 0, Vasopressorgabe an Tag 0, Wechsel von einem anderen Kanülierungsmodus zu vv-ECMO, Wechsel von vv-ECMO zu einem anderem Kanülierungsmodus, SOFA-Score bei Anlage¹, Flüssigkeitszufuhr, Flüssigkeitsausfuhr, ECMO-freie Tage an Tag 28, ECMO-freie Tage an Tag 60

¹ nur bei intern kanülierten Patienten

IMV-freie Tage an Tag 28², IMV-freie Tage an Tag 60, CRRT-freie Tage an Tag 28, CRRT-freie Tage an Tag 60, Tage mit Vasopressorgabe, Dauer der ECMO-Therapie, ICU-Mortalität, Mortalität im 5-Jahres Follow-up, Lactatwerte 0, 2 und 24h nach Anlage, Behandlungsziel: bridge to transplant oder bridge to recovery.

Die Volumenbilanz wurde als Differenz zwischen Flüssigkeitszu- und -ausfuhr errechnet.

3.2.1 Anmerkungen zum SOFA-Score

Der Sequential Organ Failure Assessment (SOFA)-Score wurde nach Vincent et al. [40] erhoben. Weil viele Patienten dieses Kollektivs sediert und intubiert waren, war der GCS als neurologische Komponente des SOFA-Scores nicht zu ermitteln, sodass die mSOFA-Modifikation angewandt wurde[19]. Diese evaluiert keinen neurologischen Status und bezieht die Anzahl der Vasopressorgaben anstelle der Laufrate vasoaktiver Substanzen ein. Da auch der qSOFA-Score eine neurologische Beurteilung erfordert, schied dieser als Alternative aus[35].

3.2.2 Anmerkungen zur Flüssigkeitszufuhr

In die Flüssigkeitszufuhr gingen Trinkmenge, Sondennahrung, Einmal- und Dauerinfusionen und Perfusoren ein. Erythrozytenkonzentrate, deren Volumen mit 270-330ml angegeben ist, wurden als Volumengabe von 300ml berechnet. Blutprodukte wurden jedoch nur berücksichtigt, wenn sie nicht im Rahmen einer Massentransfusion (d.h. >10 Konserven/24h) verabreicht wurden. Ansonsten wurde davon ausgegangen, dass sie zum Ausgleich eines ebenso großen Blutverlustes gegeben wurden. Diese Anpassung wurde vorgenommen, um eine übermäßige Gewichtung der positiven Volumenbilanz dieser mit schlechter Prognose assoziierten Patientengruppe zu vermeiden. Das über Perfusoren verabreichte Volumen wurde als Produkt von Laufrate und Laufzeit stundengenau berechnet. Flüssigkeitsnahrung wurde ohne Korrekturformel in die Bilanz einbezogen.

3.2.3 Anmerkungen zur Flüssigkeitsausfuhr

In die Flüssigkeitsausfuhr gingen renale Verluste, gastrointestinale Verluste (Stuhl und Reflux), perspiratio insensibilis, Drainagen und Punktate ein. Bei Patienten, die unter ECMO-Therapie Blasenspülungen erhielten, wurde das zugefügte Volumen am Tag der Spülung von der Urinmenge subtrahiert, was bei Spülungen am Tagesende in Einzelfällen zu einer rechnerisch negativen Urinmenge führt, die sich erst am Folgetag ausgleicht. Dies führte in keinem Fall zu Fehlern in der

² Nur Tage, an denen ein Patient lebt, können als ECMO-,IMV- oder CRRT-freie Tage gezählt werden. Tage, an denen ein Patient nicht mehr lebt, zählen nicht als IMV oder CRRT-frei.

Gesamtbilanz. Flüssigkeitsverluste über den Stuhl wurden nur berücksichtigt, wenn ein dokumentiertes Stuhlvolumen vorlag (in der Regel also bei Diarrhoe oder anderweitig abnormem Stuhlvolumen).

3.3 Errechnete Parameter

Aus den erhobenen Daten wurden folgende Parameter errechnet: Die **perspiratio insensibilis** wurde für Patienten ohne invasive Beatmung nach folgender Formel berechnet[26].

Formel 3: Perspiratio insensibilis

$$Perspiratio = \text{Körpergewicht in kg} * 24 \frac{ml}{d}$$

Für Patienten, die invasiv beatmet wurden, wurde die Formel

Formel 4: Perspiratio insensibilis am intubierten Patienten

$$Perspiratio = \text{Körpergewicht in kg} * 12 \frac{ml}{d}$$

verwendet.

Für jeden Patienten wurde der **Body Mass Index** aus Gewicht und Körpergröße nach folgender Formel erhoben:

Formel 5: Body Mass Index

$$BMI = \frac{(\text{Körpergröße [m]})^2}{\text{Gewicht [kg]}}$$

Zur Beurteilung des Volumenstatus wurde zu unterschiedlichen Zeitpunkten der Parameter **prozentualer Fluid Overload (%FO)** aus Körpergewicht und Flüssigkeitsbilanz errechnet (vgl. Formel 2, Seite 11).

3.4 Zeitpunkte der Erhebung

Die Erhebung erfolgte 6, 12 und 24h nach ECMO-Anlage bei Patienten, die intern, d.h. am ECLS-Center Homburg/Saar kanüliert wurden. Bei extern kanülierten Patienten begann die Erhebung stundengenau zum Zeitpunkt der Übernahme und bei intern kanülierten Patienten zum dokumentierten Zeitpunkt der ECMO-Anlage. Anschließend erfolgte die tagesgenaue Erhebung, wobei ein

Tag als der Zeitraum zwischen 7:00 und 6:59 des Folgetags definiert ist. Zudem wurde ein Tag 0 erhoben, der den Zeitraum zwischen ECMO-Anlage und 6:59h beschreibt. Endpunkte waren Tod, Verlegung, Transplantation oder ECMO-Weaning. An Tagen, an denen ein Endpunkt erreicht wurde, wurde nur die Bilanz von 7:00h bis Endpunkt stundengenau erhoben. Die stundengenaue Uhrzeit der ECMO-Anlage und stundengenaue Uhrzeit bei Erreichen eines Endpunkts (Versterben des Patienten, Ende der vv-ECMO Therapie oder Erreichen von Therapietag 60) begrenzen den Zeitraum, in dem die Volumenbilanz erhoben wurde.

Kommentiert [FS1]: Hier sollte noch definiert werden, was als Endpunkt zählte (das müssten Dekanülierung, Tod oder Erreichen von d60 sein oder?)

4 Ergebnisse

4.1 Beschreibung des Kollektivs

48 der 83 eingeschlossenen Patienten waren männlich (58%). Das mittlere Alter zum Zeitpunkt der Kanülierung betrug $48,1 \pm 16,8$ Jahre. 33 Patienten (40%) erhielten die ECMO-Therapie mit dem Ziel der anschließenden Organtransplantation („bridge to transplant“). Das Ziel bei allen anderen Patienten (n=50, 60%) war die Erholung der eigenen Lungenfunktion („bridge to recovery“). 28 Patienten (34%) wurden in externen Krankenhäusern kanüliert und anschließend in das ECMO-Zentrum Homburg/Saar verlegt. Das mittlere Körpergewicht der Patienten zu Beginn der Therapie betrug $73,2 \pm 25,7$ kg, die mittlere Körpergröße $170,0 \pm 11,8$ cm. Der mittlere BMI betrug $25,2 \pm 7,3$. Zum Zeitpunkt der Anlage lag der SOFA-Score im Mittel bei $7,2 \pm 3,3$ und der Laborparameter CRP bei $140,1 \pm 107,7$ mg/dl. Am Tag der Kanülierung waren insgesamt 65 Patienten (78%) IMV- und 60 Patienten (72%) vasopressorpflichtig.

Tabelle 4: Gesamtkollektiv: Baseline

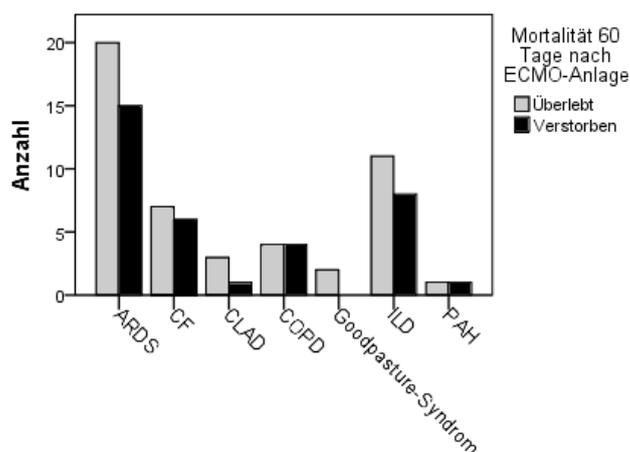
Parameter	Einheit	Gesamtkollektiv
Anzahl	N	83
Alter	[a]	$48,1 \pm 16,8$
Männlich	-	48 (58%)
Gewicht	[kg]	$73,16 \pm 25,67$
BMI	[m ² /kg]	$25,2 \pm 7,3$
Größe	[cm]	$170,0 \pm 11,8$
Extern kanüliert	-	28 (34%)
Behandlungsziel Transplantation	-	33 (40%)
SOFA-Score	-	$7,2 \pm 3,3$
CRP vor ECMO-Anlage	[mg/dl]	$140,5 \pm 107,71$
Vasopressoren an Tag 0	-	60 (72%)
IMV an Tag 0	-	65 (78%)

Die Werte sind gezeigt als Mittelwert \pm Standardabweichung oder als Anzahl (in Prozent). BMI: Body Mass Index, SOFA-Score: Sepsis-related Organ Failure Assessment Score, CRP: C-reaktives Protein, ECMO: Extracorporale Membranoxygenierung, IMV: Invasive Mechanische Ventilation

Die Patienten wurden in neun Diagnosekategorien eingeteilt, um eine statistische Auswertung zu ermöglichen. Insgesamt 35 Patienten fielen in die Kategorie *ARDS*. 13 Patienten wurden der Kategorie *Cystische Fibrose (CF)* zugeordnet, 4 Patienten der Kategorie *chronic lung allograft dysfunction (CLAD)*, 8 der Kategorie *chronic obstructive pulmonary disease (COPD)*, 2 der Kategorie *Goodpasture-Syndrom*, 19 der Kategorie *interstitial lung disease (ILD)* und 2 der Kategorie *pulmonalarterielle Hypertonie (PAH)*. Die Verteilung zwischen Überlebenden und Nicht-Überlebenden

ergab ein Chi-Quadrat von 0,914 und war damit nicht signifikant unterschiedlich. Eine grafische Darstellung der Verteilung findet sich in Abbildung 3.

Abbildung 3: Diagnosekategorie nach Überlebenden und Nicht-Überlebenden



ARDS: Acute Respiratory Distress Syndrome; CF: Cystic Fibrosis; CLAD: Chronic Lung Allograft Dysfunction; COPD: Chronic Obstructive Pulmonary Disease; ILD: Interstitial Lung Disease; PAH: Pulmonalarterielle Hypertonie

Tabelle 5: Verteilung nach Diagnosekategorie

Diagnosekategorie	Überlebt	Verstorben	Gesamt
ARDS	20	15	35
CF	7	6	13
CLAD	3	1	4
COPD	4	4	8
Goodpasture-Syndrom	2	0	2
ILD	11	8	19
PAH	1	1	2
Gesamt	48 (58%)	35 (42%)	83

ARDS: Acute Respiratory Distress Syndrome; CF: Cystic Fibrosis; CLAD: Chronic Lung Allograft Dysfunction; COPD: Chronic Obstructive Pulmonary Disease; ILD: Interstitial Lung Disease; PAH: Pulmonal Arterielle Hypertonie

Die mittlere Dauer der ECMO-Therapie lag bei $21,0 \pm 17,1$ Tagen. Der Mittelwert der ECMO-freien Tage an Tag 28 und Tag 60 lag bei $8,3 \pm 9,9$ beziehungsweise $25,7 \pm 23,5$. Der Mittelwert der IMV-freien Tage an Tag 28 und Tag 60 lag bei $6,5 \pm 9,2$ beziehungsweise $19,9 \pm 21,7$. 51 Patienten wiesen zu Studienende eine positive Volumenbilanz auf, was einem Anteil am Gesamtkollektiv von 61% entspricht. Die Gesamtbilanz am Ende der Therapie fiel im Mittel 7884 ± 20129 ml positiv aus. 35 Patienten verstarben bis Tag 60.

Tabelle 6: Gesamtkollektiv: Outcomes

Parameter	Einheit	Ergebnis
Tage an ECMO	[d]	$21,0 \pm 17,1$
ECMO-freie Tage d28	[d]	$8,3 \pm 9,9$
ECMO-freie Tage d60	[d]	$25,7 \pm 23,5$
IMV-Weaning	-	44 (53%)
IMV-freie Tage d28	[d]	$6,5 \pm 9,2$
IMV-freie Tage d60	[d]	$19,9 \pm 21,7$
Dialysepflichtig	-	44 (53%)
CRRT-freie Tage d28	[d]	$18,8 \pm 12,3$
CRRT-freie Tage d60	[d]	$37,8 \pm 24,7$
Tage mit Vasopressorgabe	[d]	$6,4 \pm 7,1$
Anzahl Transfusionen	N	$21,9 \pm 27,0$
Lactat bei Anlage	[mg/dl]	$2,1 \pm 2,2$
Lactat nach 2h	[mg/dl]	$2,9 \pm 3,1$
Lactat nach 24h	[mg/dl]	$1,9 \pm 3,0$
Positive Gesamtbilanz	-	51 (61%)
Bilanz 0-6h	[ml]	1321 ± 1605 (n=55)
Bilanz 6-12h	[ml]	816 ± 1762 (n=54)
Bilanz 12-24h	[ml]	960 ± 1506 (n=50)
Bilanz 0-24h nach Anlage	[ml]	2601 ± 2789 (n=50)
Mediane Volumenbilanz	[ml]	353 ± 2170
Bilanz pro Tag	[ml]	1107 ± 4824
Gesamtbilanz zu Studienende	[ml]	7884 ± 20129
Maximaler Fluid Overload	[%]	$23,1 \pm 30,7$
Fluid Overload zu Studienende	[%]	$14,4 \pm 34,9$
Tod im Aufenthalt	-	37 (45%)
Mortalität 28 Tage nach ECMO-Anlage	-	18 (22%)
Mortalität 60 Tage nach ECMO-Anlage	-	35 (42%)

Die Werte sind gezeigt als Mittelwert \pm Standardabweichung oder als Anzahl (in Prozent). P-Werte wurden mittel Chi-Quadrat-Test für dichotome beziehungsweise mittels t-Test für normalverteilte und Man-Whitney-U Test für nicht-normalverteilte Variablen ermittelt. P-Werte unter 0,05 wurden als signifikant angesehen. ECMO: Extracorporale Membranoxygenierung; IMV: Invasive Mechanische Ventilation; CRRT: continuous renal replacement therapy

Abbildung 4: Gesamtbilanz über die Zeit (Volumenverlauf) aller Patienten

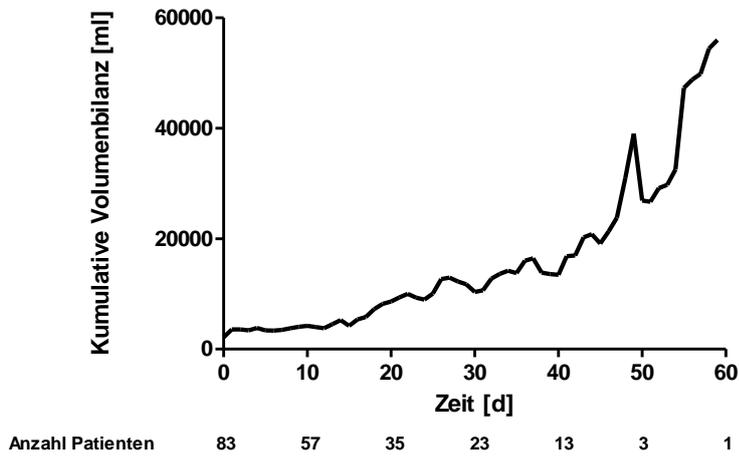


Abbildung 5: Kaplan-Meier Überlebenskurve aller Patienten

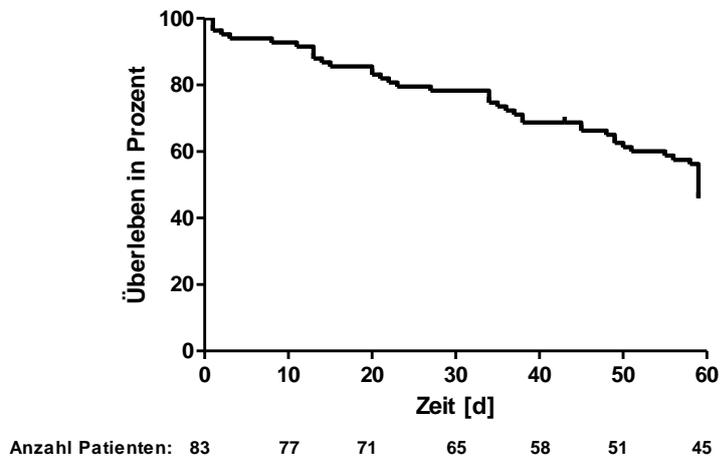
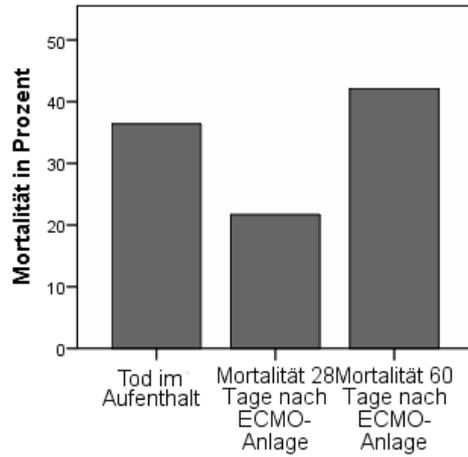


Abbildung 6: Mortalität im Aufenthalt, nach 28 und nach 60 Tagen aller Patienten



4.2 Vergleich zwischen Überlebenden und Nicht-Überlebenden

48 Patienten überlebten bis Tag 60 ab ECMO-Anlage oder länger. Diese waren mit einem durchschnittlichen Alter von $41,7 \pm 16,2$ Jahren statistisch signifikant jünger als die Patienten in der Gruppe der Nicht-Überlebenden ($56,9 \pm 13,9$ a; $p < 0,001$). Andere möglicherweise prädiktive Variablen wie SOFA-Score bei Anlage, Mechanische Ventilation bei Anlage oder Vasopressorpflichtigkeit bei Anlage unterschieden sich nicht signifikant zwischen den Gruppen. Alle Ergebnisse sind in Tabelle 7 und Tabelle 8 dargestellt.

Tabelle 7: Überlebende und Nicht-Überlebende: Baseline

Parameter	Einheit	Überlebende d60	Nicht-Überlebende d60	p-Wert
Anzahl	-	48 (58%)	35 (42%)	-
Alter	[a]	41,7 ± 16,2	56,9 ± 13,9	<0,001
männlich	-	28 (58%)	20 (57%)	0,941
Gewicht	[kg]	71,7 ± 29,5	75,2 ± 19,4	0,508
Größe	[cm]	170,3 ± 12,7	169,5 ± 10,5	0,774
BMI	[m ² /kg]	24,7 ± 8,0	25,9 ± 6,4	0,462
SOFA	-	7,4 ± 3,1	7,0 ± 3,7	0,658
Extern kanüliert	-	19 (39%)	9 (26%)	0,187
Ziel Transplant	-	22 (45%)	11 (31%)	0,185
switch von ECCO2-R	-	4 (8%)	4 (11%)	0,637
switch zu va-ECMO	-	1 (2%)	4 (11%)	0,151
Vasopressoren Tag 0	-	34 (71%)	26 (74%)	0,729
IMV an Tag 0	-	39 (81%)	26 (74%)	0,447

Die Werte sind gezeigt als Mittelwert ± Standardabweichung oder als Anzahl (in Prozent). P-Werte kleiner als 0,05 wurden als signifikant gewertet. Als statistischer Test wurde für dichte Variablen Chi Quadrat, für Normalverteilte der t-Test und für Nicht-normalverteilte der Mann-Whitney-U Test angewendet. BMI: Body Mass Index, SOFA-Score: Sepsis-related Organ Failure Assessment Score, ECCO2-R: Extracorporeal CO2 Removal, va: veno-arteriell; ECMO: Extracorporale Membranoxygenierung, IMV: Invasive Mechanische Ventilation

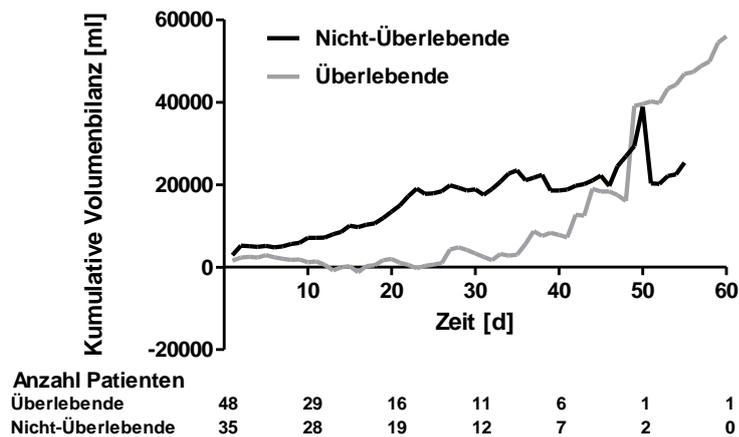
Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied im Anteil der Patienten mit positiver Gesamtbilanz zu Therapieende ($p < 0,001$) zwischen den Gruppen. In der Gruppe der Überlebenden lag dieser mit 21/48 Patienten bei 44%, in der Gruppe der Nicht-Überlebenden mit 30/35 Patienten bei 86%. Die kumulative Volumenbilanz über die gesamte ECMO-Therapiedauer lag in der Gruppe der Überlebenden bei 839 ± 1534 ml, in der Gruppe der Nicht-Überlebenden deutlich höher bei 17545 ± 22040 ml ($p < 0,001$). In der grafischen Darstellung des Volumenverlaufs lässt sich jedoch erkennen, dass sich die Gruppen Überlebende und Nicht-Überlebende schon früh im Therapieverlauf in ihrer kumulativen Volumenbilanz voneinander unterscheiden, wobei dieser Unterschied zunächst mit jedem zusätzlichen Tag größer wird (siehe Abbildung 7).

Tabelle 8: Überlebende und Nicht-Überlebende: Outcomes

Parameter	Einheit	Alle	Überlebende d60	Nicht-Überlebende d60	p-Wert
Anzahl	-	83	48 (58%)	35 (42%)	-
Tage an ECMO	[d]	21 ± 17,1	18,7 ± 17	24,1 ± 16,9	0,151
ECMO-freie Tage d28	[d]	8,3 ± 9,9	13,3 ± 9,5	1,6 ± 5,3	<0,001
ECMO-freie Tage d60	[d]	25,7 ± 23,5	41,5 ± 16,1	4 ± 11,8	<0,001
IMV-Weaning	-	44 (53%)	41 (85%)	3 (9%)	<0,001
IMV-freie Tage d28	[d]	6,5 ± 9,2	8 ± 9,6	4,5 ± 8,2	<0,001
IMV-freie Tage d60	[d]	19,9 ± 21,7	29,4 ± 21,1	7 ± 14,8	<0,001
Dialysepflichtig	-	44 (53%)	23 (48%)	21 (60%)	0,276
CRRT-freie Tage d28	[d]	18,8 ± 12,3	20,3 ± 12,6	16,7 ± 11,8	0,194
CRRT-freie Tage d60	[d]	37,8 ± 24,7	42,6 ± 22,6	31,2 ± 26,1	0,042
Tage mit Vasopressorgabe	[d]	6,4 ± 7,1	4,4 ± 5,2	9,1 ± 8,4	0,005
Anzahl Transfusionen	-	21,9 ± 27	14,4 ± 16,4	32,3 ± 34,5	0,007
Lactat bei Anlage	[mmol/l]	2,1 ± 2,2	2,1 ± 2,1	2 ± 2,3	0,758
Lactat nach 2h	[mmol/l]	2,9 ± 3,1	3 ± 3,3	2,9 ± 2,9	0,900
Lactat nach 24h	[mmol/l]	1,9 ± 3,0	1,6 ± 1,0	2,4 ± 4,7	0,333
Positive Gesamtbilanz	-	51 (61%)	21 (44%)	30 (86%)	<0,001
Bilanz 0-6h (N=55)	[ml]	1321 ± 1605 (n=55)	1362 ± 1768 (n=29)	1277 ± 1434 (n=26)	0,840
Bilanz 0-24h (N=50)	[ml]	2601 ± 2789 (n=50)	1953 ± 2537 (n=27)	3361 ± 2933 (n=23)	0,080
Bilanz 12-24h (N=50)	[ml]	960 ± 1506 (n=50)	558 ± 1337 (n=27)	1431 ± 1585 (n=23)	0,040
Bilanz 6-12h (N=54)	[ml]	816 ± 1762 (n=54)	530 ± 1053 (n=28)	1125 ± 2280 (n=26)	0,230
Mittlere Volumenbilanz/d	[ml]	1107 ± 4824	52 ± 1077	2554 ± 7128	0,019
Gesamtbilanz	[ml]	7775 ± 19715	839 ± 15341	17545 ± 22040	<0,001
Maximaler Fluid Overload	[%]	23,3 ± 30,8	15,4 ± 19,8	34,0 ± 39,0	0,013
Fluid Overload zu Studienende	[%]	14,2 ± 33,7	4,2 ± 25,0	28,3 ± 41,4	0,001
Mittlere Volumenaufnahme/d	[ml]	4931 ± 4411	3977 ± 1020	6242 ± 6515	0,020
Mittlere Volumenabgabe/d	[ml]	3824 ± 1128	3924 ± 1095	3686 ± 1174	0,352

Die Werte sind gezeigt als Mittelwert ± Standardabweichung oder als Anzahl (in Prozent). P-Werte wurden mittel Chi-Quadrat-Test für dichotome beziehungsweise mittels t-Test für normalverteilte und Man-Whitney-U Test für nicht-normalverteilte Variablen ermittelt. P-Werte unter 0,05 wurden als signifikant angesehen. ECMO: Extracorporale Membranoxygenierung; IMV: Invasive Mechanische Ventilation; CRRT: continuous renal replacement therapy

Abbildung 7: Kumulative Volumenbilanz nach Überlebenden und Nicht-Überlebenden



Auch der Wert des maximalen Fluid Overload während des Aufenthalts war zwischen den beiden Gruppen signifikant unterschiedlich. Er lag in der Gruppe der Überlebenden bei $15,4 \pm 19,8\%$ des Körpergewichts, während er in der Gruppe der Nicht-Überlebenden bei $34,0 \pm 39,0\%$ lag ($p=0,013$).

Der Fluid Overload bei Ende der Therapie lag in der Gruppe der Überlebenden bei $4,2 \pm 25,0\%$ und in der Gruppe der Nicht-Überlebenden bei $28,3 \pm 41,4\%$. Dieser Unterschied war statistisch signifikant ($p<0,001$).

4.3 Vergleich zwischen Patienten mit negativer und positiver Gesamtbilanz

Um den Einfluss der Gesamtbilanz weiter zu untersuchen, wurden die Gruppen „Negative Gesamtbilanz zu Studienende“ und „Positive Gesamtbilanz zu Studienende“ unterschieden und ausgewertet. Die Ergebnisse sind in Tabelle 9 und Tabelle 10 dargestellt.

Tabelle 9: Positive und negative Gesamtbilanz: Baseline

Parameter	Einheit	Negativ	Positiv	p-Wert
Anzahl		32 (39%)	51 (61%)	-
Alter	[a]	43,6 ± 16,3	50,9 ± 16,6	0,052
Gewicht	[kg]	81,9 ± 30,2	67,6 ± 20,8	0,023
Größe	[cm]	172 ± 12	168 ± 11	0,175
BMI	[m ² /kg]	27,5 ± 8,1	23,6 ± 6,3	0,032
männlich	-	19 (59%)	29 (57%)	0,822
Extern kanüliert	-	18 (56%)	10 (20%)	0,001
Ziel Transplant	-	11 (34%)	22 (43%)	0,427
switch von ECCO2-R	-	0 (0%)	8 (16%)	0,018
switch zu va-ECMO	-	2 (6%)	3 (6%)	0,444
Vasopressoren Tag 0	-	20 (63%)	40 (78%)	0,114
IMV an Tag 0	-	26 (81%)	39 (76%)	0,605
SOFA	-	8,07	6,93	0,243

Die Werte sind gezeigt als Mittelwert ± Standardabweichung oder als Anzahl (in Prozent). P-Werte kleiner als 0,05 wurden als signifikant gewertet. Als statistischer Test wurde für dichotome Variablen Chi Quadrat, für Normalverteilte der t-Test und für Nicht-normalverteilte der Mann-Whitney-U Test angewendet. BMI: Body Mass Index, SOFA-Score: Sepsis-related Organ Failure Assessment Score, ECCO2-R: Extracorporeal CO2 Removal, va: veno-arteriell; ECMO: Extracorporale Membranoxygenierung, IMV: Invasive Mechanische Ventilation

Die Anzahl positiv bilanzierter Patienten war deutlich höher als die negativ Bilanzierter (n=51 und n=32). Hervorzuheben ist, dass positiv bilanzierte Patienten ein signifikant niedrigeres Körpergewicht zu Therapiebeginn aufwiesen als negativ bilanzierte Patienten (81,9 ± 30,2kg vs. 67,6 ± 20,8kg, p=0,023).

Negativ bilanzierte Patienten waren im Mittel etwa 7 Jahre jünger als positiv bilanzierte Patienten, dieser Unterschied verfehlte jedoch knapp das Signifikanzniveau von 5%.

Ein signifikanter Unterschied in der Anzahl der zum Zeitpunkt der ECMO-Anlage vasopressor- oder IMV-pflichtigen Patienten lag nicht vor, auch der SOFA-Score war zwischen beiden Gruppen auf hohem Niveau ähnlich.

Tabelle 10: Positive und negative Gesamtbilanz: Outcomes

		Negativ	Positiv	p-Wert
Anzahl	N	32	51	-
Tage an ECMO	[d]	20,7 ± 15,3	21,1 ± 18,2	0,906
ECMO-freie Tage d28	[d]	10,4 ± 9,8	7,0 ± 9,8	0,133
ECMO-freie Tage d60	[d]	34,5 ± 20,5	20,2 ± 23,8	0,005
IMV-Weaning	-	24 (75%)	20 (39%)	0,001
IMV-freie Tage d28	[d]	6,8 ± 8,9	6,4 ± 9,4	0,850
IMV-freie Tage d60	[d]	26,6 ± 19,4	15,8 ± 22,1	0,022
Dialysepflichtig	-	18 (56%)	26 (51%)	0,640
CRRT-freie Tage d28	[d]	18,1 ± 11,4	19,2 ± 13,0	0,690
CRRT-freie Tage d60	[d]	39,4 ± 23,3	36,7 ± 25,7	0,619
Tage mit Vasopressorgabe	[d]	4,3 ± 5,0	7,7 ± 7,9	0,018
Anzahl Transfusionen	N	18,8 ± 24,6	23,9 ± 28,4	0,397
Lactat bei Anlage	[mg/dl]	2,4 ± 2,5	1,9 ± 2,0	0,359
Lactat nach 2h	[mg/dl]	2,8 ± 3,0	3,0 ± 3,2	0,760
Lactat nach 24h	[mg/dl]	1,6 ± 1,0	2,1 ± 3,8	0,363
Bilanz 0-24h nach Anlage	[ml]	1437 ± 3500 (n=13)	3010 ± 2418 (n=37)	0,150
Bilanz 0-6h	[ml]	1273 ± 2023 (n=14)	1338 ± 1465 (n=41)	0,910
Bilanz 6-12h	[ml]	788 ± 1413 (n=14)	826 ± 1885 (n=40)	0,940
Bilanz 12-24h	[ml]	23 ± 1611 (n=13)	1289 ± 1339 (n=37)	0,020
Mediane Volumenbilanz	[ml]	-624 ± 830	847 ± 2426	<0,001
Bilanz pro Tag	[ml]	-645 ± 628	2207 ± 5893	<0,001
Gesamtbilanz	[ml]	-9070 ± 7079	18522 ± 18277	<0,001
Maximaler Fluid Overload	[%]	5,5 ± 9,4	34,7 ± 34,2	<0,001
Finaler Fluid Overload	[%]	-12,0 ± 11,1	30,9 ± 34,5	<0,001
Tod im Aufenthalt	-	5 (16%)	32 (63%)	<0,001
28-Tages Mortalität	-	3 (9%)	15 (29%)	0,031
60-Tages Mortalität	-	5 (16%)	30 (59%)	0,019

Die Werte sind gezeigt als Mittelwert ± Standardabweichung oder als Anzahl (in Prozent). P-Werte wurden mittel Chi-Quadrat-Test für dichotome beziehungsweise mittels t-Test für normalverteilte und Man-Whitney-U Test für nicht-normalverteilte Variablen ermittelt. P-Werte unter 0,05 wurden als signifikant angesehen. ECMO: Extracorporale Membranoxygenierung; IMV: Invasive Mechanische Ventilation; CRRT: continuous renal replacement therapy

Es zeigte sich unter anderem ein signifikanter Unterschied in der Mortalität zu allen drei untersuchten Zeitpunkten (im gesamten Krankenhausaufenthalt 16% vs. 63%, $p < 0,001$; nach 28 Tagen 9% vs. 29%, $p = 0,031$ und nach 60 Tagen 16% vs. 59%, $p = 0,019$). Außerdem wiesen positiv bilanzierte Patienten weniger ECMO- und IMV-freie Tage an Tag 60 auf als negativ Bilanzierte (20,2 vs. 34,5 Tage, $p = 0,005$ und 15,8 vs. 26,6 Tage, $p = 0,022$). Die unterschiedliche Sterblichkeit wurde in Abbildung 9 auf Seite 30 als Kaplan-Meier-Überlebenskurve dargestellt. Der Unterschied fiel im Log-Rank Test signifikant aus ($p = 0,001$).

Abbildung 8: Volumenverlauf in Gruppen nach Gesamtbilanz

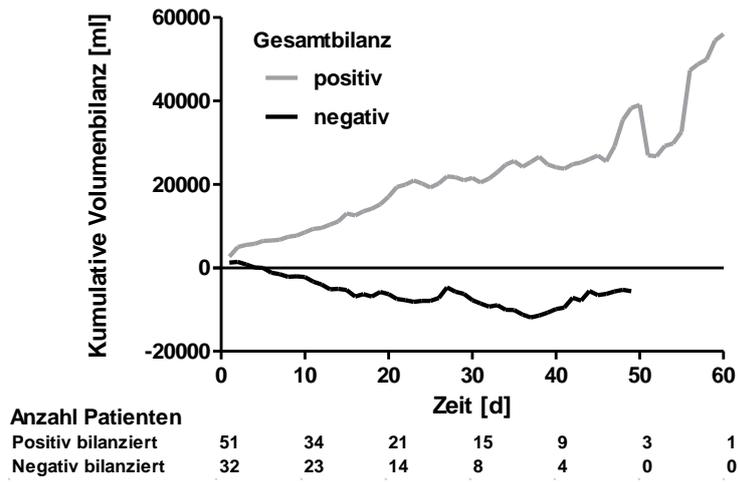
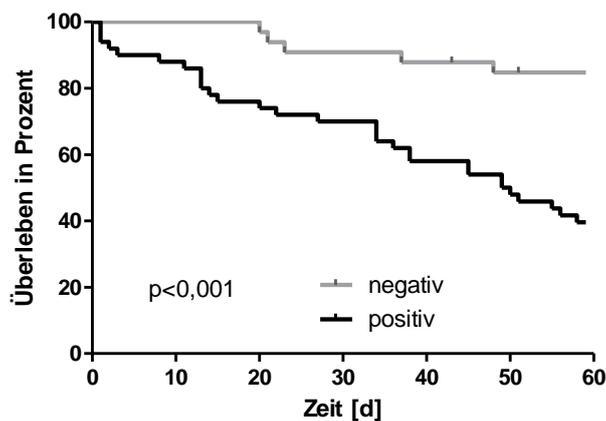


Abbildung 8 zeigt den Volumenverlauf beider Gruppen und verdeutlicht vor allem die hochpositive Gesamtbilanz in der Gruppe der positiv bilanzierten Patienten, der eine moderat negative Gesamtbilanz der negativ Bilanzierten gegenübersteht. Beide Gruppen zeigen eine mehr oder weniger stetige Entwicklung ihrer Volumenverläufe.

Abbildung 9: Kaplan-Meier Kurve nach positiver und negativer Gesamtbilanz (p=0,001 im Log-Rank Test)



Gesamtbilanz	Anzahl						
positiv	51	45	39	35	30	25	20
negativ	32	32	32	29	28	26	25

Die Überlebenszeitanalyse wurde durch eine COX-Regression erweitert, in welcher der Parameter *Alter*, der sich zwischen Überlebenden und Nicht-Überlebenden signifikant unterschied, berücksichtigt werden sollte. Die resultierende Darstellung ist in Abbildung 10 auf Seite 31 abgebildet. Im Omnibus-Test war das Regressionsmodell insgesamt signifikant ($p < 0,001$). Die Hazard Ratio für *Alter* lag bei 1,035/Jahr ($p < 0,001$), die einer positiven Volumenbilanz bei 2,53 ($p = 0,009$). Abbildung 11 zeigt die Mortalität beider Gruppen zu unterschiedlichen Zeitpunkten.

Abbildung 10: Cox-Regression mit den Variablen Alter und positive Gesamtbilanz

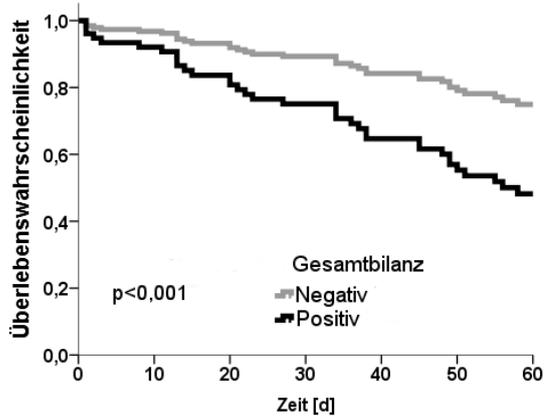
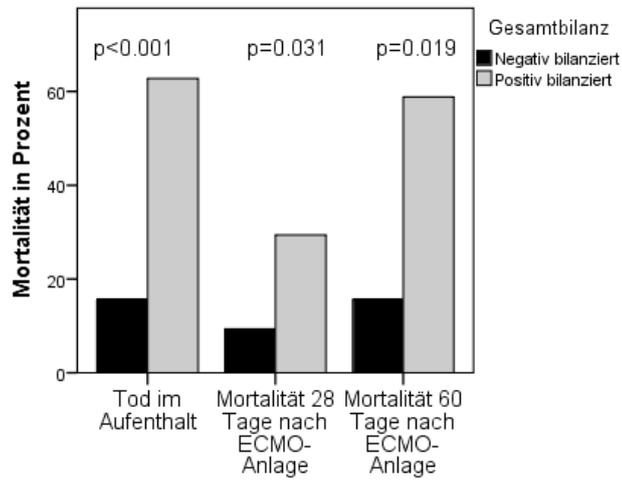


Abbildung 11: Mortalität in Gruppen nach positiver und negativer Gesamtbilanz



4.3.1 Analyse in Quartilengruppen nach finalem Fluid Overload

Es sollte ein Cut-Off Wert ermittelt werden, bei dem der Unterschied in Mortalität zwischen Patienten mit einer höheren und Patienten mit einer niedrigeren Gesamtbilanz größtmöglich wird. Zur Exploration der Daten wurden die Patienten dazu in Quartilengruppen eingeteilt.

Ein Patient mit großem Körpergewicht muss möglicherweise höhere Volumina erhalten, um denselben Kreislaufeffekten zu unterliegen wie ein Patient mit niedrigem Körpergewicht. Deshalb soll die Volumenbilanz im Verhältnis zum Gewicht des Patienten beurteilt werden. Ein hierfür geeigneter Parameter ist die Variable *Fluid Overload zu Studienende* (vgl. Formel 2, Seite 11). Dieser wird in den folgenden Auswertungen verwendet. Die Ergebnisse der Analyse in Quartilengruppen nach Fluid Overload zu Studienende sind in Tabelle 11 und Tabelle 12 zusammengestellt.

Tabelle 11: Quartilengruppen nach Fluid Overload zu Studienende: Baseline

Parameter		1. Quartile (niedrigste)	2.	3.	4. (höchste)	p- Wert
Anzahl	-	21	20	21	21	
männlich	-	11 (52%)	15(75%)	11(52%)	11(52%)	0,364
Alter	[a]	44,5 ± 15,0	50,4 ± 19,5	54,8 ± 15,5	43,0 ± 15,6	0,110
Gewicht	[kg]	84,6 ± 33,4	77,0 ± 23,4	71,5 ± 20,4	59,7 ± 17,5	0,016
Größe	[cm]	172,5 ± 11,8	172,7 ± 12,2	166,9 ± 11,9	167,4 ± 10,6	0,215
BMI	[m ² /kg]	28,9 ± 9,0	25,8 ± 6,4	25 ± 6,9	20,8 ± 4,5	0,010
Extern kanüliert	-	13 (62%)	6 (30%)	4 (19%)	5 (24%)	0,013
Behandlungsziel Transplantation	-	5 (24%)	8 (40%)	7 (33%)	13 (54%)	0,075
Vasopressoren Tag0	-	12 (57%)	14 (70%)	18 (86%)	16 (76%)	0,218
IMV an Tag 0	-	18 (86%)	14 (70%)	18 (86%)	15 (71%)	0,443
Switch von ECCO2-R	-	0 (0%)	0 (0%)	2 (10%)	6 (29%)	0,005
Switch zu va- ECMO	-	0 (0%)	3 (14%)	0 (0%)	2 (10%)	0,153
SOFA	-	6,4 ± 2,6	8,0 ± 4,4	7,1 ± 3,4	7,1 ± 2,9	0,736

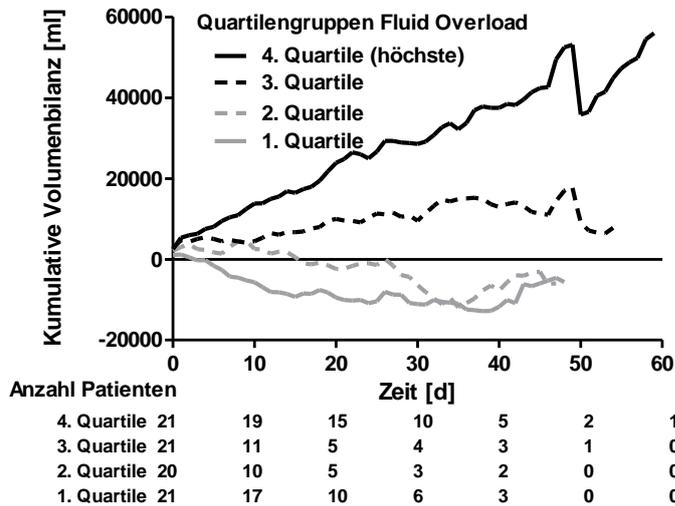
Die Werte sind gezeigt als Mittelwert ± Standardabweichung oder als Anzahl (in Prozent). P-Werte wurden mittels Chi-Quadrat-Test für dichotome beziehungsweise mittels Anova für normalverteilte und Man-Whitney-U Test für nicht-normalverteilte Variablen ermittelt. P-Werte unter 0,05 wurden als signifikant angesehen. BMI: Body Mass Index, SOFA-Score: Sepsis-related Organ Failure Assessment Score, ECCO2-R: Extracorporal CO2 Removal, va: veno-arteriell; ECMO: Extracorporale Membranoxygenierung, IMV: Invasive Mechanische Ventilation

Tabelle 12: Quartilengruppen nach Fluid Overload zu Studienende: Outcomes

Parameter	Einheit	1. Quartile	2.	3.	4. Quartile	p-Wert
Anzahl	N	21	20	21	21	
Therapiedauer in Tagen	[d]	21,5 ± 14,3	15,5 ± 16,0	16,2 ± 16,3	30,4 ± 18,2	0,015
ECMO-freie Tage d28	[d]	9,5 ± 9,0	12,3 ± 11,4	7,7 ± 10,5	4,0 ± 6,9	0,053
ECMO-freie Tage d60	[d]	34,2 ± 19,2	32,5 ± 25,0	20,7 ± 25,7	15,8 ± 19,8	0,026
IMV-Weaning	-	16 (76%)	12 (60%)	8 (38%)	8 (38%)	0,032
IMV-freie Tage d28	[d]	7,8 ± 9,5	7,1 ± 10,3	5,3 ± 8,6	6,0 ± 8,8	0,774
IMV-freie Tage d60	[d]	30,6 ± 16,7	20,8 ± 23,1	13,0 ± 22,2	15,5 ± 21,2	0,037
Dialysepflichtig	-	12 (57%)	11 (55%)	8 (38%)	13 (62%)	0,445
CRRT-freie Tage d28	[d]	18,1 ± 11,5	16,7 ± 12,0	22,1 ± 14,1	18,0 ± 11,7	0,773
CRRT-freie Tage d60	[d]	41,6 ± 21,1	34,2 ± 26,8	38,9 ± 26,0	36,2 ± 25,7	0,690
Tage mit Vasopressorgabe	[d]	4,2 ± 5,3	3,7 ± 4,0	5,4 ± 4,7	12,1 ± 9,6	<0,001
Anzahl Transfusionen	N	17,1 ± 16,3	14,8 ± 28,1	16,4 ± 17,6	39,0 ± 35,2	0,007
Lactat bei Anlage	[mg/dl]	2,31 ± 2,23	1,98 ± 2,38	2,3 ± 1,9	1,8 ± 2,3	0,791
Lactat 2h nach Anlage	[mg/dl]	3,02 ± 2,67	2,33 ± 3,01	3,4 ± 2,9	2,9 ± 3,8	0,180
Lactat 24h nach Anlage	[mg/dl]	1,73 ± 1,16	1,45 ± 0,63	1,7 ± 1,3	2,6 ± 5,4	0,776
Positive Gesamtbilanz	-	0 (0%)	9 (45%)	21(100%)	21 (100%)	<0,001
Bilanz 0-24h nach Anlage	[ml]	520 ± 2552	2917 ± 3238	2556 ± 2503	3445 ± 2142	0,015
Mediane Volumenbilanz	[ml]	-874 ± 911	-175 ± 404	344 ± 784	1791 ± 3463	<0,001
FO zu Studienende	[%]	-16,6 ± 10,9	-1,0 ± 2,7	13,8 ± 6,9	60,8 ± 36,0	<0,001
Maximaler FO	[%]	3,9 ± 6,5	7,8 ± 11,0	16,9 ± 9,2	63,3 ± 35,4	<0,001
Tod im Aufenthalt	-	3 (14%)	8 (40%)	12 (57%)	14 (67%)	0,004
Mortalität 28 Tage	-	2 (10%)	4 (20%)	9 (43%)	3 (14%)	0,043
Mortalität 60 Tage	-	3 (14%)	8 (40%)	12 (57%)	12 (57%)	0,014

Die Werte sind gezeigt als Mittelwert ± Standardabweichung oder als Anzahl (in Prozent). P-Werte wurden mittels Chi-Quadrat-Test für dichotome beziehungsweise mittels Anova für normalverteilte und Mann-Whitney-U Test für nicht-normalverteilte Variablen ermittelt. P-Werte unter 0,05 wurden als signifikant angesehen. ECMO: Extracorporale Membranoxygenierung; IMV: Invasive Mechanische Ventilation; CRRT: continuous renal replacement therapy

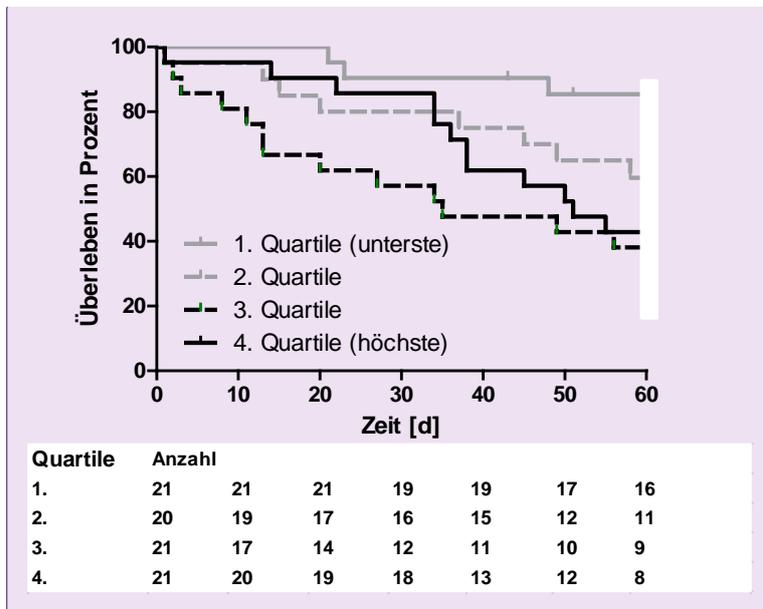
Abbildung 12: Darstellung des Volumenverlaufs der Quartilengruppen des Fluid-Overload



In Abbildung 12 ist der Volumenverlauf der einzelnen Quartilengruppen dargestellt. Auffällig ist eine nahezu stetig zu- beziehungsweise abnehmende Entwicklung der kumulativen Volumenbilanz in der höchsten und niedrigsten Quartilengruppe. Dem gegenüber steht ein mehr oder weniger konstanter Verlauf der Volumenbilanz in der 2. und 3. Quartilengruppe.

Auch in den Quartilengruppen zeigte sich eine signifikant unterschiedliche Sterblichkeit zu allen drei untersuchten Zeitpunkten. Um diesen Unterschied darzustellen, wurde eine Kaplan-Meier Überlebenskurve errechnet (Abbildung 13). Hier weisen die Patienten mit dem höchsten Fluid Overload zu Tag 60 auch die höchste Sterblichkeit auf. Diese unterschied sich im Log-Rank Test jedoch nicht signifikant. Eine Cox-Regression wurde nicht errechnet, da die Annahme zeitlich konstanter (proportionaler) Hazards nicht gegeben war. Aus Abbildung 14 lässt sich entnehmen, dass Patienten aus den unteren beiden Quartilengruppen eine sehr niedrige Wahrscheinlichkeit für 60-Tages Mortalität aufweisen.

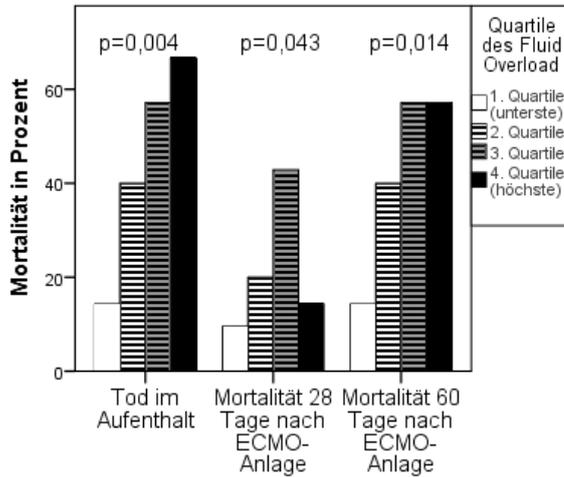
Abbildung 13: Kaplan-Meier Überlebenskurve nach Quartilengruppen des Fluid Overload zu Studienende (Log-Rank Test: $p=0,085$)



Kommentiert [FS2]: Interessant dass Q4 am Anfang gut läuft und dann ab Tag 30 abrauscht

Kommentiert [SFDm3R2]: Kannst du das im Text noch irgendwo erwähnen, ich finde das interessant

Abbildung 14: Mortalität im Aufenthalt, nach 28 und 60 Tagen nach Quartilengruppen des Fluid Overload zu Studienende



4.3.2 Stark positiver, ausgeglichener und stark negativer Fluid Overload

Im Volumenverlauf (Abbildung 12) der Quartilengruppen zeigte sich, dass sich die Volumenbilanz der 2. und 3. Quartilengruppe mehr oder weniger parallel zur x-Achse entwickelt, während in der 1. und 4. Quartile eine deutliche Dynamik der Volumenbilanz vorliegt.

Um dieses Phänomen genauer zu untersuchen, wurden drei neue Gruppen definiert: Patienten, deren finaler Fluid Overload über 5% liegt, solche, deren finaler Fluid Overload zwischen 5% und -5% liegt und jene, deren finaler Fluid Overload unter -5% liegt. Die Gruppengrößen waren dabei nicht gleich groß, die Gruppe der stark positiv Bilanzierten war deutlich größer als die anderen beiden (Abbildung 15). Der Volumenverlauf der drei neuen Gruppen ist in Abbildung 16 abgebildet, Abbildung 17 zeigt die Überlebenskurven der drei Gruppen als Kaplan-Meier-Plot. Die einzelnen Ergebnisse sind in Tabelle 13 und Tabelle 14 zu sehen.

Abbildung 15: Verteilung der Gruppen stark positiver, ausgeglichener und stark negativer Fluid Overload zu Studienende

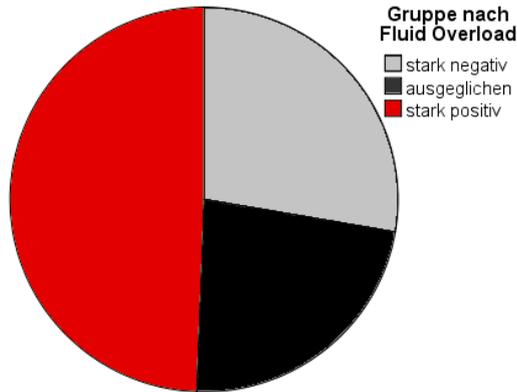


Tabelle 13: Gruppen nach Fluid Overload zu Studienende unter -5% (stark negativ), zwischen -5% und 5% (ausgeglichen) und über 5% (stark positiv): Baseline

	Einheit	stark negativ	ausgeglichen	stark positiv	p-Wert
Anzahl	-	23	19	41	
männlich	-	13 (57%)	14 (74%)	21 (51%)	0,258
Alter in Jahren	[a]	44,2 ± 15,8	52,3 ± 18,6	48,4 ± 16,3	0,296
Gewicht in kg	[kg]	82,9 ± 34,4	78,3 ± 19,6	65,2 ± 19,7	0,016
Größe in cm	[cm]	171,3 ± 13,8	174,1 ± 9,1	167,1 ± 11,1	0,110
BMI	[m ² /kg]	28,2 ± 9,2	26,2 ± 5,8	22,9 ± 6,1	0,027
Extern kanüliert	-	15 (65%)	4 (21%)	9 (22%)	0,001
Behandlungsziel Tx	-	7 (30%)	6 (32%)	20 (49%)	0,252
Switch von ECCO2-R	-	0 (0%)	0 (0%)	8 (20%)	0,011
Switch zu va-ECMO	-	0 (0%)	3 (16%)	2 (5%)	0,078
Vasopressoren Tag 0	-	13 (57%)	13 (68%)	34 (83%)	0,070
IMV an Tag 0	-	20 (87%)	13 (68%)	32 (78%)	0,349
SOFA	-	6,4 ± 2,6	7,8 ± 4,3	7,2 ± 3,1	0,630

Die Werte sind gezeigt als Mittelwert ± Standardabweichung oder als Anzahl (in Prozent). P-Werte kleiner als 0,05 wurden als signifikant gewertet. Als statistischer Test wurde für dichotome Variablen Chi Quadrat, für Normalverteilte der t-Test und für Nicht-normalverteilte der Mann-Whitney-U Test angewendet. BMI: Body Mass Index, SOFA-Score: Sepsis-related Organ Failure Assessment Score, ECCO2-R: Extracorporeal CO2 Removal, va: veno-arteriell; ECMO: Extracorporale Membranoxygenierung, IMV: Invasive Mechanische Ventilation

Tabelle 14: Gruppen nach Fluid Overload zu Studienende unter -5% (stark negativ), zwischen -5% und 5% (ausgeglichen) und über 5% (stark positiv): Outcome

Parameter	Einheit	stark negativ	ausgeglichen	stark positiv	p-Wert
Anzahl	N	23	19	41	
Tage an ECMO	[d]	23,2 ± 15,5	12,7 ± 12,8	23,5 ± 18,7	0,055
ECMO-freie Tage d28	[d]	8,8 ± 8,9	12,7 ± 11,6	6,0 ± 9,0	0,046
ECMO-freie Tage d60	[d]	32,9 ± 19,4	32,1 ± 25,9	18,7 ± 22,9	0,025
IMV Weaning	-	18 (78%)	10 (53%)	16 (39%)	0,011
IMV-freie Tage d28	[d]	7,1 ± 9,3	7,4 ± 10,4	5,8 ± 8,6	0,769
IMV-freie Tage d60	[d]	29,1 ± 17,2	20,4 ± 23,7	14,6 ± 21,7	0,034
Dialysepflichtig	-	13 (57%)	10 (53%)	21 (51%)	0,920
CRRT-freie Tage d28	[d]	18,3 ± 11,3	17,0 ± 12,3	19,9 ± 13,1	0,693
CRRT-freie Tage d60	[d]	41,1 ± 21,5	35,4 ± 27,0	37,0 ± 25,6	0,732
Tage mit Vasopressorgabe	[d]	4,1 ± 5,1	3,8 ± 4,0	8,9 ± 8,3	0,005
Anzahl Transfusionen	N	17,6 ± 15,6	13,7 ± 28,8	28,2 ± 30	0,099
Lactate bei Anlage	[mg/dl]	2,2 ± 2,1	2,0 ± 2,5	2,0 ± 2,1	0,969
Lactate nach 2h	[mg/dl]	2,9 ± 2,6	2,5 ± 3,1	3,2 ± 3,4	0,736
Lactate nach 24h	[mg/dl]	1,7 ± 1,1	1,5 ± 0,6	2,2 ± 4,1	0,696
Positivbilanz	-	0 (0%)	10 (53%)	41 (100%)	<0,001
Bilanz 0-24h nach Anlage	[ml]	520 ± 2552	2928 ± 3100	3229 ± 2379	0,011
Mediane Volumenbilanz	[ml]	-802 ± 904	-199 ± 406	1083 ± 2616	0,001
Bilanz pro Tag	[ml]	-768 ± 655	-21 ± 460	2634 ± 6510	0,012
Gesamtbilanz	[ml]	-11964 ± 6251	-89 ± 1942	22241 ± 17512	<0,001
Maximaler FO	[%]	3,7 ± 6,2	8,4 ± 11,0	41,7 ± 34,7	<0,001
FO zu Studienende	[%]	-15,7 ± 10,9	-0,2 ± 2,4	37,4 ± 33,0	<0,001
Tod im Aufenthalt	-	3 (13%)	9 (47%)	25 (61%)	0,001
Mortalität Tag 28	-	2 (9%)	5 (26%)	11 (27%)	0,206
Mortalität Tag 60	-	3 (13%)	9 (47%)	23 (59%)	0,003

P-Werte wurden mittels post-hoc ANOVA Test mit Adjustierung nach Bonferroni beziehungsweise Chi Quadrat-Test für kategoriale Variablen erhoben und bei Werten unter 0,05 als signifikant betrachtet. Die Werte sind gezeigt als Mittelwert ± Standardabweichung oder als Anzahl (in Prozent). ECMO: Extracorporelle Membranoxxygenierung; IMV: Invasive Mechanische Ventilation; CRRT: continuous renal replacement therapy, FO: Fluid Overload

Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied sowohl im Gewicht als auch im BMI zwischen der Gruppe stark positiv und stark negativ ($65,2 \pm 19,7\text{kg}$ vs. $82,9 \pm 34,4\text{kg}$; $p=0,022$ beziehungsweise $22,9 \pm 6,1\text{kg/m}^2$ vs. $28,2 \pm 9,2\text{kg/m}^2$ $p=0,028$). Auch die Anzahl IMV-freier Tage an Tag 60 unterschied sich zwischen diesen beiden Gruppen signifikant ($14,6 \pm 21,7$ vs. $29,1 \pm 17,2$; $p=0,029$). Zwischen der Gruppe „ausgeglichen“ und „stark positiv“ war die Anzahl ECMO-freier Tage an Tag 28 signifikant unterschiedlich ($6,0 \pm 9,0\text{d}$ vs. $12,7 \pm 11,6\text{d}$; $p = 0,042$), an Tag 60 war dieser Unterschied jedoch nicht mehr signifikant. Zwischen der Gruppe „stark positiv“ und den anderen beiden Gruppen bestand ein signifikanter Unterschied in der Anzahl der Tage mit Vasopressorgabe ($8,9 \pm 8,3$ vs. $3,8 \pm 4,0$ beziehungsweise $4,1 \pm 5,1$, $p=0,022$ beziehungsweise $p=0,023$), zwischen

den beiden Gruppen „ausgeglichen“ und „stark negativ“ bestand dieser Unterschied jedoch nicht. Sowohl in der Bilanz pro Tag ($-768 \pm 655\text{ml}$ vs. $2634 \pm 6510\text{ml}$; $p = 0,018$), der Medianen Volumenbilanz ($-802 \pm 904\text{ml}$ vs. $1083 \pm 2616\text{ml}$; $p=0,001$) und der Bilanz in den ersten 24h nach Anlage ($520 \pm 2552\text{ml}$ vs. $3229 \pm 2379\text{ml}$; $p=0,010$) unterschieden sich nur die Gruppen „stark negativ“ und „stark positiv“ voneinander. Alle Gruppen unterschieden sich signifikant in der Gesamtbilanz voneinander. Sowohl im Fluid Overload zu Studienende als auch im Maximalen Fluid Overload bestand kein signifikanter Unterschied zwischen der Gruppe mit stark negativen und der Gruppe mit ausgeglichenem Fluid Overload. Die Gruppe „stark positiv“ unterschied sich jedoch von den beiden anderen Gruppen sowohl im Fluid Overload zu Studienende als auch im maximalen Fluid Overload signifikant. Alle anderen, nicht genannten Konstellationen waren nicht signifikant. Eine Cox-Regression wurde auch für diese Gruppen nicht errechnet, weil die Annahme proportionaler Hazards nicht erfüllt war.

Abbildung 16: Volumenverlauf über die Zeit der Gruppen stark positiver, ausgeglichener und stark negativer Fluid Overload zu Studienende

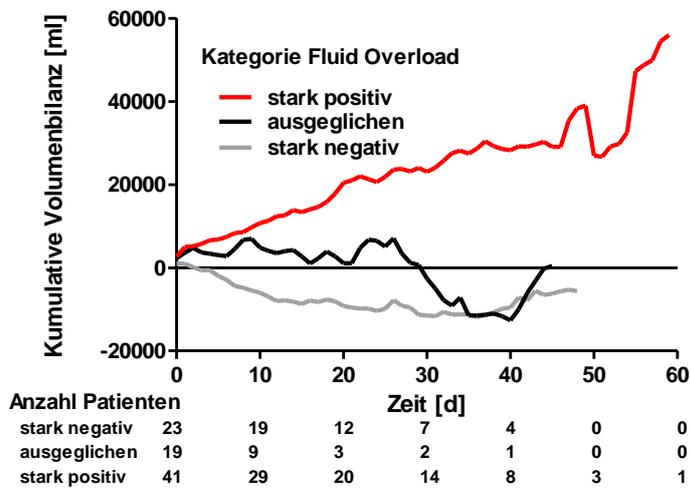
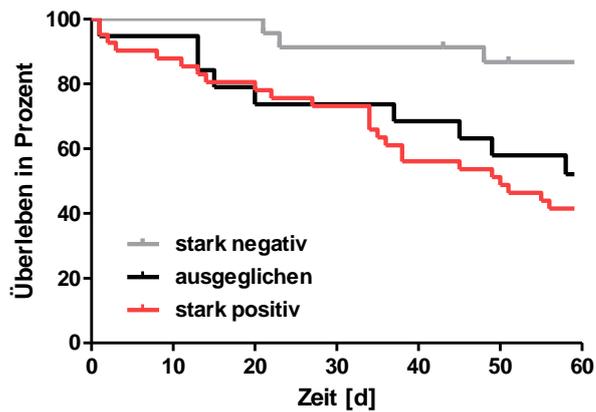
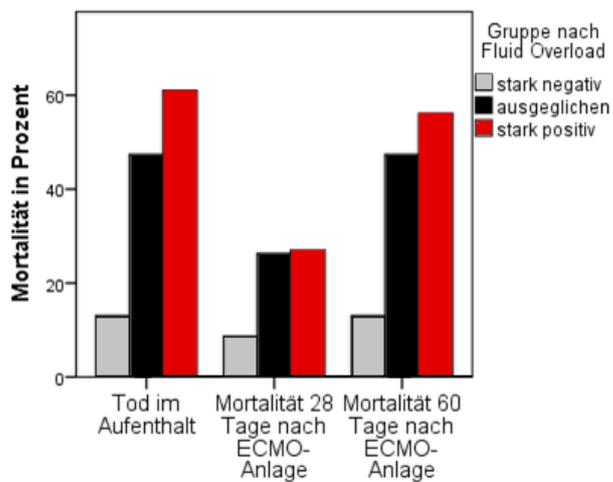


Abbildung 17: Kaplan-Meier Überlebenskurve der Gruppen stark positiver, ausgeglichener und stark negativer Fluid Overload zu Studienende (Log-Rank-Test: $p=0,031$)



Gruppe	Anzahl						
stark negativ	23	23	23	21	21	19	18
ausgeglichen	19	18	15	14	13	10	9
stark positiv	41	36	33	30	24	22	18

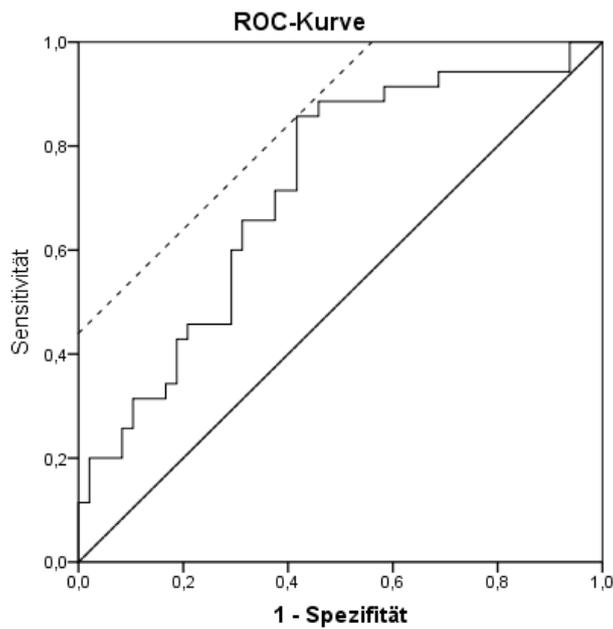
Abbildung 18: Mortalität der Gruppen stark positiver, ausgeglichener und stark negativer Fluid Overload zu Studienende



4.3.3 Ein möglicher Cut-Off Wert der Variable Fluid Overload zu Studienende

Es wurde nun nach einem Grenzwert des finalen Fluid Overload gesucht, der das Kollektiv in zwei Gruppen mit signifikant unterschiedlicher Mortalität teilt. Zur Ermittlung eines möglichst präzisen Cut-Off Wertes wurde eine ROC-Analyse durchgeführt. Es zeigt sich, dass Fluid Overload zu Studienende über -0.04% mit einer Spezifität von 58,3% und einer Sensitivität von 85,7% Mortalität an ECMO anzeigt. Das Modell war dabei mit einem p-Wert von <0,001 insgesamt signifikant. In unserem Datensatz wies der zu diesem Cut-Off Wert nächstgelegene Patient bereits einen positiven finalen Fluid Overload auf, sodass die Grenze zwischen positivem und negativem Fluid Overload zu Studienende die Optimale zu sein scheint.

Abbildung 19: ROC-Kurve zum Vorhersagewert des kumulativen Fluid Overload zu 60-Tages-Mortalität (p<0,001)



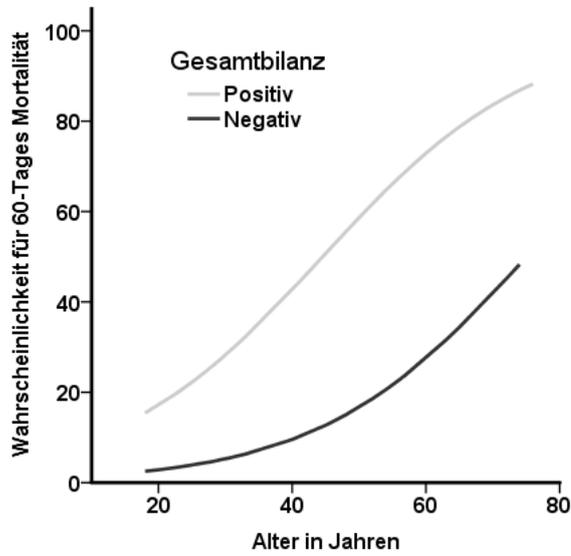
ROC-Kurve mit dem kumulativen Fluid-Overload als Test- und der 60-Tages Mortalität als Zustandsvariable

Der Einfluss von positiver Gesamtbilanz zu Studienende auf Mortalität an Tag 60 wurde mittels logistischer Regression untersucht. Als Kovariablen wurde die Gesamtbilanz in Litern und das Alter in Jahren eingeschlossen, weil es sich als einziger untersuchter präinterventioneller Parameter signifikant zwischen Überlebenden und Nicht-Überlebenden unterschied. Der SOFA-Score bei Anlage war als Faktor nicht signifikant und lag zudem nur für intern kanülierte Patienten vor, sodass er in diesem Modell nicht berücksichtigt wurde. Diese logistische Regressionsanalyse ergab ein statistisch signifikantes Modell (Chi-Quadrat 39,6, $p < 0,001$, $n = 83$, Nagelkerkes $R^2 = 0,510$) und zeigte, dass die einzelnen Koeffizienten der Variablen Alter und Gesamtbilanz signifikant sind (jeweils $p < 0,001$). Jedes zusätzliche Lebensjahr erhöhte das Risiko für Mortalität an Tag 60 um den Faktor 1,096 (95%CI: 1,046-1,147). Jeder zusätzliche Liter Volumenbilanz ging mit einem Faktor von 1,074 (95%CI: 1,034-1,116) in das Modell ein.

Für ein praktikableres, wenngleich etwas schwächeres (Nagelkerkes $R^2 = 0,415$) Modell wurde die metrische Variable Gesamtbilanz durch die die kategoriale Variable „Positive Gesamtbilanz“ (entspricht positivem Overload, im Folgenden „FO \geq 0%“; kodiert als Dummy-Variable: positiv=1, negativ=0) ersetzt. Es wurde wieder nur das Alter der Patienten als zusätzliche Kovariable eingeschlossen.

Diese logistische Regressionsanalyse ergab nun ein statistisch signifikantes Modell (Chi-Quadrat 30,6, $p < 0,001$, $n = 83$). Die einzelnen Koeffizienten der Variablen „Alter“ und „Positive Gesamtbilanz“ waren signifikant (jeweils $p < 0,001$), die Odds-Ratios lagen für „Positive Gesamtbilanz“ bei 7,062 (95%CI: 2,142-23,285) und für „Alter in Jahren“ bei 1,066 (95%CI: 1,027-1,107; vergleiche die unterschiedliche Mortalität von positiv und negativ Bilanzierten, Abbildung 11). Die errechneten Überlebenswahrscheinlichkeiten positiv und negativ Bilanzierter wurden in Abbildung 20 gegen das Alter aufgetragen. Formel 6 zeigt die zugehörige Regressionsgleichung.

Abbildung 20: **Wahrscheinlichkeit für 60-Tages Mortalität gegen Alter in Gruppen nach positiver und negativer Gesamtbilanz**



Grafische Darstellung der in der binär logistischen Regression errechneten Überlebenswahrscheinlichkeiten für positiv und negativ Bilanzierte, aufgetragen gegen das Alter ($p < 0,001$)

Formel 6: Regressionsgleichung Alter und positive Gesamtbilanz

$$\begin{aligned}
 P(\text{Überleben}) &= \frac{e^{-4,809+0,064*\text{Alter}+1,955*\text{PositiveBilanz}}}{1 + e^{-4,809+0,064*\text{Alter}+1,955*\text{PositiveBilanz}}} = \\
 &= \frac{1}{1 + e^{4,809-0,064*\text{Alter}-1,955*\text{PositiveBilanz}}}
 \end{aligned}$$

Tabelle 15: Ausgewählte Ergebnisse der Regressionsgleichung für Alter und positive Gesamtbilanz

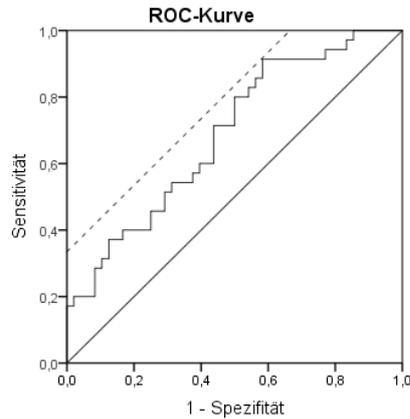
Alter in Jahren	Risiko, bis Tag 60 zu versterben bei positiver Gesamtbilanz	Risiko, bis Tag 60 zu versterben bei negativer Gesamtbilanz
20	17,2%	2,8%
40	42,7%	9,5%
60	72,8%	27,5%
80	90,6%	57,7%

In unserem Kollektiv lag das mittlere Patientenalter zum Zeitpunkt der Kanülierung bei $48,1 \pm 16,8$ Jahren. Die Ergebnisse zeigen gerade in dieser Altersspanne den starken Einfluss einer positiven Gesamtbilanz auf das errechnete Risiko für 60-Tages Mortalität

4.4 Maximaler Fluid Overload als Marker für Mortalität

Tabelle 8 zeigte einen signifikanten Unterschied zwischen Überlebenden und Nicht-Überlebenden in Hinblick auf die Variable Maximaler Fluid Overload. Es sollte untersucht werden, ob sich ein Wert für Maximalen Fluid Overload erarbeiten lässt, oberhalb dessen die 60-Tages-Mortalität von Patienten signifikant schlechter ist als die von Patienten unterhalb dieses Wertes, und zwar unabhängig vom Therapiezeitpunkt, zu dem dieser Wert während der Therapie überschritten wird. Zunächst wurde mittels ROC-Analyse der schärfste Trennwert (der Wert mit dem höchsten Youden-Index) gesucht, dieser lag in unserem Kollektiv bei 3,49%. Anschließend wurden entlang dieses Trennwerts zwei Gruppen gebildet. 60 Patienten wiesen einen höheren Maximalen Fluid Overload auf, 23 lagen stets unter diesem Grenzwert. Beide Gruppen sind in Tabelle 16 und Tabelle 17 gegenübergestellt.

Abbildung 21: ROC-Kurve zum Vorhersagewert des Maximalen Fluid Overload zu 60-Tages-Mortalität ($p < 0,004$)



ROC-Kurve mit maximalem Fluid-Overload als Test- und 60-Tages-Mortalität als Zustandsvariable

Tabelle 16: Gruppen nach Maximalem Fluid Overload: Baseline

	Unter 3,49%	Über 3,49%	p-Wert
Anzahl	23	60	
männlich	14 (29%)	34 (71%)	0,729
Extern kanüliert	10 (43%)	18 (30%)	0,245
Ziel Transplant	9 (39%)	24 (40%)	0,942
switch von ECCO2-R	0 (0%)	8 (13%)	0,065
switch zu va-ECMO	2 (9%)	3 (5%)	0,212
Vasopressoren Tag 0	11 (48%)	49 (82%)	0,002
IMV an Tag 0	18 (78%)	47 (78%)	0,994
Alter in Jahren	45,6 ± 17,1	49,1 ± 16,8	0,405
Gewicht in kg	84,8 ± 33,7	68,7 ± 20,5	0,040
Größe in cm	171,6 ± 13,6	169,3 ± 11,0	0,510
BMI	29,1 ± 8,7	23,6 ± 6,0	0,012
SOFA	7,2 ± 3,1	7,2 ± 3,5	0,934

Die Werte sind gezeigt als Mittelwert ± Standardabweichung oder als Anzahl (in Prozent). P-Werte kleiner als 0,05 wurden als signifikant gewertet. Als statistischer Test wurde für dichotome Variablen Chi Quadrat, für Normalverteilte der t-Test und für Nicht-normalverteilte der Mann-Whitney-U Test angewendet. BMI: Body Mass Index, SOFA-Score: Sepsis-related Organ Failure Assessment Score, ECCO2-R: Extracorporal CO2 Removal, va: veno-arteriell; ECMO: Extracorporale Membranoxygenierung, IMV: Invasive Mechanische Ventilation

Patienten, deren maximaler Fluid Overload unter 3,49% blieb, erhielten weniger häufig Vasopressoren zu Therapiebeginn. Außerdem bestand ein niedrigeres Gewicht ($68,7 \pm 20,5\text{kg}$ vs. $84,8 \pm 33,7\text{kg}$; $p=0,040$) und demnach ein niedrigerer BMI ($23,6 \pm 6 \text{ kg/m}^2$ vs. $29,1 \pm 8,7 \text{ kg/m}^2$, $p=0,012$)

in der Gruppe mit dem höheren maximalen Fluid Overload gegenüber der Gruppe mit dem niedrigeren maximalen Fluid Overload. Die ECMO-Therapie war in der Gruppe mit dem niedrigeren maximalen Fluid Overload kürzer ($14,0 \pm 13,9$ d vs. $23,6 \pm 17,5$ d; $p=0,011$), umfasste mehr IMV-freie Tage an Tag 60 ($28,6 \pm 19,4$ d vs. $16,6 \pm 21,7$ d; $p=0,019$), weniger Tage mit Vasopressorgabe ($2,2 \pm 3,3$ vs. $8,0 \pm 7,5$; $p<0,001$), und weniger Transfusionen ($12,3 \pm 16,4$ vs. $25,6 \pm 29,3$; $p=0,011$). Sie endete häufiger mit einer negativen Gesamtbilanz (5/23 (22%) vs. 46/60 (77%); $p<0,001$) und resultierte in einer niedrigeren Mortalität im Aufenthalt (3/23 (13%) vs. 34/60 (57%); $p<0,001$) und an Tag 60 (3/23 (13%) vs. 32/60 (53%); $p=0,001$). Patienten, deren maximaler Fluid Overload 3,49% nie überschritt, waren schon in den ersten 24h deutlich niedriger bilanziert als Patienten, die während der Therapie einen höheren Fluid Overload aufwiesen (-390 ± 1790 ml vs. 3349 ± 2484 ml; $p<0,001$).

Tabelle 17: Gruppen nach Maximalem Fluid Overload: Outcomes

Parameter	Einheit	Unter 3,49%	Über 3,49%	p-Wert
Anzahl	N	23	60	-
Tage an ECMO	[d]	14,0 ± 13,9	23,6 ± 17,5	0,011
ECMO-freie Tage d28	[d]	14,2 ± 10,4	6,1 ± 8,8	0,002
ECMO-freie Tage d60	[d]	41,6 ± 18,7	19,6 ± 22,5	<0,001
IMV-Weaning	-	17 (74%)	27 (45%)	0,018
IMV-freie Tage d28	[d]	6,7 ± 9,8	6,5 ± 9,0	0,908
IMV-freie Tage d60	[d]	28,6 ± 19,4	16,6 ± 21,7	0,019
Dialysepflichtig	-	10 (43%)	34 (57%)	0,281
CRRT-freie Tage d28	[d]	19,3 ± 11,7	18,6 ± 12,6	0,814
CRRT-freie Tage d60	[d]	43,7 ± 23,0	35,5 ± 25,1	0,166
Tage mit Vasopressorgabe	[d]	2,2 ± 3,3	8,0 ± 7,5	<0,001
Anzahl Transfusionen	N	12,3 ± 16,4	25,6 ± 29,3	0,011
Lactat bei Anlage	[mg/dl]	1,5 ± 0,7	2,3 ± 2,5	0,030
Lactat nach 2h	[mg/dl]	1,7 ± 1,2	3,4 ± 3,5	0,002
Lactat nach 24h	[mg/dl]	1,4 ± 0,5	2,1 ± 3,5	0,179
Bilanz 0-24h nach Anlage	[ml]	-390 ± 1790	3349 ± 2484	<0,001
Bilanz 0-6h	[ml]	626 ± 1791	1536 ± 1501	0,115
Bilanz 6-12h	[ml]	-62 ± 451	1067 ± 1915	0,001
Bilanz 12-24h	[ml]	-440 ± 1317	1310 ± 1350	0,002
Positive Gesamtbilanz	[ml]	5 (22%)	46 (77%)	<0,001
Mediane Volumenbilanz	[ml]	-369 ± 1713	630 ± 2273	0,035
Bilanz pro Tag	[ml]	-566 ± 921	1749 ± 5525	0,003
Gesamtbilanz	[ml]	-7996 ± 8834	13971 ± 19951	<0,001
Maximaler Fluid Overload	[%]	0,3 ± 2,6	31,9 ± 32,0	<0,001
Fluid Overload zu Studienende	[%]	-10,0 ± 12,6	23,8 ± 36,2	<0,001
Tod im Aufenthalt	-	3 (13%)	34 (57%)	<0,001
28-Tages Mortalität	-	2 (9%)	16 (27%)	0,075
60-Tages Mortalität	-	3 (13%)	32 (53%)	0,001

Die Werte sind gezeigt als Mittelwert ± Standardabweichung oder als Anzahl (in Prozent). P-Werte wurden mittel Chi-Quadrat-Test für dichotome beziehungsweise mittels t-Test für normalverteilte und Man-Whitney-U Test für nicht-normalverteilte Variablen ermittelt. P-Werte unter 0,05 wurden als signifikant angesehen. ECMO: Extracorporale Membranoxygenierung; IMV: Invasive Mechanische Ventilation; CRRT: continuous renal replacement therapy

Abbildung 7 lässt vermuten, dass Patienten, die die ECMO-Therapie nicht überleben, den maximalen Fluid Overload erst spät erreichen, weil sie kontinuierlich positiv bilanziert sind, während Überlebende, die häufiger ausgeglichen oder negativ bilanziert waren, diesen Punkt bereits früher in der Therapie erreichen. In diesem Fall würde die Analyse des maximalen Fluid Overload nur die kontinuierliche Positivbilanzierung widerspiegeln und gegenüber dem kumulativen Gesamtvolumen beziehungsweise kumulativem Fluid Overload keine eigene Aussagekraft bezüglich Outcome besitzen.

Abbildung 22: Höhe und Zeitpunkt des maximalen Fluid Overload in Gruppen nach Überlebenden und Nicht-Überlebenden (Mann-Whitney U Test für Zeitpunkt des maximalen Fluid Overload: $p=0,002$)

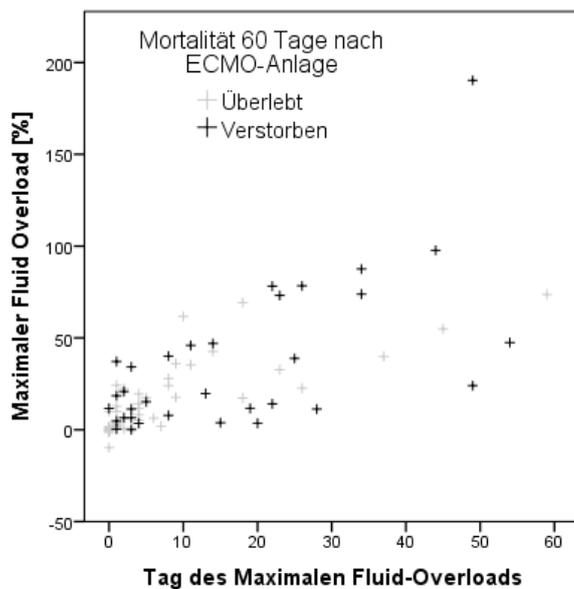


Abbildung 22 zeigt, dass der maximale Fluid Overload in der Gruppe der Nicht-Überlebenden später erreicht wird als in der Gruppe der Überlebenden (15,6 Tage vs. 7,2 Tage). Dieser Unterschied ist im Mann-Whitney U Test signifikant ($p=0,002$).

4.5 Frühester Zeitpunkt zur Unterscheidung zwischen Überlebenden und Nicht-Überlebenden anhand der Volumenbilanz

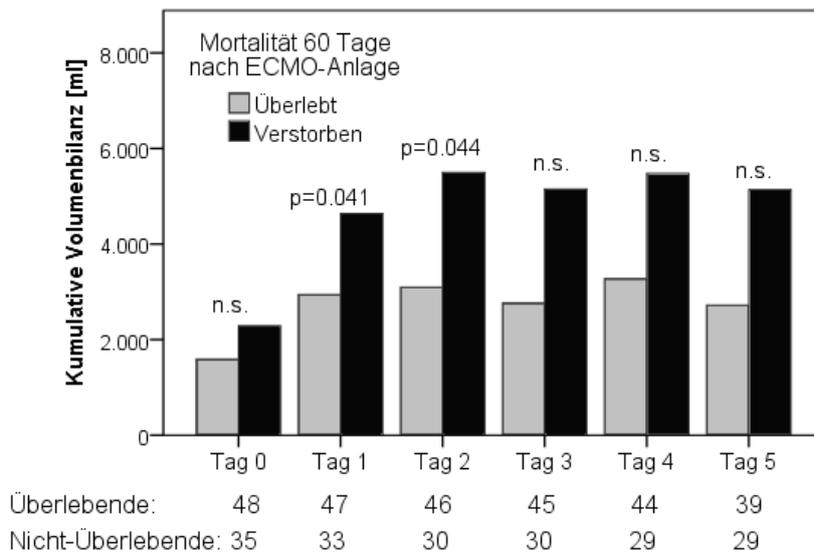
Anstatt nach einem Grenzvolumen für die ganze Therapie zu suchen, sollte nun ein möglichst früher Zeitpunkt ermittelt werden, an dem sich die Gruppen Überlebende und Nicht-Überlebende anhand der Volumenbilanz unterscheiden lassen. In Tabelle 18 sind die kumulativen Volumenbilanzen von Überlebenden und Nicht-Überlebenden der ersten 0-5 Tage ab ECMO-Anlage abgebildet, Abbildung 23 stellt diese grafisch dar.

Tabelle 18: Höhe der kumulativen Volumenbilanz im Verlauf der ersten 5 Tage in Gruppen nach Überlebenden und Nicht-Überlebenden an Tag 60

Volumenbilanz	Überlebende	N	Nicht-Überlebende	N	p-Wert
Tag 0	1568 ± 2274	48	2893 ± 3818	35	0,073
Tag 1	2494 ± 3876	47	5000 ± 6039	33	0,041
Tag 2	2608 ± 4887	46	5078 ± 5240	30	0,044
Tag 3	2691 ± 5313	45	4951 ± 5574	30	0,081
Tag 4	2996 ± 6264	44	5133 ± 5928	29	0,150
Tag 5	2239 ± 7609	39	4813 ± 6475	29	0,147

Die Werte sind gezeigt als Mittelwert ± Standardabweichung oder als Anzahl (in Prozent). P-Werte wurden mittels t-Test erhoben. P-Werte unter 0,05 wurden als signifikant angesehen

Abbildung 23: Darstellung der kumulativen Volumenbilanz der ersten fünf Tage in Gruppen nach Überlebenden und Nicht-Überlebenden



Obwohl sich bereits ab Tag 1 ein signifikanter Unterschied in der Volumenbilanz zwischen Überlebenden und Nicht-Überlebenden zeigt, ist dieser erst im späteren Verlauf groß genug, um einen sinnvollen Grenzwert für die Volumenbilanz zu definieren, oberhalb dessen die Wahrscheinlichkeit

für Mortalität im Aufenthalt und an Tag 60 signifikant höher ist als unterhalb. Gesucht war ein Wert, der sowohl klinisch praktikabel als auch trennscharf ist. Als klinisch praktikable Werte wurden 0ml, +250ml, +500ml und +1000ml untersucht. In diese Auswertung wurden nur Patienten eingeschlossen, die zum untersuchten Zeitpunkt (Tag 1, 2 und 3) noch am Leben und unter ECMO-Therapie waren. Die Ergebnisse sind in Tabelle 20, **Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.** und Tabelle 19 dargestellt.

Tabelle 19: Grenzwerte für die kumulative Volumenbilanz an Tag 1

	Darunter	Darüber	p-Wert
Trennung bei 0ml			
Anzahl	14	66	
Tod im Aufenthalt	4 (29%)	31 (47%)	0,208
28-Tages Mortalität	4 (29%)	13 (20%)	0,461
60-Tages Mortalität	4 (29%)	29 (44%)	0,289
Trennung bei 250ml			
Anzahl	16	64	
Tod im Aufenthalt	4 (25%)	31 (48%)	0,091
28-Tages Mortalität	4 (25%)	13 (20%)	0,682
60-Tages Mortalität	4 (25%)	29 (45%)	0,144
Trennung bei +500ml			
Anzahl	18	62	
Tod im Aufenthalt	6 (33%)	29 (47%)	0,312
28-Tages Mortalität	6 (33%)	11 (18%)	0,155
60-Tages Mortalität	6 (33%)	27 (44%)	0,438
Trennung bei +1000ml			
Anzahl	23	57	
Tod im Aufenthalt	8 (35%)	27 (47%)	0,304
28-Tages Mortalität	6 (26%)	11 (19%)	0,502
60-Tages Mortalität	8 (35%)	25 (44%)	0,455

Die Werte sind gezeigt als Anzahl (in Prozent). P-Werte wurden mittels Chi-Quadrat-Test ermittelt und bei Werten <0,05 als signifikant erachtet. ECMO: Extracorporale Membranoxygenierung

Tabelle 20: Grenzwerte für die kumulative Volumenbilanz an Tag 2

	Darunter	Darüber	p-Wert
Trennung bei 0ml			
Anzahl	14	62	
Tod im Aufenthalt	4 (29%)	28 (47%)	0,256
28-Tages Mortalität	4 (29%)	10 (20%)	0,278
60-Tages Mortalität	4 (29%)	26 (44%)	0,355
Trennung bei +250ml			
Anzahl	14	62	
Tod im Aufenthalt	4 (29%)	28 (47%)	0,256
28-Tages Mortalität	4 (29%)	10 (20%)	0,278
60-Tages Mortalität	4 (29%)	26 (44%)	0,355
Trennung bei +500ml			
Anzahl	17	59	
Tod im Aufenthalt	4 (24%)	28 (47%)	0,078
28-Tages Mortalität	4 (24%)	10 (17%)	0,537
60-Tages Mortalität	4 (24%)	26 (44%)	0,127
Trennung bei +1000ml			
Anzahl	24	52	
Tod im Aufenthalt	7 (32%)	25 (49%)	0,121
28-Tages Mortalität	5 (20%)	9 (18%)	0,712
60-Tages Mortalität	7 (28%)	23 (44%)	0,212

Die Werte sind gezeigt als Anzahl (in Prozent). P-Werte wurden mittels Chi-Quadrat-Test ermittelt und bei Werten <0,05 als signifikant erachtet. ECMO: Extracorporale Membranoxygenierung

Tabelle 21: Grenzwerte für die kumulative Volumenbilanz an Tag 3

	Darunter	Darüber	p-Wert
Trennung bei 0ml			
Anzahl	23	52	
Tod im Aufenthalt	5 (22%)	27 (52%)	0,015
28-Tages Mortalität	4 (17%)	10 (19%)	0,851
60-Tages Mortalität	5 (22%)	25 (48%)	0,032
Trennung bei +250ml			
Anzahl	23	52	
Tod im Aufenthalt	5 (22%)	27 (52%)	0,015
28-Tages Mortalität	4 (17%)	10 (19%)	0,850
60-Tages Mortalität	5 (22%)	25 (48%)	0,032
Trennung bei +500ml			
Anzahl	25	50	
Tod im Aufenthalt	7 (28%)	25 (50%)	0,069
28-Tages Mortalität	4 (16%)	10 (20%)	0,675
60-Tages Mortalität	6 (24%)	24 (48%)	0,046
Trennung bei +1000ml			
Anzahl	27	48	
Tod im Aufenthalt	7 (26%)	25 (52%)	0,028
28-Tages Mortalität	4 (14%)	10 (21%)	0,521
60-Tages Mortalität	6 (22%)	24 (50%)	0,018

Die Werte sind gezeigt als Anzahl (in Prozent). P-Werte wurden mittels Chi-Quadrat-Test ermittelt und bei Werten <0,05 als signifikant erachtet. ECMO: Extracorporale Membranoxygenierung

An Tag zwei gelang im untersuchten Bereich keine Trennung in Gruppen mit signifikant unterschiedlichen Mortalitätsvariablen. An Tag drei ließen sich jedoch bereits entlang verschiedener

Grenzwerte zwei Gruppen mit unterschiedlicher 60-Tages- und ECMO-Mortalität bilden, ebenso an Tag 4. Die niedrigsten p-Werte für unterschiedliche Mortalität an Tag 3 fanden sich bei einer Trennung in eine Gruppe über und eine Gruppe unter 0ml Kumulativbilanz zu diesem Zeitpunkt. In der ROC-Analyse (Abbildung 24, Seite 53) zeigte sich an dieser Stelle der höchste Youden-Index, die Sensitivität erreichte 87% bei einer Spezifität von 40%.

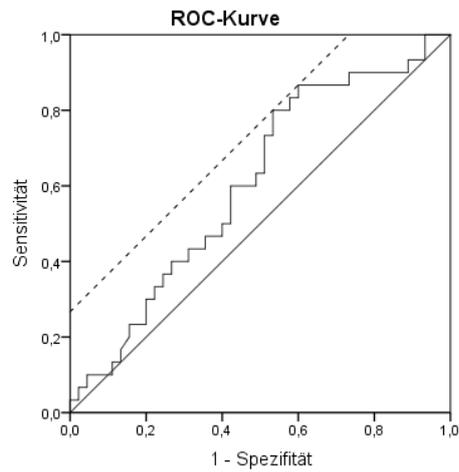
Zu einem späteren Zeitpunkt hätte möglicherweise eine noch bessere Trennschärfe zwischen Überlebenden und Nicht-Überlebenden bestanden, aber es sollte ein klinisch praktikabler und vor allem früher Cut-Off Wert bestimmt werden. Es wurden Gruppen ober- und unterhalb dieses Werts verglichen und in Tabelle 22 und Tabelle 23 gegenübergestellt.

Tabelle 22: Kumulative Volumenbilanz über und unter 0ml an Tag 3: Baseline

Parameter	Einheit	Unter 0ml	Über 0ml	p-Wert
Anzahl	N	24	51	
männlich	-	13 (57%)	31 (60%)	0,802
Extern kanüliert	-	13 (57%)	11 (21%)	0,002
Ziel Transplant	-	9 (39%)	22 (42%)	0,797
Vasopressoren Tag 0	-	13 (57%)	43 (83%)	0,016
IMV an Tag 0	-	21 (91%)	39 (75%)	0,104
Alter	[a]	45 ± 17	48 ± 17	0,444
Gewicht	[kg]	77,8 ± 27,3	70,3 ± 25,9	0,270
Größe	[cm]	167,6 ± 11,6	169,6 ± 11,3	0,536
BMI	[m ² /kg]	27,5 ± 8,3	24,0 ± 6,8	0,115
SOFA	-	7,5 ± 2,6	7,0 ± 3,4	0,583

Die Werte sind gezeigt als Mittelwert ± Standardabweichung oder als Anzahl (in Prozent). P-Werte kleiner als 0,05 wurden als signifikant gewertet. Als statistischer Test wurde für dichotome Variablen Chi Quadrat, für Normalverteilte der t-Test und für Nicht-normalverteilte der Mann-Whitney-U Test angewendet. BMI: Body Mass Index, SOFA-Score: Sepsis-related Organ Failure Assessment Score, ECCO2-R: Extracorporeal CO2 Removal, va: veno-arteriell; ECMO: Extracorporale Membranoxygenierung, IMV: Invasive Mechanische Ventilation

Abbildung 24: ROC-Kurve zur kumulativen Volumenbilanz an Tag 3 (N=75) und Mortalität an Tag 60



Diagonale Segmente ergeben sich aus Bindungen.

ROC-Kurve mit der kumulativen Volumenbilanz an Tag 3 als Test- und 60-Tages-Mortalität als Zustandsvariable

Tabelle 23: Kumulative Volumenbilanz über und unter 0ml an Tag 3: Outcomes

Parameter	Einheit	Unter 0ml	Über 0ml	p-Wert
Anzahl	N	23	52	
Tage an ECMO	[d]	17,5 ± 12,0	25,5 ± 17,9	0,014
ECMO-freie Tage d28	[d]	10,2 ± 8,8	6,8 ± 9,4	0,065
ECMO-freie Tage d60	[d]	33,8 ± 21,2	21,6 ± 22,8	0,014
IMV-Weaning	-	16 (38%)	26 (50%)	0,115
IMV-freie Tage d28	[d]	5,1 ± 7,8	7,1 ± 9,2	0,326
IMV-freie Tage d60	[d]	23,2 ± 20,0	19,0 ± 22,2	0,422
Dialysepflichtig	-	9 (39%)	30 (57%)	0,138
CRRT-freie Tage d28	[d]	19,8 ± 11,8	19,5 ± 12,0	0,919
CRRT-freie Tage d60	[d]	45,7 ± 22,3	36,1 ± 24,3	0,102
Tage mit Vasopressorgabe	[d]	3,7 ± 6,1	8,5 ± 7,2	<0,001
Anzahl Transfusionen	N	16,5 ± 18,2	27,1 ± 30,5	0,067
Lactat bei Anlage	[mg/dl]	2,2 ± 2,0	1,8 ± 1,6	0,461
Lactat nach 2h	[mg/dl]	2,8 ± 2,4	2,8 ± 3,1	0,978
Lactat nach 24h	[mg/dl]	1,8 ± 1,5	1,5 ± 0,8	0,362
Bilanz 0-24h nach Anlage	[ml]	-335 ± 1747	3370 ± 2536	<0,001
Positive Gesamtbilanz	-	5 (22%)	40 (77%)	<0,001
Mediane Volumenbilanz	[ml]	-558,7 ± 520	576 ± 1160	<0,001
Bilanz pro Tag	[ml]	-474 ± 621	739 ± 815	<0,001
Gesamtbilanz ohne Transfusionen	[ml]	-6399 ± 11307	14525 ± 20991	<0,001
Maximaler Fluid Overload	[%]	4,4 ± 9,3	34,1 ± 34,0	<0,001
Fluid Overload zu Studienende	[%]	-8,1 ± 16,2	25,4 ± 38,0	<0,001
Tod im Aufenthalt	-	5 (22%)	27 (52%)	0,015
28-Tages Mortalität	-	4 (17%)	10 (19%)	0,850
60-Tages Mortalität	-	5 (22%)	25 (48%)	0,032

Die Werte sind gezeigt als Mittelwert ± Standardabweichung oder als Anzahl (in Prozent). P-Werte wurden mittel Chi-Quadrat-Test für dichotome beziehungsweise mittels t-Test für normalverteilte und Man-Whitney-U Test für nicht-normalverteilte Variablen ermittelt. P-Werte unter 0,05 wurden als signifikant angesehen. ECMO: Extracorporale Membranoxygenierung; IMV: Invasive Mechanische Ventilation; CRRT: continuous renal replacement therapy

Es zeigten sich nicht nur die beschriebenen Unterschiede in der Mortalität, sondern auch statistisch signifikante Unterschiede bei den ECMO-freien Tagen an Tag 60 und der ECMO-Dauer, die in der Gruppe der positiv Bilanzierten mit 25,5 Tagen fast anderthalbmal so lang war wie in der Gruppe mit weniger als 0ml Kumulativbilanz an Tag 3 (17,5 Tage).

Auch die Flüssigkeitsbilanz 0-24h nach Anlage (-335 ± 1747ml vs. 3370 ± 2536ml; p<0,001) und die Gesamtbilanz (-6399 ± 11307 vs. 14525 ± 20991; p<0,001), der maximale Fluid Overload (4,4 ± 9,3 vs. 34,1 ± 34; p<0,001), der Fluid Overload zu Therapieende (-8,1 ± 16,2 vs. 25,4 ± 38,0; p<0,001) sowie die Bilanz pro Tag (-474 ± 621ml vs. 739 ± 815ml; p<0,001) unterschied sich signifikant zwischen der Gruppe mit einer negativen gegenüber der Gruppe mit einer positiven Volumenbilanz an Tag 3.

Die Variable „Tage mit Vasopressorgabe“ unterscheid sich signifikant, dieser Unterschied lässt

sich aber möglicherweise auf die unterschiedlich lange Therapiedauer zurückzuführen.

Abbildung 25: Volumenvorlauf in Gruppen nach Gesamtbilanz zu Tag 3

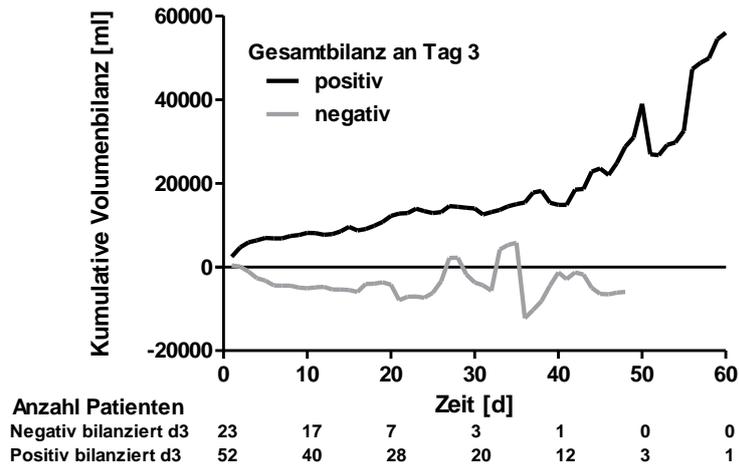


Abbildung 26: Kaplan-Meier Überlebenskurve in Gruppen nach Gesamtbilanz zu Tag 3 (Log-Rank Test: $p=0,162$)

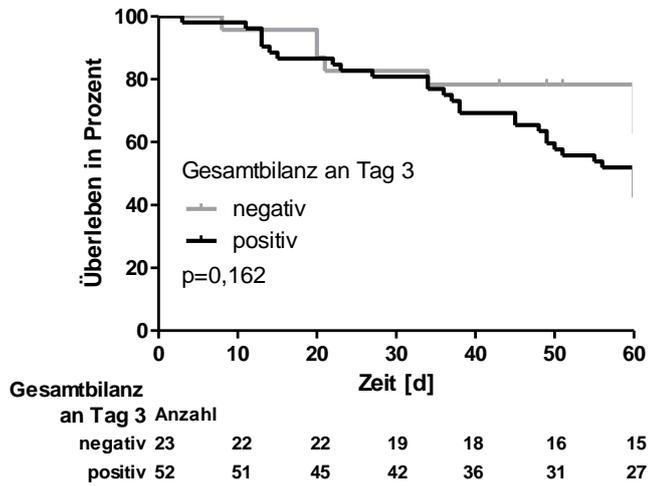
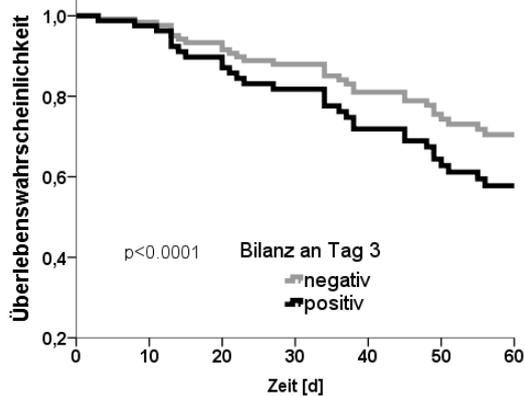


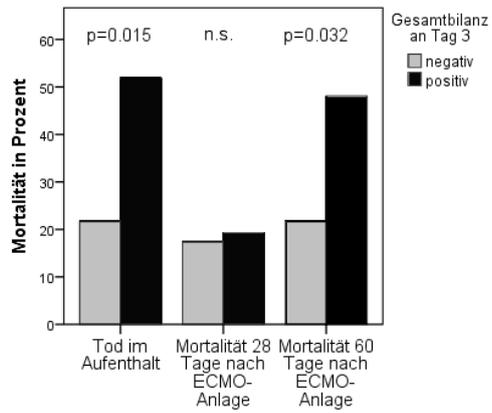
Abbildung 27: Cox-Regression in Gruppen nach Volumenbilanz an Tag 3 und Alter



Mittels Cox-Regression wurde die Überlebenszeitanalyse erweitert. Es wurden die beiden Faktoren „Alter“ und „Positive Volumenbilanz an Tag 3“ verwendet. Untersucht wurden nur Patienten, die an Tag 3 noch am Leben und an ECMO waren. Es ergab sich ein insgesamt signifikantes Modell im Omnibus-Test ($p=0,0001$). Von beiden untersuchten Variablen war jedoch nur das Alter signifikant und ging mit einer Risikozunahme für Mortalität von 1,036/Jahr in das Modell ein. Die Risikozunahme durch Volumenbilanz wurde als 1,011/Liter errechnet.

In der binär logistischen Regression mit der abhängigen Variable „Mortalität an Tag 60“ und den beiden unabhängigen Variablen „Alter in Jahren“ und „Positive Volumenbilanz an Tag 3“ ergab sich ebenfalls kein signifikanter Einfluss der letztgenannten Variable ($p=0,052$).

Abbildung 28: Mortalität im Aufenthalt, nach 28 und nach 60 Tagen in Gruppen nach Gesamtbilanz an Tag 3



4.6 Flüssigkeitseinfuhr als alleiniger Parameter

Wir untersuchten, ob der Unterschied in der Volumenbilanz zwischen Überlebenden und Nicht-Überlebenden durch eine gesteigerte Volumenzufuhr oder eine erniedrigte Volumenausscheidung zustande kommt. Dazu wurde für jeden Patienten der Mittelwert seiner Volumenein- und -ausfuhr ermittelt und zwischen Überlebenden und Nicht-Überlebenden verglichen. Dies ist in Tabelle 24 dargestellt und kommt auch in Abbildung 29 zum Ausdruck.

Tabelle 24: Volumenein- und -ausfuhr in Gruppen nach Überlebenden und Nicht-Überlebenden an Tag 60

	Alle (N=83)	Überlebende (N=48)	Nicht-Über- lebende (N=35)	p-Wert
Mittlere Aufnahme [ml]	4931 ± 4411	3977 ± 1020	6242 ± 6515	0,020
Mittlere Ausfuhr [ml]	3824 ± 1128	3924 ± 1095	3686 ± 1174	0,346

Die Werte sind gezeigt als Mittelwert ± Standardabweichung. P-Werte wurden mittels t-Test für normalverteilte und Man-Whitney-U Test für nicht-normalverteilte Variablen ermittelt. P-Werte unter 0,05 wurden als signifikant angesehen.

Abbildung 29: Volumeneinfuhr [ml] über die Zeit in Gruppen nach Überlebenden und Nicht-Überlebenden

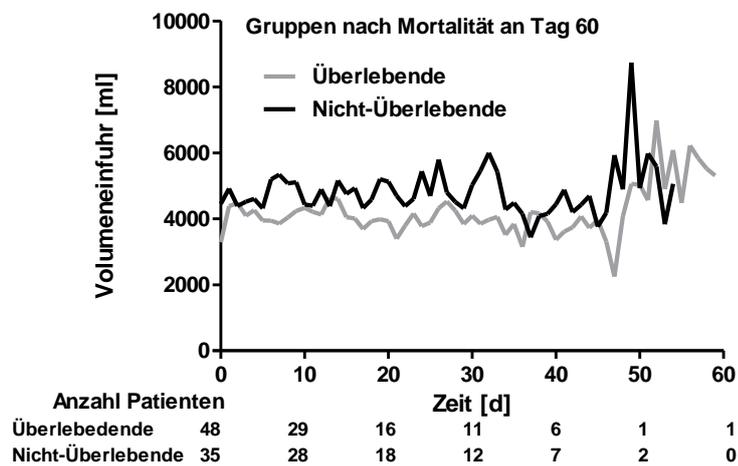
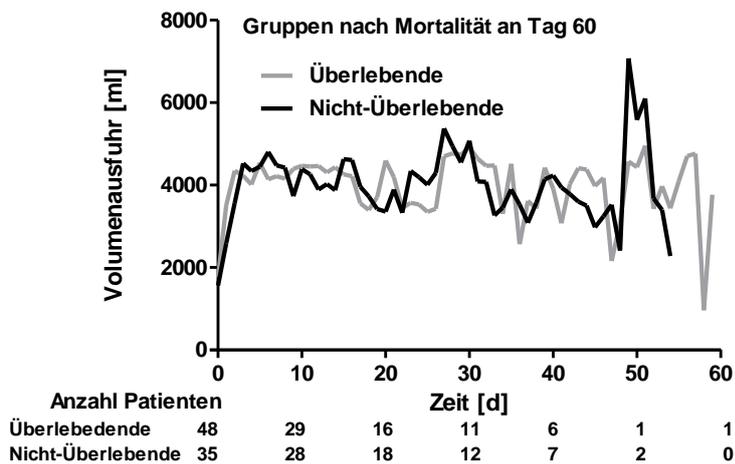


Abbildung 30: Volumenausfuhr [ml] über die Zeit in Gruppen nach Überlebenden und Nicht-Überlebenden



Es zeigte sich, dass ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen in der Volumenaufnahme, nicht jedoch in der Volumenausfuhr besteht. Ein Grenzwert der Volumenaufnahme zu einem frühen Zeitpunkt, der das Kollektiv in zwei Gruppen mit signifikant unterschiedlichem Outcome teilt wäre wünschenswert, weil die Volumenaufnahme leichter und zuverlässiger zu erheben ist als die Volumenausfuhr, welche Größen wie die perspiratio insensibilis, Blutungen und andere, nicht direkt erfassbare Parameter enthält. Der Wert der Volumenaufnahme schwankt stark zwischen verschiedenen Tagen. Deshalb wurde die Höhe der Volumenaufnahme nicht an einzelnen Tagen verglichen, sondern die kumulative Volumeneinfuhr seit ECMO-Kanülierung errechnet und verglichen. Massentransfusionen zählten hier in vollem Umfang zur Volumeneinfuhr dazu. Untersucht wurden nur Patienten, die bis zum ausgewählten Tag noch am Leben und unter ECMO-Therapie waren. Dies ist in Tabelle 25 aufgeführt.

Tabelle 25: Kumulative Volumenaufnahme bis Tag 10 nach Überlebenden und Nicht-Überlebenden

	[ml]	N	Überlebende	N	Nicht-Überlebende	p-Wert
Tag 0	[ml]	48	3290 ± 2286	35	4457 ± 3523	0,092
Tag 1	[ml]	47	7594 ± 3362	35	9376 ± 5445	0,093
Tag 2	[ml]	45	12177 ± 4279	30	13090 ± 4627	0,392
Tag 3	[ml]	45	16223 ± 4995	30	17491 ± 5365	0,307
Tag 4	[ml]	43	20795 ± 5828	29	22011 ± 6216	0,408
Tag 5	[ml]	40	25188 ± 6728	29	26136 ± 7157	0,579
Tag 6	[ml]	39	29134 ± 7442	29	31188 ± 8748	0,312
Tag 7	[ml]	35	33465 ± 8388	29	36219 ± 10292	0,252
Tag 8	[ml]	33	38103 ± 9045	29	40944 ± 12121	0,306
Tag 9	[ml]	30	42479 ± 10278	28	46132 ± 13260	0,249
Tag 10	[ml]	29	47195 ± 11424	28	50525 ± 14328	0,338

Die Werte sind gezeigt als Mittelwert ± Standardabweichung oder als Anzahl (in Prozent). P-Werte kleiner als 0,05 wurden als signifikant gewertet. Als statistischer Test wurde für dichotome Variablen Chi Quadrat, für Normalverteilte der t-Test und für Nicht-normalverteilte der Mann-Whitney-U Test angewendet. BMI: Body Mass Index, SOFA-Score: Sepsis-related Organ Failure Assessment Score, ECCO2-R: Extracorporal CO2 Removal, va: veno-arteriell; ECMO: Extracorporale Membranoxygenierung, IMV: Invasive Mechanische Ventilation

Obwohl Nicht-Überlebende stets eine höhere Volumenaufnahme zeigten als Überlebende, ergab sich bis Tag 10 kein signifikanter Unterschied, sodass dieser Ansatz verworfen wurde.

4.7 Auswertung in Gruppen nach Behandlungsziel

In unserem Kollektiv befanden sich sowohl Patienten mit dem Therapieziel Organtransplantation und Patienten mit dem Therapieziel der Erholung der eigenen Lunge. Die Vermutung liegt nahe, dass unterschiedliche Grunderkrankungen und auch ein unterschiedlicher Volumenbedarf zwischen beiden Gruppen vorliegt. Deshalb sollten Unterschiede zwischen Patienten mit Therapieziel Organtransplantation und Patienten mit dem Therapieziel der Erholung der eigenen Lunge untersucht werden. Beide Gruppen sind in Tabelle 26 und Tabelle 27 gegenübergestellt.

Tabelle 26: Gruppen nach Behandlungsziel: Baseline

Parameter	Einheit	Organerholung	Transplantation	p-Wert
Anzahl	N	50	33	
Geschlecht	-	31 (62%)	17 (52%)	0,344
Alter in Jahren	[a]	52,2 ± 17,6	42,0 ± 13,7	0,004
Gewicht in kg	[kg]	83,2 ± 24,2	57,9 ± 19,9	<0,001
Größe in cm	[cm]	172 ± 11	166 ± 12	0,060
BMI	[m ² /kg]	28,2 ± 7,0	20,1 ± 4,7	<0,001
Extern kanüliert	-	7 (14%)	7 (21%)	0,455
switch von ECCO2-R	-	2 (4%)	6 (18%)	0,032
switch zu va-ECMO	-	1 (2%)	4 (12%)	0,072
Vasopressoren Tag 0	-	34 (68%)	26 (79%)	0,283
IMV an Tag 0	-	42 (84%)	23 (70%)	0,122
SOFA	-	7,4 ± 3,8	7,0 ± 2,9	0,601

Die Werte sind gezeigt als Mittelwert ± Standardabweichung oder als Anzahl (in Prozent). P-Werte kleiner als 0,05 wurden als signifikant gewertet. Als statistischer Test wurde für dichotome Variablen Chi Quadrat, für Normalverteilte der t-Test und für Nicht-normalverteilte der Mann-Whitney-U Test angewendet. BMI: Body Mass Index, SOFA-Score: Sepsis-related Organ Failure Assessment Score, ECCO2-R: Extracorporal CO2 Removal, va: veno-arteriell; ECMO: Extracorporale Membranoxygenierung, IMV: Invasive Mechanische Ventilation

Patienten mit dem Ziel der Organerholung waren älter (52,2 ± 17,6a vs. 42,0 ± 13,7a; p=0,004) und wiesen zu Therapiebeginn ein höheres Körpergewicht auf (83,2 ± 24,2kg vs. 57,9 ± 19,9kg; p<0,001).

Tabelle 27: Gruppen nach Behandlungsziel: Outcomes

Parameter	Einheit	Organerholung	Transplantation	p-Wert
Anzahl	N	50	33	
Tage an ECMO	[d]	19,4 ± 17,0	23,3 ± 17,1	0,308
ECMO-freie Tage d28	[d]	8,2 ± 9,6	8,6 ± 10,5	0,862
ECMO-freie Tage d60	[d]	24,3 ± 23,9	27,8 ± 23,2	0,514
IMV-Weaning	-	25 (50%)	19 (58%)	0,499
IMV-freie Tage d28	[d]	6,4 ± 9,1	6,8 ± 9,4	0,826
IMV-freie Tage d60	[d]	19,5 ± 21,5	20,6 ± 22,3	0,820
Dialysepflichtig	-	29 (58%)	15 (45%)	0,262
CRRT-freie Tage d28	[d]	17,1 ± 11,9	21,2 ± 12,7	0,148
CRRT-freie Tage d60	[d]	35,2 ± 25	41,7 ± 24,0	0,236
Tage mit Vasopressorgabe	[d]	6,1 ± 7,1	6,9 ± 7,1	0,649
Anzahl Transfusionen	N	17,6 ± 18,2	28,6 ± 35,8	0,110
Lactat bei Anlage	[mg/dl]	2,6 ± 2,7	1,3 ± 0,6	0,003
Lactat nach 2h	[mg/dl]	3,5 ± 3,7	2,0 ± 1,4	0,008
Lactat nach 24h	[mg/dl]	2,4 ± 3,8	1,2 ± 0,5	0,040
Positive Gesamtbilanz	-	29 (58%)	22 (67%)	0,427
Bilanz 0-24h nach Anlage	[ml]	2338 ± 3109	2887 ± 2432	0,488
Mediane Volumenbilanz	[ml]	167 ± 2583	636 ± 1310	0,279
Bilanz pro Tag	[ml]	1440 ± 6166	604 ± 993	0,351
Gesamtbilanz	[ml]	4081 ± 17362	13646 ± 22801	0,045
Maximaler Fluid Overload	[%]	15,5 ± 17,5	35,0 ± 41,3	0,014
Fluid Overload zu Studienende	[%]	6,5 ± 21,3	26,3 ± 46,7	0,028
Tod im Aufenthalt	-	25 (50%)	12 (36%)	0,221
28-Tages Mortalität	-	14 (28%)	4 (12%)	0,068
60-Tages Mortalität	-	24 (48%)	11 (33%)	0,185

Die Werte sind gezeigt als Mittelwert ± Standardabweichung oder als Anzahl (in Prozent). P-Werte wurden mittel Chi-Quadrat-Test für dichotome beziehungsweise mittels t-Test für normalverteilte und Man-Whitney-U Test für nicht-normalverteilte Variablen ermittelt. P-Werte unter 0,05 wurden als signifikant angesehen. ECMO: Extracorporale Membranoxygenierung; IMV: Invasive Mechanische Ventilation; CRRT: continuous renal replacement therapy

Sie wiesen zu allen untersuchten Zeitpunkten höhere Lactatwerte und zu Therapieende eine niedrigere Gesamtbilanz (4081 ± 17362ml vs. 13646 ± 22801ml; p=0,045) und einen niedrigeren Fluid Overload (6,5 ± 21,3 vs. 26,3 ± 46,7; p=0,028) auf als Patienten mit dem Ziel einer Organtransplantation. Außerdem erreichten sie einen weniger hohen maximalen Fluid Overload während der Therapie (15,5 ± 17,5 vs. 35,0 ± 41,3; p=0,014).

Abbildung 31: Verlauf der kumulativen Volumenbilanz in Gruppen nach Therapieziel

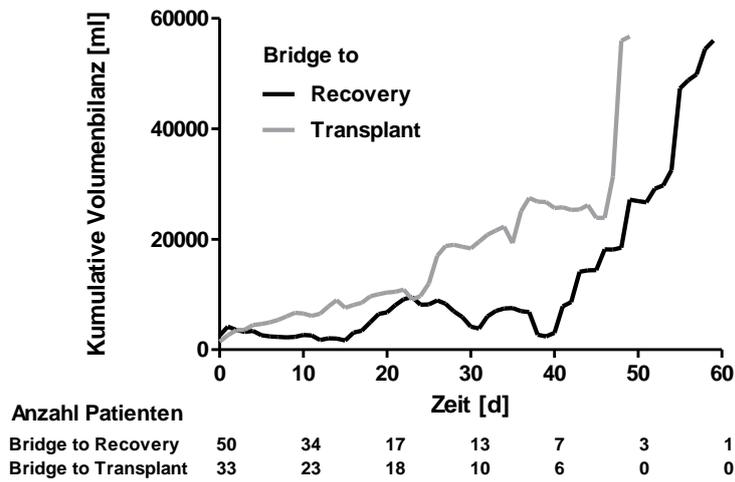


Abbildung 32: Kaplan-Meier Kurve in Gruppen nach Therapieziel (Log-Rank: $p=0.268$)

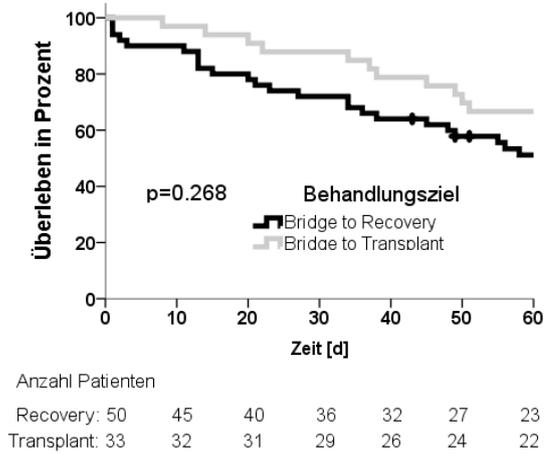
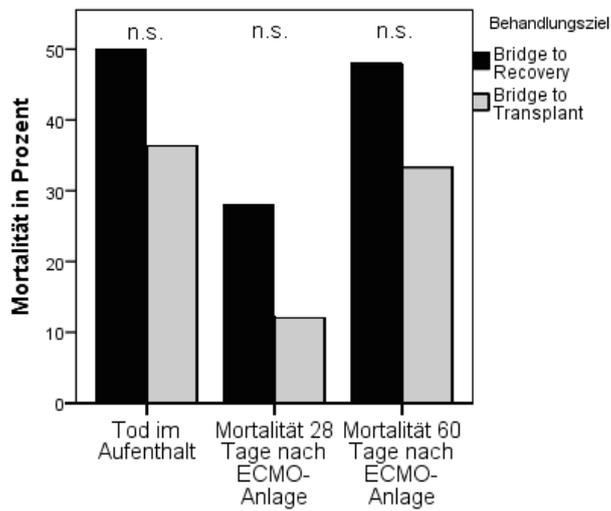


Abbildung 33: Mortalität in Gruppen nach Therapieziel



4.8 Gegenüberstellung Überlebender und Nicht-Überlebender in Subgruppen nach Therapieziel

Da sich eine deutlich höhere Gesamtbilanz der Patienten mit dem Ziel einer Organtransplantation gegenüber denen mit dem Ziel der Organerholung zeigte, erfolgte eine getrennte Analyse dieser beiden Subgruppen. Hierfür werden die Überlebenden und Nicht-Überlebenden beider Subgruppen gegenübergestellt und verglichen. So wollen wir den Einfluss der Volumenbilanz speziell bei Patienten mit dem Therapieziel der Organtransplantation untersuchen.

Tabelle 28: Gesonderte Auswertung der Patienten mit dem Ziel Organtransplantation: Baseline

	Einheit	Überlebende	Nicht-Überlebende	p-Wert
Anzahl	N	22	11	
Alter in Jahren	[a]	42 ± 15	43 ± 12	0,790
männlich	-	12 (55%)	5 (45%)	0,622
Extern kanüliert	-	6 (27%)	2 (18%)	0,566
switch von ECCO2-R	-	3 (14%)	3 (27%)	0,338
switch zu va-ECMO	-	1 (5%)	3 (27%)	0,142
Vasopressoren Tag 0	-	17 (77%)	9 (82%)	0,763
IMV an Tag 0	-	16 (73%)	7 (64%)	0,592
Gewicht in kg	[kg]	55,5 ± 19,0	62,6 ± 21,9	0,371
Größe in cm	[cm]	166,4 ± 13,9	166,5 ± 9,2	0,989
BMI	[m ² /kg]	19,7 ± 4,8	20,8 ± 4,6	0,549
SOFA	-	6,8 ± 2,9	7,2 ± 3,0	0,745

Die Werte sind gezeigt als Mittelwert ± Standardabweichung oder als Anzahl (in Prozent). P-Werte kleiner als 0,05 wurden als signifikant gewertet. Als statistischer Test wurde für dichotome Variablen Chi Quadrat, für Normalverteilte der t-Test und für Nicht-normalverteilte der Mann-Whitney-U Test angewendet. BMI: Body Mass Index, SOFA-Score: Sepsis-related Organ Failure Assessment Score, ECCO2-R: Extracorporal CO2 Removal, va: veno-arteriell; ECMO: Extracorporale Membranoxygenierung, IMV: Invasive Mechanische Ventilation

Zwischen den Überlebenden und Nicht-Überlebenden bestand in dieser Subgruppe kein klinisch relevanter oder statistisch signifikanter Unterschied bezüglich der prätherapeutischen Variablen, insbesondere Alter und SOFA-Score waren nahezu identisch.

Tabelle 29: Gesonderte Auswertung der Patienten mit dem Ziel Organtransplantation: Outcomes

Parameter	Einheit	Überlebende	Nicht-Überlebende	p-Wert
Anzahl	N	22	11	
Tage an ECMO	[d]	19,5 ± 17,3	31,0 ± 14,4	0,055
ECMO-freie Tage d28	[d]	12,6 ± 10,7	0,5 ± 1,2	<0,001
ECMO-freie Tage d60	[d]	40,5 ± 17,1	2,5 ± 6,6	<0,001
IMV-Weaning	-	18 (82%)	1 (9%)	<0,001
IMV-freie Tage d28	[d]	7,4 ± 10,2	5,6 ± 8,0	0,589
IMV-freie Tage d60	[d]	26,6 ± 22,6	8,5 ± 16,8	0,015
Dialysepflichtig	-	10 (45%)	5 (45%)	1,000
Positive Gesamtbilanz	-	13 (59%)	9 (82%)	0,192
CRRT-freie Tage d28	[d]	22,7 ± 13,2	18,2 ± 11,6	0,323
CRRT-freie Tage d60	[d]	44,7 ± 21,7	35,6 ± 28,1	0,361
Tage mit Vasopressorgabe	[d]	4,7 ± 6,1	11,2 ± 7,3	0,020
Anzahl Transfusionen	[mg/dl]	14,0 ± 17,6	57,6 ± 45,2	0,010
Lactat bei Anlage	[mg/dl]	1,4 ± 0,7	1,1 ± 0,5	0,160
Lactat nach 2h	[mg/dl]	1,9 ± 1,4	2,0 ± 1,4	0,967
Lactat nach 24h	-	1,2 ± 0,5	1,0 ± 0,3	0,187
Bilanz 0-24h nach Anlage	[ml]	2314 ± 2148	3842 ± 2700	0,170
Mediane Volumenbilanz	[ml]	564 ± 1527	779 ± 751	0,593
Bilanz pro Tag	[ml]	394 ± 1053	1023 ± 735	0,056
Gesamtbilanz ohne Transfusionen	[ml]	4670 ± 14279	31598 ± 26527	0,001
Maximaler Fluid Overload	[%]	19,3 ± 23,0	66,3 ± 52,2	0,001
Fluid Overload zu Studienende	[%]	9,1 ± 29,7	60,7 ± 56,4	0,002

Die Werte sind gezeigt als Mittelwert ± Standardabweichung oder als Anzahl (in Prozent). P-Werte wurden mittel Chi-Quadrat-Test für dichotome beziehungsweise mittels t-Test für normalverteilte und Man-Whitney-U Test für nicht-normalverteilte Variablen ermittelt. P-Werte unter 0,05 wurden als signifikant angesehen. ECMO: Extracorporale Membranoxygenierung; IMV: Invasive Mechanische Ventilation; CRRT: continuous renal replacement therapy

Es stellte sich heraus, dass die Gruppe der Nicht-Überlebenden in dieser Subgruppe signifikant weniger ECMO- und IMV-freie Tage erlebte, mehr Transfusionen erhielt und mehr Tage mit Vasopressorgabe aufwies. Besonders interessant ist jedoch, dass diese Gruppe bei Studienende signifikant höher positiv bilanziert war - fast siebenmal so hoch (4670 ± 14279 ml vs. 31598 ± 26527 ml), obwohl der Anteil der zu Studienende positiv bilanzierten Patienten nicht signifikant höher war. Zusätzlich fielen die Variablen „maximaler Fluid Overload“ und „Fluid Overload zu Studienende“ signifikant höher aus. Die Volumenbilanz pro Tag war in beiden Gruppen positiv und in der Gruppe der Nicht-Überlebenden tendenziell höher, der Unterschied war jedoch nicht signifikant.

Tabelle 30: Gesonderte Auswertung der Patienten mit dem Ziel Organerholung: Baseline

Parameter	Einheit	Überlebende (N=26)	Nicht-Überlebende (N=24)	p-Wert
Alter	[a]	42 ± 17	63 ± 9	< 0,001
Gewicht	[kg]	85,3 ± 30,2	81,0 ± 15,5	0,527
Größe	[cm]	172,8 ± 11,5	171,1 ± 10,9	0,597
BMI	[m ² /kg]	27,9 ± 8,0	28,5 ± 5,6	0,764
männlich	-	16 (62%)	15 (63%)	0,944
Extern kanüliert	-	13 (50%)	7 (29%)	0,133
switch von ECCO2-R	-	1 (4%)	1 (4%)	0,954
switch zu va-ECMO	-	0 (0%)	1 (4%)	0,293
Vasopressoren Tag 0	-	17 (65%)	17 (71%)	0,682
IMV an Tag 0	-	23 (88%)	19 (79%)	0,370
SOFA	-	8,2 ± 3,2	6,9 ± 4,1	0,353

Die Werte sind gezeigt als Mittelwert ± Standardabweichung oder als Anzahl (in Prozent). P-Werte kleiner als 0,05 wurden als signifikant gewertet. Als statistischer Test wurde für dichotome Variablen Chi Quadrat, für Normalverteilte der t-Test und für Nicht-normalverteilte der Mann-Whitney-U Test angewendet. BMI: Body Mass Index, SOFA-Score: Sepsis-related Organ Failure Assessment Score, ECCO2-R: Extracorporeal CO2 Removal, va: veno-arteriell; ECMO: Extracorporale Membranoxygenierung, IMV: Invasive Mechanische Ventilation

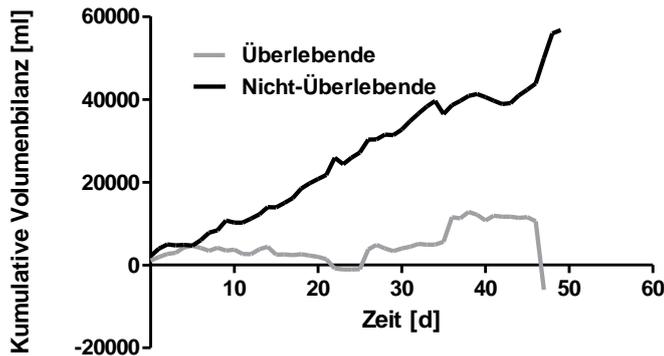
In der Subgruppe der Patienten mit dem Ziel der Organerholung fiel auf, dass Überlebende jünger waren als Nicht-Überlebende (42 ± 17a vs. 63 ± 9a; p<0,001). Geschlecht, Größe, Gewicht oder Sofa-Score bei Anlage unterschieden sich zwischen beiden Gruppen nicht signifikant voneinander. Überlebende waren zu Therapieende seltener positiv bilanziert (8/26 (31%) vs. 21/24 (88%); p<0,001) und wiesen eine niedrigere Gesamtbilanz auf (-2402 ± 15728ml vs. 11104 ± 16565ml; p=0,005).

Tabelle 31: Gesonderte Auswertung der Patienten mit dem Ziel Organerholung: Outcomes

		Überlebende	Nicht-Überlebende	p-Wert
Anzahl	N	26	24	
Tage an ECMO	[d]	17,9 ± 17,0	21,0 ± 17,3	0,537
ECMO-freie Tage d28	[d]	13,8 ± 8,6	2,1 ± 6,3	<0,001
ECMO-freie Tage d60	[d]	42,4 ± 15,4	4,6 ± 13,7	<0,001
IMV-Weaning	-	23 (88%)	2 (8%)	<0,001
IMV-freie Tage d28	[d]	8,5 ± 9,3	4,0 ± 8,4	0,082
IMV-freie Tage d60	[d]	31,7 ± 19,9	6,3 ± 14,1	<0,001
Dialysepflichtig	-	13 (50%)	16 (67%)	0,233
CRRT-freie Tage d28	[d]	18,2 ± 11,9	16,0 ± 12,0	0,537
CRRT-freie Tage d60	[d]	40,7 ± 23,7	29,1 ± 25,4	0,102
Tage mit Vasopressorgabe	[d]	4,2 ± 4,5	8,2 ± 8,8	0,058
Anzahl Transfusionen	N	14,7 ± 15,6	20,7 ± 20,6	0,257
Lactat bei Anlage	[mg/dl]	2,8 ± 2,7	2,4 ± 2,7	0,623
Lactat nach 2h	[mg/dl]	3,8 ± 4,1	3,3 ± 3,2	0,609
Lactat nach 24h	[mg/dl]	1,8 ± 1,2	3,2 ± 5,7	0,324
Bilanz 0-24h nach Anlage	-	1503 ± 2991	3052 ± 3133	0,210
Mediane Volumenbilanz	[ml]	-468 ± 1124	855 ± 3447	0,084
Bilanz pro Tag	[ml]	-237 ± 1029	3257 ± 8558	0,059
Positive Gesamtbilanz	[ml]	8 (31%)	21 (88%)	<0,001
Gesamtbilanz ohne Transfusionen	[ml]	-2402 ± 15728	11104 ± 16565	0,005
Maximaler Fluid Overload	[%]	12,0 ± 16,3	19,1 ± 18,4	0,160
Fluid Overload zu Studienende	[%]	0,1 ± 20,0	13,5 ± 20,7	0,020

Die Werte sind gezeigt als Mittelwert ± Standardabweichung oder als Anzahl (in Prozent). P-Werte wurden mittel Chi-Quadrat-Test für dichotome beziehungsweise mittels t-Test für normalverteilte und Man-Whitney-U Test für nicht-normalverteilte Variablen ermittelt. P-Werte unter 0,05 wurden als signifikant angesehen. ECMO: Extracorporale Membranoxygenierung; IMV: Invasive Mechanische Ventilation; CRRT: continuous renal replacement therapy

Abbildung 34: Kumulatives Volumen über die Zeit in Gruppen nach Überleben in der Subgruppe aller Patienten mit dem Ziel der Organtransplantation



Anzahl Patienten

Überlebende	22	13	10	5	3	0	0
Nicht-Überlebende	11	10	8	5	3	0	0

4.9 Auswertung in Gruppen nach Dialysepflichtigkeit

44 Patienten benötigten während der ECMO-Therapie zusätzlich Dialyse. Diese Patienten waren auffällig häufig extern kanüliert worden (22/44 (50%) vs. 8/39 (21%); $p=0,016$). Es gab keine Alters-, Größen- oder Gewichtsunterschiede zwischen diesen Patienten und Patienten mit ausreichender Nierenfunktion. Auch der ermittelte SOFA-Score bei Anlage unterschied sich zwischen beiden Gruppen nicht. Bemerkenswert ist jedoch, dass Patienten, die im Verlauf dialysepflichtig wurden, eine größere Volumenbilanz innerhalb der ersten 24h aufwiesen (4253 ± 2435 ml vs. 1194 ± 2276 ml, $p<0,001$) und insgesamt mehr Tage mit Vasopressorgabe ($8,5 \pm 8,3$ d vs. $4,1 \pm 4,3$ d, $p=0,003$) erlebten. Trotz der initial höheren Volumenbilanz war die Gesamtbilanz zu Studienende in beiden Gruppen nicht signifikant unterschiedlich (dargestellt in Abbildung 35). Die Mortalität fiel in der Gruppe der dialysepflichtigen Patienten tendenziell etwas höher aus, der Unterschied war jedoch nicht signifikant (vgl. auch Abbildung 37). Die Ergebnisse sind in Tabelle 32 und Tabelle 33 zusammengestellt. Abbildung 36 zeigt die Überlebenskurve beider Gruppen als Kaplan-Meier Plot.

Tabelle 32: Gruppen nach Dialysepflichtigkeit: Baseline

Parameter	Einheit	Nie dialysepflichtig	Dialysepflichtig	p-Wert
Anzahl	N	39	44	
Geschlecht	-	20 (51%)	26 (59%)	0,805
Extern kanüliert	-	8 (21%)	22 (50%)	0,016
Ziel Transplant	-	18 (46%)	15 (34%)	0,262
switch von ECCO2-R	-	2 (5%)	6 (14%)	0,290
switch zu va-ECMO	-	3 (8%)	2 (5%)	0,541
Vasopressoren Tag 0	-	27 (69%)	33 (75%)	0,558
IMV an Tag 0	-	29 (74%)	36 (82%)	0,411
Alter	[a]	46,7 ± 17,2	49,5 ± 16,6	0,431
Gewicht	[kg]	72,3 ± 24,4	73,9 ± 27,0	0,938
Größe	[cm]	168,2 ± 11,2	171,6 ± 12,1	0,164
BMI	[m ² /kg]	24,9 ± 7,1	25,5 ± 7,6	0,681
SOFA	-	7,2 ± 3,3	7,3 ± 3,6	0,969

Die Werte sind gezeigt als Mittelwert ± Standardabweichung oder als Anzahl (in Prozent). P-Werte kleiner als 0,05 wurden als signifikant gewertet. Als statistischer Test wurde für dichotome Variablen Chi Quadrat, für Normalverteilte der t-Test und für Nicht-normalverteilte der Mann-Whitney-U Test angewendet. BMI: Body Mass Index, SOFA-Score: Sepsis-related Organ Failure Assessment Score, ECCO2-R: Extracorporeal CO2 Removal, va: veno-arteriell; ECMO: Extracorporale Membranoxygenierung, IMV: Invasive Mechanische Ventilation

Tabelle 33: Gruppen nach Dialysepflichtigkeit: Outcomes

Parameter	Einheit	Nie Dialysepflichtig	Dialysepflichtig	p-Wert
Anzahl	N	39	44	
Tage an ECMO	[d]	18,9 ± 18,5	22,8 ± 15,7	0,316
ECMO-freie Tage d28	[d]	10,8 ± 10,7	6,1 ± 8,6	0,033
ECMO-freie Tage d60	[d]	30,4 ± 24,7	21,6 ± 21,9	0,093
IMV-Weaning	-	21 (54%)	23 (52%)	0,886
IMV-freie Tage d28	[d]	9,2 ± 9,8	4,2 ± 8,0	0,015
IMV-freie Tage d60	[d]	24,7 ± 23,2	15,7 ± 19,5	0,062
CRRT-freie Tage d28	[d]	28 ± 0,0	10,6 ± 12,0	<0,001
CRRT-freie Tage d60	[d]	60 ± 0,0	18,1 ± 17,7	<0,001
Tage mit Vasopressorgabe	[d]	4,1 ± 4,3	8,5 ± 8,3	0,003
Anzahl Transfusionen	N	16,4 ± 22,8	26,8 ± 29,6	0,076
Lactat bei Anlage	[mg/dl]	2,0 ± 2,0	2,1 ± 2,3	0,818
Lactat nach 2h	[mg/dl]	2,9 ± 3,5	2,9 ± 2,8	0,977
Lactat nach 24h	[mg/dl]	1,4 ± 1,0	2,3 ± 4,0	0,199
Bilanz 0-24h nach Anlage	[ml]	1194 ± 2276	4253 ± 2435	<0,001
Bilanz 0-6h	[ml]	1253 ± 1976	1410 ± 969	0,722
Bilanz 6-12h	[ml]	654 ± 2220	1019 ± 930	0,455
Bilanz 12-24h	[ml]	290 ± 1216	1746 ± 1452	<0,001
Positive Gesamtbilanz	-	25 (64%)	26 (59%)	0,640
Mediane Volumenbilanz	[ml]	294 ± 1254	406 ± 2753	0,808
Bilanz pro Tag	[ml]	1255 ± 5568	977 ± 4118	0,800
Gesamtbilanz	[ml]	7307 ± 17822	8396 ± 22169	0,805
Maximaler Fluid Overload	[%]	19,0 ± 25,7	27,1 ± 34,4	0,229
Fluid Overload zu Studienende	[%]	13,6 ± 27,3	15,1 ± 40,7	0,842
Tod im Aufenthalt	-	16 (41%)	21 (48%)	0,540
28-Tages Mortalität	-	7 (18%)	11 (25%)	0,437
60-Tages Mortalität	-	14 (36%)	21 (48%)	0,276

Die Werte sind gezeigt als Mittelwert ± Standardabweichung oder als Anzahl (in Prozent). P-Werte wurden mittel Chi-Quadrat-Test für dichotome beziehungsweise mittels t-Test für normalverteilte und Man-Whitney-U Test für nicht-normalverteilte Variablen ermittelt. P-Werte unter 0,05 wurden als signifikant angesehen. ECMO: Extracorporale Membranoxygenierung; IMV: Invasive Mechanische Ventilation; CRRT: continuous renal replacement therapy

Abbildung 35: Volumenverlauf in Gruppen nach Dialysepflichtigkeit

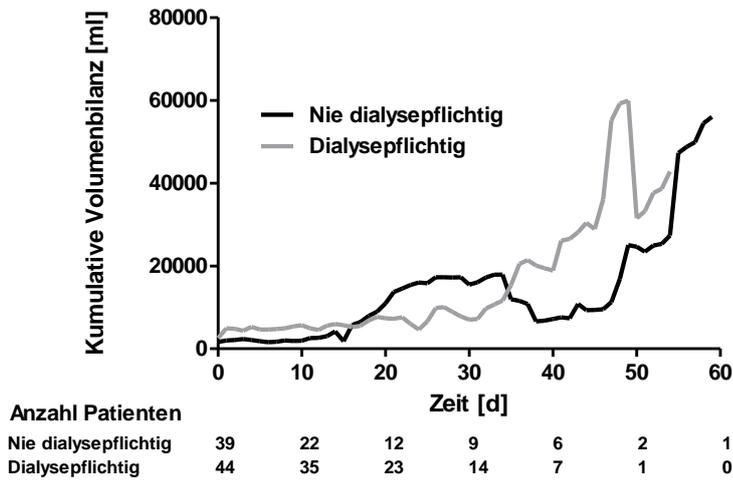


Abbildung 36: Kaplan-Meier Überlebenskurve in Gruppen nach Dialysepflichtigkeit (Log-Rank: $p=0,280$)

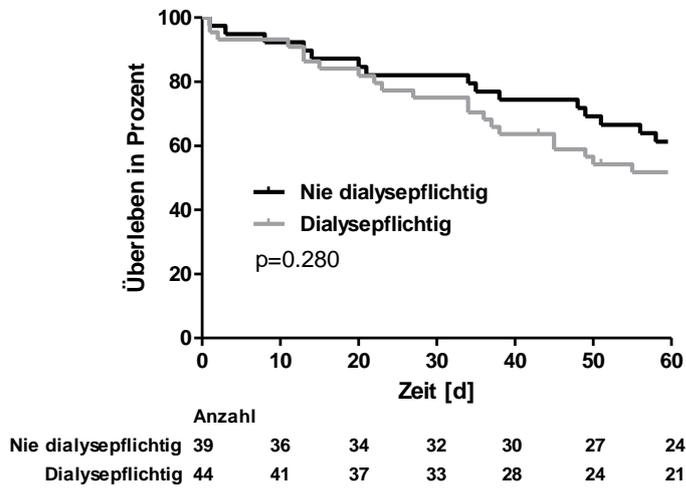
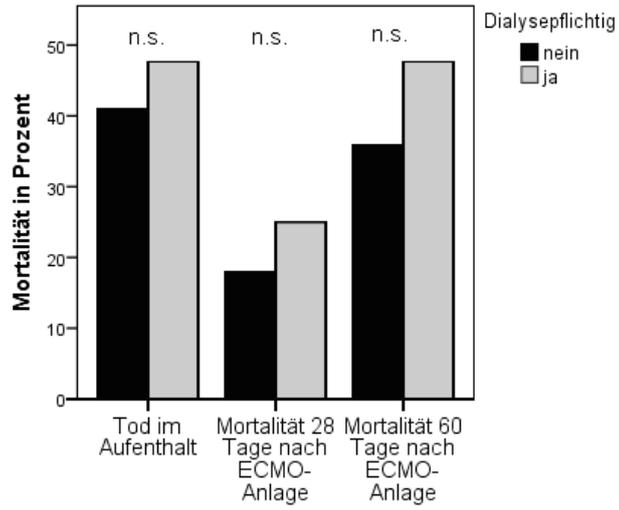
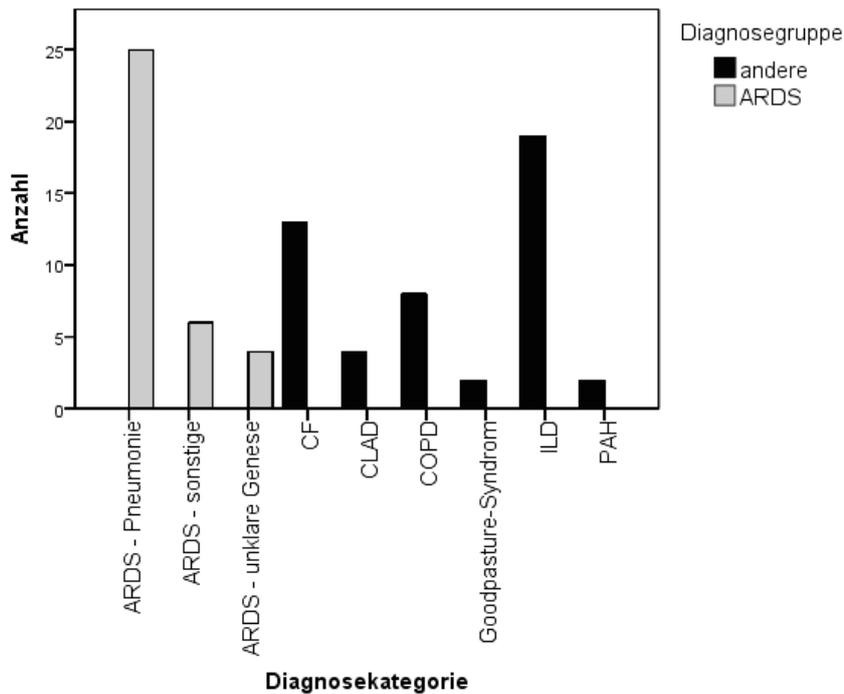


Abbildung 37: Mortalität im Aufenthalt, nach 28 und nach 60 Tagen in Gruppen nach Dialysepflichtigkeit



4.10 Gesonderte Auswertung aller ARDS-Patienten

Abbildung 38: Überblick über alle Diagnosekategorien



ARDS: Acute Respiratory Distress Syndrome; CF: Cystic Fibrosis; CLAD: Chronic Lung Allograft Dysfunction; COPD: Chronic Obstructive Pulmonary Disease; ILD: Interstitial Lung Disease; PAH: Pulmonal Arterielle Hypertonie. Hell hervorgehoben sind diejenigen Kategorien, die im Folgenden als ARDS zusammengefasst werden.

Die Diagnose ARDS war in unserem Kollektiv mit 35 Patienten am häufigsten ursächlich für die ECMO-Therapie. Diese Patientengruppe sollte gesondert ausgewertet werden. Wir fassten die Patienten aus den Kategorien ARDS-Pneumonie, ARDS-sonstige und ARDS-unklare Genese zur Übergruppe ARDS zusammen, wobei Patienten mit ARDS-Pneumonie mit 25 Patienten den größten Anteil ausmachten.

Tabelle 34: Gruppen nach positiver und negativer Volumenbilanz bei ARDS-Patienten (n=35): Baseline

Parameter	Einheit	Negativ	Positiv	p-Wert
Anzahl	N	16	19	
männlich	-	11 (69%)	10 (53%)	0,332
Extern kanüliert	-	8 (50%)	8 (42%)	0,149
Ziel Transplant	-	2 (13%)	0 (0%)	0,446
switch von ECCO2-R	-	0 (0%)	1 (5%)	0,352
switch zu va-ECMO	-	0 (0%)	0 (0%)	0,782
Vasopressoren Tag 0	-	9 (56%)	16 (84%)	0,068
IMV an Tag 0	-	15 (94%)	17 (89%)	0,653
Alter	[a]	49,4 ± 13,6	56,7 ± 16,6	0,159
Gewicht	[kg]	88,8 ± 22,3	75,7 ± 16,5	0,062
Größe	[cm]	174,0 ± 8,8	170,7 ± 11,6	0,404
BMI	[m ² /kg]	31,1 ± 6,3	26,2 ± 6,0	0,043
SOFA	-	7,6 ± 3,4	8,2 ± 4,0	0,717

Die Werte sind gezeigt als Mittelwert ± Standardabweichung oder als Anzahl (in Prozent). P-Werte kleiner als 0,05 wurden als signifikant gewertet. Als statistischer Test wurde für dichotome Variablen Chi Quadrat, für Normalverteilte der t-Test und für Nicht-normalverteilte der Mann-Whitney-U Test angewendet. BMI: Body Mass Index, SOFA-Score: Sepsis-related Organ Failure Assessment Score, ECCO2-R: Extracorporal CO2 Removal, va: veno-arteriell; ECMO: Extracorporale Membranoxxygenierung, IMV: Invasive Mechanische Ventilation

Tabelle 35: Gruppen nach positiver und negativer Volumenbilanz bei ARDS-Patienten (n=35): Outcomes

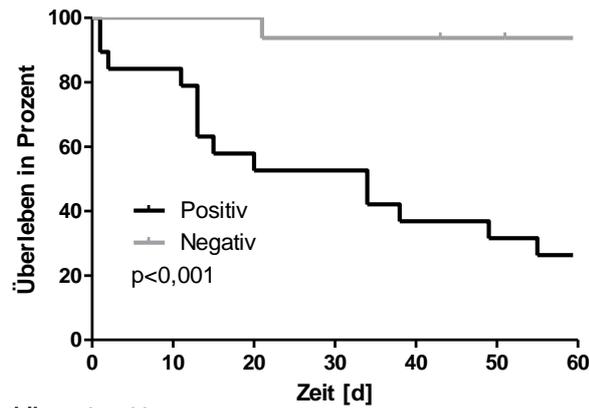
Parameter	Einheit	Negativ	Positiv	p-Wert
Anzahl	N	16	19	
Tage an ECMO	[d]	16,9 ± 11,2	20,8 ± 20,2	0,477
ECMO-freie Tage d28	[d]	12,1 ± 8,7	4,3 ± 8,6	0,011
ECMO-freie Tage d60	[d]	40,6 ± 15,3	11,4 ± 20,8	<0,001
IMV-Weaning	-	14 (88%)	4 (21%)	<0,001
IMV-freie Tage d28	[d]	7,2 ± 8,5	3,6 ± 7,9	0,204
IMV-freie Tage d60	[d]	32,4 ± 17,4	8,1 ± 18,5	<0,001
Dialysepflichtig	-	8 (50%)	13 (68%)	0,268
CRRT-freie Tage d28	[d]	19,1 ± 12,0	14,3 ± 11,8	0,243
CRRT-freie Tage d60	[d]	45,8 ± 19,5	27,4 ± 26,0	0,023
Tage mit Vasopressorgabe	[d]	3,4 ± 3,6	8,0 ± 9,2	0,054
Anzahl Transfusionen	N	13,2 ± 16,6	22,5 ± 24,1	0,185
Lactat bei Anlage	[mg/dl]	3,1 ± 3,4	3,0 ± 3,0	0,931
Lactat nach 2h	[mg/dl]	4,0 ± 3,6	4,9 ± 4,5	0,525
Lactat nach 24h	[mg/dl]	1,9 ± 1,3	3,6 ± 6,1	0,274
Bilanz 0-24h nach Anlage	[ml]	356 ± 3662	3353 ± 2677	0,087
Mediane Volumenbilanz	[ml]	-927 ± 1038	984 ± 3886	0,052
Bilanz pro Tag	[ml]	-818 ± 767	4074 ± 9473	0,039
Gesamtbilanz	[ml]	-10604 ± 7317	15928 ± 15063	<0,001
Maximaler Fluid Overload	[%]	5,0 ± 7,1	26,6 ± 17,6	<0,001
Fluid Overload zu Studienende	[%]	-13 ± 11,7	21,1 ± 18,6	<0,001
Bilanz 0-6h	[ml]	1263 ± 2553	1765 ± 1670	0,629
Bilanz 6-12h	[ml]	724 ± 1593	1480 ± 2954	0,445
Bilanz 12-24h	[ml]	-416 ± 1472	1191 ± 1412	0,036
Tod im Aufenthalt	-	1 (6%)	15 (79%)	<0,001
28-Tages Mortalität	-	1 (6%)	9 (47%)	0,007
60-Tages Mortalität	-	1 (6%)	14 (74%)	<0,001

Die Werte sind gezeigt als Mittelwert ± Standardabweichung oder als Anzahl (in Prozent). P-Werte wurden mittel Chi-Quadrat-Test für dichotome beziehungsweise mittels t-Test für normalverteilte und Man-Whitney-U Test für nicht-normalverteilte Variablen ermittelt. P-Werte unter 0,05 wurden als signifikant angesehen. ECMO: Extracorporale Membranoxygenierung; IMV: Invasive Mechanische Ventilation; CRRT: continuous renal replacement therapy

Anders als im Gesamtkollektiv gab es keinen signifikanten Unterschied bezüglich des Ortes der ECMO-Anlage zwischen positiv und negativ bilanzierten ARDS-Patienten. Die Anzahl der ECMO-freien Tage unterschied sich schon an Tag 28 signifikant zwischen positiv und negativ bilanzierten Patienten in der Untergruppe ARDS, im Gesamtkollektiv zeigte sich dieser Unterschied erst an Tag 60. Außerdem gab es in der ARDS-Untergruppe einen signifikanten Unterschied der CRRT-freien Tage an Tag 60.

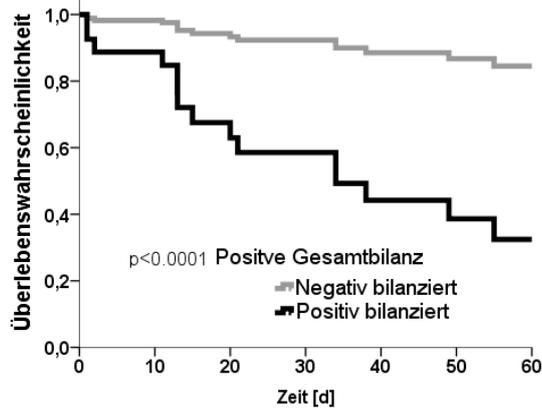
Die Unterschiede bezüglich Mortalität zwischen positiv und negativ Bilanzierten fielen im ARDS-Kollektiv deutlicher aus.

Abbildung 39: Kaplan-Meier Kurve von Patienten mit ARDS in Gruppen nach positiver und negativer Volumenbilanz (Log-Rank: $p < 0,001$)



Gesamtbilanz	Anzahl						
positiv	19	16	11	10	7	6	5
negativ	16	16	16	15	15	14	13

Abbildung 40: Grafische Darstellung einer Cox-Regression von Patienten mit ARDS in Gruppen nach positiver und negativer Volumenbilanz mit Kovariable Alter (Modell: $p < 0,001$)



Die Überlebenszeitanalyse wurde um eine Cox-Regression erweitert. Hierbei wurde das Alter als

zusätzlicher Kofaktor berücksichtigt. Das Modell war insgesamt signifikant ($p < 0,001$). Das Alter ging mit einem Faktor von 1,039/Jahr[a] ins Modell ein ($p = 0,036$), eine *positive Gesamtbilanz zu Studienende* mit einem Faktor von 6,6 ($p = 0,004$).

Patienten, die aufgrund der Diagnose ARDS eine ECMO-Therapie erhielten und an Tag 60 noch lebten, waren signifikant jünger als jene in der Gruppe der Nicht-Überlebenden ($45,4 \pm 14,3$ vs. $64,0 \pm 9,9$; $p < 0,001$). Eine Gegenüberstellung beider Gruppen findet sich in Tabelle 36 und Tabelle 37.

Tabelle 36: Gruppen nach Überlebenden und Nicht-Überlebenden bei ARDS-Patienten: Baseline

Parameter	Einheit	Überlebende	Verstorbene	p-Wert
Anzahl	N	20	15	
männlich	-	12 (60%)	9 (60%)	1,000
Extern kanüliert	-	9 (45%)	4 (27%)	0,267
Ziel Transplant	-	3 (15%)	0 (0%)	0,117
switch von ECCO2-R	-	0 (0%)	1 (7%)	0,241
switch zu va-ECMO	-	0 (0%)	0 (0%)	1,000
Vasopressoren Tag 0	-	14 (70%)	11 (73%)	0,829
IMV an Tag 0	-	19 (95%)	13 (87%)	0,383
Alter in Jahren	[a]	$45,4 \pm 14,3$	$64,0 \pm 9,9$	<0,001
Gewicht in kg	[kg]	$81,5 \pm 24,9$	$82,1 \pm 12,3$	0,926
Größe in cm	[cm]	$172,2 \pm 10,1$	$172,3 \pm 11,1$	0,972
BMI	[m ² /kg]	$28,7 \pm 7,3$	$28,2 \pm 5,6$	0,820
SOFA	-	$8,4 \pm 2,8$	$7,6 \pm 4,5$	0,656

Die Werte sind gezeigt als Mittelwert \pm Standardabweichung oder als Anzahl (in Prozent). P-Werte kleiner als 0,05 wurden als signifikant gewertet. Als statistischer Test wurde für dichotome Variablen Chi Quadrat, für Normalverteilte der t-Test und für Nicht-normalverteilte der Mann-Whitney-U Test angewendet. BMI: Body Mass Index, SOFA-Score: Sepsis-related Organ Failure Assessment Score, ECCO2-R: Extracorporeal CO2 Removal, va: veno-arteriell; ECMO: Extracorporale Membranoxygenierung, IMV: Invasive Mechanische Ventilation

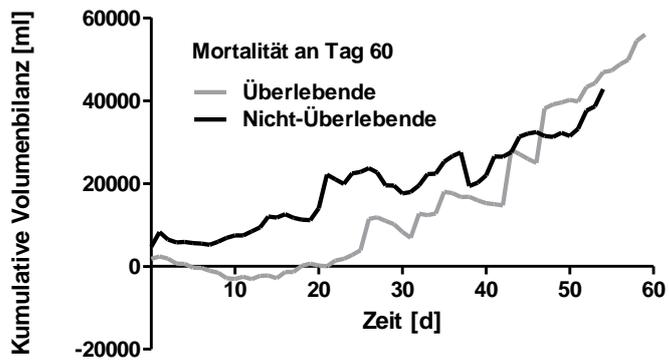
Überlebende waren seltener positiv bilanziert (5/20 (25%) vs. 14/15 (93%); $p < 0,001$), wiesen insgesamt eine niedrigere Gesamtbilanz auf (-3342 ± 17139 ml vs. 13321 ± 14737 ml; $p = 0,004$) und zeigten zu Therapieende einen niedrigeren Fluid Overload als Nicht-Überlebende ($-2,7 \pm 24$ vs. $16,5 \pm 17,3$; $p = 0,010$). Abbildung 41 zeigt den Volumenverlauf beider Gruppen über die Zeit.

Tabelle 37: Gruppen nach Überlebenden und Nicht-Überlebenden bei ARDS-Patienten: Outcomes

Parameter	Einheit	Überlebt	Verstorben	p-Wert
Anzahl	N	20	15	
Tage an ECMO	[d]	19,4 ± 17,9	18,6 ± 15,4	0,895
ECMO-freie Tage d28	[d]	12,9 ± 9,1	1,1 ± 4,1	< 0,001
ECMO-freie Tage d60	[d]	41,2 ± 15,8	2,5 ± 9,5	< 0,001
IMV-Weaning	-	17 (85%)	1 (7%)	< 0,001
IMV-freie Tage d28	[d]	7,8 ± 8,9	1,9 ± 5,9	0,026
IMV-freie Tage d60	[d]	31,2 ± 19,8	3,3 ± 11,3	< 0,001
Dialysepflichtig	-	10 (50%)	11 (73%)	0,163
CRRT-freie Tage d28	[d]	18,8 ± 11,9	13,3 ± 11,7	0,184
CRRT-freie Tage d60	[d]	43,4 ± 21,8	25,7 ± 25,5	0,041
Tage mit Vasopressorgabe	[d]	3,8 ± 3,5	8,7 ± 10,2	0,087
Anzahl Transfusionen	N	14,0 ± 18,8	23,9 ± 23,5	0,190
Lactat bei Anlage	[mg/dl]	3,0 ± 3,0	3,1 ± 3,3	0,893
Lactat nach 2h	[mg/dl]	4,8 ± 4,4	4,2 ± 3,7	0,690
Lactat nach 24h	[mg/dl]	1,9 ± 1,2	4,1 ± 7,0	0,312
Bilanz 0-24h nach Anlage	[ml]	1086 ± 2873	3523 ± 3387	0,100
Mediane Volumenbilanz	[ml]	-684 ± 1134	1169 ± 4358	0,128
Positive Gesamtbilanz	-	5 (25%)	14 (93%)	< 0,001
Bilanz pro Tag	[ml/d]	-417 ± 1021	4843 ± 10607	0,076
Gesamtbilanz	[ml]	-3342 ± 17139	13321 ± 14737	0,004
Maximaler Fluid Overload	[%]	12,6 ± 18,4	22,3 ± 15,2	0,096
Fluid Overload zu Studienende	[%]	-2,7 ± 24,0	16,5 ± 17,3	0,010
Bilanz 0-6h	[ml]	1268 ± 2126	1898 ± 1892	0,471
Bilanz 6-12h	[ml]	634 ± 1324	1776 ± 3308	0,306
Bilanz 12-24h	[ml]	43 ± 1357	1214 ± 1676	0,104

Die Werte sind gezeigt als Mittelwert ± Standardabweichung oder als Anzahl (in Prozent). P-Werte wurden mittel Chi-Quadrat-Test für dichotome beziehungsweise mittels t-Test für normalverteilte und Man-Whitney-U Test für nicht-normalverteilte Variablen ermittelt. P-Werte unter 0,05 wurden als signifikant angesehen. ECMO: Extracorporale Membranoxygenierung; IMV: Invasive Mechanische Ventilation; CRRT: continuous renal replacement therapy

Abbildung 41: Volumenverlauf der Patienten mit ARDS in Gruppen nach Überleben bis Tag 60



Anzahl Patienten

Überlebende	20	13	6	5	3	1	1
Nicht-Überlebende	15	12	5	4	1	1	0

5 Diskussion

Die vorliegende Arbeit analysierte den Zusammenhang zwischen der Volumenbilanz und dem Überleben (sowie weiteren Outcomes) bei Patienten an vv-ECMO. Die wichtigsten Ergebnisse sind zusammenfassend folgende: (i) Überlebende zeigten zu Studienende eine niedrigere Volumenbilanz und einen niedrigeren Fluid Overload als Nicht-Überlebende. (ii) Eine positive Volumenbilanz war mit einer höheren Mortalität und einer längeren ECMO- und IMV-Therapiedauer assoziiert, wobei dieser Zusammenhang ab ECMO-Therapietag 3 gezeigt werden konnte. Dies galt gleichermaßen für Patienten mit ARDS wie für solche mit anderen ECMO-Indikationen. Es zeigte sich das schlechteste Überleben in der Quartile mit dem höchsten Fluid Overload.

5.1 Auswahl des Kollektivs

Das Kollektiv der Studie bestand aus 55 Patienten, die am Studienzentrum (Klinik für Innere Medizin V in Homburg/Saar) (=intern) kanüliert wurden und 28 Patienten, die in anderen Zentren (=extern) kanüliert wurden und anschließend luft- oder bodengebunden in das Studienzentrum transportiert wurden. Daten zur Volumenbilanz extern kanülierter Patienten vor Ankunft in unserem Zentrum lagen nicht vor. Das Volumen, das diese Patienten zwischen ECMO-Anlage und Ankunft am Studienzentrum erhielten, konnte deshalb nicht in die Datenerhebung einfließen. Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied in der Volumenbilanz zu Studienende zwischen intern und extern Kanülierten, wobei die extern Kanülierten deutlich seltener positiv bilanziert waren und weniger Volumen erhielten. Ob dies eine Folge einer bereits positiven Volumenbelastung vor Ankunft war oder ob es einen anderen Grund hierfür gibt, bleibt offen. Dass sich die Lactatwerte und der BMI bei ECMO-Anlage beziehungsweise bei Ankunft im Zentrum beider Gruppen nicht signifikant unterscheiden, kann jedoch als Zeichen für einen ähnlichen Volumenstatus beider Gruppen gewertet werden. Der hohe Anteil an extern kanülierten Patienten maskiert möglicherweise den Einfluss früher Volumengabe und führt zu Ungenauigkeit im Gesamtergebnis der Flüssigkeitsbilanz, da Volumengabe während des Interhospitaltransfers nicht dokumentiert wurde. Diese beschränkt sich jedoch aufgrund des Settings (meist Intensivtransporthubschrauber oder Rettungswagen) nur auf notwendige Perfusionen, während volumenintensive Interventionen wie Transfusionen, CVVHD, Ernährung, Kurzinfusionen und Gaben von Antiinfektiva auf dem Transport keine Rolle spielen und insbesondere bei luftgebundenem Transfer wegen begrenzter Verfügbarkeit auch keine hochdosierte Volumengabe möglich ist.

Insgesamt gab es im untersuchten Kollektiv 33 Patienten, deren Therapieziel in einer Organtransplantation bestand. Diese Patienten waren stärker positiv bilanziert, jünger, hatten weniger Körper-

gewicht und niedrigere Lactatwerte bei ECMO-Anlage als Patienten, deren Therapieziel in Organerholung bestand. Eine mögliche Interpretation ist, dass bei Patienten mit dem Ziel Organtransplantation ein liberaleres Flüssigkeitsmanagement angewendet wurde als bei Patienten, deren Lunge sich wieder erholen sollte. In der Mortalität unterschieden sich beide Gruppen nicht signifikant.

5.2 Fluid Overload und Volumenbilanz als isolierter Risikofaktor für Tod

Unsere Untersuchung zeigte eine Assoziation zwischen positiver Flüssigkeitsbilanz und Mortalität. Diese war unabhängig von anderen bekannten Risikofaktoren wie Alter oder SOFA-Score bei Anlage. Damit wurde die Bedeutung des prognostischen Faktors Flüssigkeitsbilanz auch für ein Kollektiv aus erwachsenen Patienten an vv-ECMO gezeigt. Analog zur Studie von Dawid L. Staudacher zeigte sich auch in dieser Arbeit nach ECMO-Implantation zunächst ein Anstieg der Volumenbilanz[36], sowohl in der Gruppe der Überlebenden als auch in der Gruppe der Nicht-Überlebenden. Dieser kommt in Abbildung 7 auf Seite 26 zur Darstellung. Die Volumenbilanz in der Gruppe der Überlebenden stieg jedoch langsamer an und unterschied sich ab Tag 1 signifikant von der der Nicht-Überlebenden. Dieses Ergebnis deckt sich mit dem von Schmidt et al., dessen Arbeitsgruppe im Rahmen einer retrospektiven Single-Center Studie an 172 Patienten, davon 57 mit respiratorischer Indikation für ECMO, ebenfalls einen signifikanten Unterschied in der Volumenbilanz zwischen Überlebenden und Nicht-Überlebenden an Tag 3 feststellte[33]. Eine separate Auswertung der Patienten mit respiratorischer ECMO-Indikation wurde nicht veröffentlicht. Seine Arbeitsgruppe errechnete mittels multivariater logistischer Regression einen Einflussfaktor für die Flüssigkeitsbilanz an Tag 3 auf das Risiko für 90-Tages Mortalität von 2,36/Liter. In unserer Arbeit war der Unterschied der kumulativen Flüssigkeitsbilanz an Tag 3 zwar statistisch signifikant für Mortalität im Aufenthalt und an Tag 60, die 90-Tages Mortalität wurde jedoch nicht untersucht, sodass sich an dieser Stelle kein direkter Vergleich herstellen lässt. Der (in unserer Arbeit nicht signifikante) Einflussfaktor von Volumenbilanz an Tag 3 auf 60-Tages Mortalität beträgt in unserer Arbeit 1,011/Liter und liegt damit deutlich unter dem von Schmidt et al. errechneten Wert. Dieser Unterschied könnte in dem hohen Anteil von Patienten mit kardialer ECMO-Indikation in der Arbeit von Schmidt et al. begründet sein.

Tabelle 38: Vergleich mit der Arbeit von Schmidt et al.

	Schmidt et al.	Ergebnisse dieser Arbeit
Studienpopulation	172 Patienten, davon 115 wegen kardialer und 57 wegen respiratorischer Indikation zur va- und vv-ECMO-Anlage	83 Patienten, alle vv-ECMO, alle älter als 18 Jahre
Überlebende vs. Nicht-Überlebende		
Volumenbilanz an Tag 3 in ml:	160 (IQR: -994 bis 1200) vs. 1242 (IQR: 186 bis 2587), p=0,0006	2384 ±5272 vs. 5339 ±6798 p=0,036
Mittlere Tagesbilanz in ml:	191 (IQR: -86 bis 637) vs. 558 (IQR: 261 bis 1400), p=0,0002	55 ± 954 vs. 2301 ± 6907, p=0,054
ECMO-Dauer in Tagen:	7 (IQR: 5-10) vs. 10 (IQR: 6-16), p=0,09	17 ± 15 vs 25 ± 19, p=0,041
Negative vs. positive Gesamtbilanz		
90-Tages Mortalität:	10/72 (14%) vs. 31/100 (31%) p=0,009	-
60-Tages Mortalität:	-	5/32 (16%) vs. 31/51 (61%), p<0,001
IMV-freie Tage an Tag 60:	44 (IQR: 16-54) vs. 37 (IQR: 0-48), p=0,03	27 ± 19 vs. 16 ± 22, p=0,022
ECMO-Dauer in Tagen:	7 (IQR: 5-10) vs. 7 (IQR: 5-11), p=0,41	20 ± 15 vs 21 ± 18 p=0,906
Überleben insgesamt	131/172 (76%)	45/83 (54%)

Schmidt et al. kommen außerdem zu dem Schluss, dass die dichotome Variable „Positiver Fluid Overload an Tag 3“ mit einer höheren 90-Tages Mortalität korreliert, wobei sich diese Aussage auf ein gemischtes va- und vv-ECMO Kollektiv bezieht. Unsere Arbeit konnte keinen signifikanten Einfluss von positiver Volumenbilanz auf 60-Tages-Mortalität nachweisen, zeigte jedoch einen Zusammenhang zwischen positiver Gesamtbilanz zu Therapieende und 60-Tagesmortalität. Einigkeit besteht also darin, dass dem Flüssigkeitshaushalt von ECMO-Patienten bereits früh im Verlauf eine gewisse Aussagekraft bezüglich Sterblichkeit zukommt, wobei mehr Volumen mit einer schlechteren Prognose assoziiert ist.

Kim et al. untersuchten in einer retrospektiven Multicenter-Studie 723 ECMO-Patienten, davon 371 mit nicht-kardialer Indikation zur ECMO-Anlage[14]. Dabei erhoben sie nur in den ersten drei Tagen nach ECMO-Anlage die Volumenbilanz der Patienten. In ihrer Studie werteten sie unter anderem die Patienten in Gruppen nach Fluid Overload nach drei Tagen aus, wobei sie allerdings die Einheit ml/kg statt einer Angabe in Prozent des Körpergewichts wählten. Sie konnten zeigen, dass die adjustierten (nicht jedoch die nativen) Hazard Ratios der beiden Quartilengruppen mit dem höchsten Fluid Overload signifikant höher waren als die der Gruppe mit dem niedrigsten Fluid Overload, welche als Referenz gewählt worden war. Interessanterweise beobachteten sie einen Überlebensvorteil in der Quartilengruppe mit dem zweitniedrigsten Fluid Overload

gegenüber der Gruppe mit dem Niedrigsten, welcher jedoch nicht signifikant war. Wir vergleichen im Folgenden unser Kollektiv mit den 371 Patienten mit nicht-kardialer Indikation zur ECMO-Anlage aus der Studie von Kim et al. Dabei ist anzumerken, dass von diesen 371 Patienten immerhin 85 (23%) va-ECMO erhielten.

Tabelle 39: Vergleich mit der Arbeit von Kim et al.

Parameter	1. Quartile des %FO	2.	3.	4.	Gesamt- kollektiv	p- Wert
Kim et al.						
Alter in Jahren	53,2 ± 16,2	56,1 ± 14,9	57,2 ± 15,0	56,3 ± 16,8	55,7 ± 15,7	0,192
männlich	55/79 (69,6%)	53/79 (67,1%)	52/80 (65,0%)	47/79 (59,5%)	207/317 (65,3%)	0,176
Gewicht in kg	63,8 ± 15,8	63,1 ± 12,8	64,1 ± 16,1	61,0 ± 12,2	63,0 ± 14,3	0,300
Kumulativer Fluid Overload (ml/kg)	- 3,9 (- 19,8- 6,8)	34,5 (25,6- 42,7)	72,5 (60,2- 87,5)	194,7 (147,8- 265,5)	53,5 (16,9- 106,7)	<0,001
Hazard Ratio für Mortalität (95% CI)	1,00 (Ref- erenz)	0,79 (0,48- 1,30)	1,66 (1,06- 2,59)	1,69 (1,05- 1,72)	-	-
90-Tages Mor- talität (Anzahl, Prozent)	49/79 (62,0%)	43/79 (54,4%)	63/80 (78,8%)	54/79 (68,4%)	209/317 (65,9%)	0,069
Tage mit CRRT (Anzahl, Prozent)	17 (21,5%)	16 (20,3%)	32 (40,0%)	27 (34,2%)	92 (29,0%)	0,011
Diese Arbeit						
Alter in Jahren	44,5 ± 15	50,4 ± 19,5	54,8 ± 15,5	43 ± 15,6	48,1 ± 16,8	0,11
männlich	11/21 (52%)	15/20 (75%)	11/21 (52%)	11/21 (52%)	48/83 (58%)	0,364
Gewicht in kg	84,6 ± 33,4	77,0 ± 23,4	71,5 ± 20,4	59,7 ± 17,5	73,1 ± 25,7	0,016
Fluid Overload zu Studienende (% KG)	-16,6 ± 10,9	-1,0 ± 2,7	13,8 ± 6,9	60,8 ± 36	14,1 ± 33,7	<0,001
60-Tages Mor- talität (Anzahl, Prozent)	3/21 (14%)	8/20 (40%)	12/21 (57%)	12/21 (57%)	36/83 (43%)	0,014
CRRT-freie Tage d60	41,6 ± 21,1	34,2 ± 26,8	38,9 ± 26	36,2 ± 25,7	37,8 ± 24,7	0,69

CRRT: Continuous renal replacement therapy; KG: Körpergewicht; Wenn nicht anders angegeben, sind die Werte gezeigt als Anzahl (in Prozent) oder Mittelwert ± Standardabweichung. P-Werte beziehen sich jeweils nur auf die vier Quartilengruppen und wurden für dichotome Variablen mittels Chi-Quadrat-Test und für metrische Variablen mittels Anova errechnet. P-Werte unter 0,05 wurden als signifikant gewertet.

Genau wie Kim et al. konnten wir ein besseres Überleben in den beiden Quartilen mit dem niedrigeren Fluid Overload feststellen. In unserem Kollektiv waren diese beiden Gruppen bei ECMO-Anlage tendenziell etwas schwerer als die anderen beiden Gruppen. Dies könnte ein Hinweis darauf

sein, dass diese Patienten vor ECMO-Anlage bereits mehr Volumen erhalten haben.

Die Mortalität fiel in unserer Studie insgesamt deutlich niedriger aus, unterschied sich zwischen den Quartilengruppen deutlicher und vor allem signifikant, allerdings wurde sie auch dreißig Tage früher erhoben (Tag 60 in dieser Arbeit statt Tag 90 in der Arbeit von Kim et al.). Besonders in der Gruppe mit dem niedrigsten Fluid Overload ist der Unterschied bei der Mortalität zwischen den beiden Kollektiven sehr groß. Dabei ist jedoch zu berücksichtigen, dass die mittlere ECMO-Dauer bei Kim et al. nur drei Tage betrug und die Quartilengruppen demnach sehr früh eingeteilt wurden, während unsere Patienten im Mittel fast 22 Tage an ECMO therapiert wurden und die Einteilung in Quartilengruppen zu diesem Zeitpunkt deutlich trennschärfer ist. Das zeigt sich auch daran, dass die Werte für Fluid Overload der Quartilengruppen in unserem Kollektiv sehr viel weiter auseinanderliegen.

Selewski et al. untersuchten den Einfluss von Fluid Overload auf Sterblichkeit an einem Kollektiv aus 756 pädiatrischen Patienten, von denen 540 va-ECMO erhielten. Der mittlere Wert für Maximalen Fluid Overload (Peak %FO) lag in der Gruppe der Überlebenden bei 22%, in der Gruppe der Nicht-Überlebenden bei 44%, wobei hier die Datenerhebung bereits 28 Tage vor ECMO-Anlage begann. Zum Zeitpunkt der ECMO-Anlage wiesen die Patienten einen medianen Fluid Overload von 8,8% auf und zum Zeitpunkt der Dekanülierung einen medianen Fluid Overload von 25,3%. In unserer Studie lag der mittlere Fluid Overload zu Studienende bei $14,4 \pm 34,9$ %. Das Überleben an ECMO in der Studie von Selewski et al. lag bei 74,9%, in unserer lag das Überleben im Aufenthalt bei 55%. Dieser Unterschied bei der Überlebensrate liegt möglicherweise im grundsätzlich besseren Überleben von pädiatrischen und neonatalen Patienten an ECMO begründet: So zeigen Registerdaten der ELSO bis 2016 eine Überlebensrate von 24488/29153 (84%) bei neonatalen Patienten mit respiratorischer Indikation zur ECMO-Anlage, der eine Überlebensrate von 6997/10601 (66%) bei erwachsenen Patienten gegenübersteht[37].

In der Studie von Selewski et al. zeigten sich folgende Ergebnisse: Während Peak %FO, Differenz zwischen Fluid Overload bei Anlage und bei Erreichen eines Endpunkts (FO Change) und Fluid Overload bei Dekanülierung (FO on decanulation) in der Gruppe der Nicht-Überlebenden signifikant höher lagen, gab es keinen Unterschied zwischen Überlebenden und Nicht-Überlebenden in Hinblick auf den Fluid Overload bei ECMO-Anlage. Eine Trennung in zwei Gruppen mit mehr und weniger als 30% Peak %FO ergab einen signifikanten Unterschied in Hinblick auf Mortalität an ECMO (34% vs. 15.9%, $p < 0.0001$). Eine positive Volumenbilanz an ECMO wurde als unabhängiger Risikofaktor für Mortalität an ECMO und auf Intensivstation identifiziert.

Patienten waren im Schnitt 147h an ECMO. Je 10% Peak FO-Erhöhung verlängerte sich dieser Zeitraum um 6%.

Tabelle 40: Vergleich mit der Arbeit von Selewski et al.

	Selewski et al.	Ergebnisse dieser Arbeit
Studienpopulation	756 Patienten, davon 540 an va-ECMO und 450 jünger als 1 Monat	83 Patienten, alle vv-ECMO, alle älter als 18 Jahre
Maximaler Fluid Overload (Überlebende vs. Nicht-Überlebende):	22% vs 44%; p<0,0001	15% vs 34%; p=0,001
ECMO-Dauer	147h	503h
Tod an ECMO	190/756 (25,1%)	
ICU-Mortalität	320/756 (42,2%)	
Tod im Aufenthalt		37/83 (45%)
60-Tages Mortalität		35/83 (42%)

Acheampong et al. [1] zeigten 2015, dass bei Patienten mit Sepsis ein signifikanter Unterschied zwischen Überlebenden und Nicht-Überlebenden in der Volumenaufnahme, nicht jedoch in der Volumenausfuhr vorlag. Auch in unserer Studie war dies zu beobachten. Dies liegt möglicherweise daran, dass Patienten, die ihre ECMO-Therapie nicht überlebten, im Vorfeld mehr intravenöse Medikation benötigen und damit einem verstärkten Fluid creep ausgesetzt waren. Zusätzlich sind diese Patienten häufiger von Volumengabe zur fluid resuscitation betroffen. Außerdem könnten diese Patienten größere ECMO-Flüsse und somit auch eine größere Vorlast an der ECMO-Pumpe im Sinne von intravasalem Volumen benötigen.

Gleichzeitig bleibt die Volumenausscheidung bei ECMO-Patienten, deren Zustand sich verschlechtert relativ konstant, denn der Großteil der Volumenausscheidung entfällt auf die renale Flüssigkeitselimination, die entweder uneingeschränkt bleibt oder mittels CRRT aufrechterhalten wird.

Tabelle 41: Vergleich mit der Arbeit von Rosenberg et al.

	Rosenberg et al.	Ergebnisse dieser Arbeit
Studienpopulation	844 Patienten mit ARDS keine ECMO keine Altersgrenze	83 Patienten, alle vv-ECMO, alle älter als 18 Jahre
Einfluss negativer Volumenbilanz zu Studienende (als dichotome Variable) auf 60-Tages Mortalität	OR: 0,502	OR: 0,142
60-Tages Mortalität	35,6%	42%
Mortalität positive vs. negative Gesamtbilanz	236/635 (37.1%) vs. 32/159 (20.1%) p=0,001	30/51 (59%) vs. 5/32 (16%) p<0,001

In den Studien von Selewski et al, Kim et al. und Schmidt et al. waren zu relevanten Anteilen auch va-ECMO Patienten vertreten. Dies muss beim Vergleich mit unserer Studie berücksichtigt werden.

Bei Patienten mit kardialer Indikation zur ECMO-Anlage würde man einen größeren, negativen Einfluss der Volumenbilanz auf das Outcome erwarten, wenn man annimmt, dass diese Patienten akut herzinsuffizient sind.

5.3. Prädiktiver Wert der Volumenbilanz

In der Arbeit von Rosenberg et al.[28] wurde retrospektiv ein Kollektiv von 884 Patienten mit ARDS untersucht. Hierbei wurde Tag vier als Zeitpunkt gewählt, an dem zwischen positiv- und negativ Bilanzierten unterschieden und die Mortalität verglichen wurde, wobei die Prognose der negativ Bilanzierten signifikant besser war als die der positiv Bilanzierten. In unserer Studie ergab sich an Tag vier zwar ebenfalls ein signifikanter Unterschied zwischen Überlebenden und Nicht-Überlebenden in ihrer Volumenbilanz, zwischen positiv und negativ Bilanzierten konnte jedoch kein signifikanter Unterschied in Bezug auf ICU-Mortalität oder 28- und 60-Tages Mortalität festgestellt werden. Der früheste Zeitpunkt, an dem ein signifikanter Unterschied in der Mortalität zu beobachten war lag bei Tag 3, wobei die Trennung in positiv und negativ Bilanzierte erfolgte. Da unser Kollektiv etwa zehnmal kleiner ist als das von Rosenberg et al. ist es durchaus denkbar, dass sich auch bei erwachsenen Patienten an vv-ECMO schon an Tag zwei oder noch früher ein signifikant unterschiedliches Überleben zwischen zwei Gruppen, die anhand eines Grenzwertes für Volumenbilanz gebildet werden, zeigen ließe. An Tag zwei lag die Inzidenz für 60-Tages Mortalität für Patienten mit positiver Volumenbilanz bei 44%, für Patienten mit negativer Volumenbilanz bei 29%. Damit dieser Unterschied auf einem Niveau von 0,05 für Alpha und 0,20 für Beta signifikant wäre, hätte unsere Studie nach dem Sample-Size Rechner (<https://clincalc.com/stats/sample-size.aspx>) 420 Patienten umfassen müssen, für ein Beta von 0,10 sogar 560.

Auch Schmidt et al. [33] zeigten unterschiedliche Volumenbilanzen zwischen Überlebenden und Nicht-Überlebenden ab Tag 3, nämlich 160ml (IQR: -994ml bis 1,200ml) für Überlebende und 1,242ml (IQR: 186ml bis 2,587ml). In unserer Arbeit war der Unterschied an Tag eins und zwei signifikant, jedoch nicht mehr an Tag 3. An diesem Tag lag die Bilanz der Überlebenden bei 2691 ± 5313 ml und die der Nicht-Überlebenden bei 4951 ± 5574 ml ($p=0,081$), damit waren die Patienten in unserer Studie insgesamt deutlich höher positiv bilanziert.

Die Volumenaufnahme allein unterschied sich bis mindestens Tag 10 nicht signifikant zwischen Überlebenden und Nicht-Überlebenden, obwohl sie über den gesamten Aufenthalt in der Gruppe der Nicht-Überlebenden durchaus signifikant und relevant höher ausfiel.

In unserem errechneten Modell zur Überlebenswahrscheinlichkeit anhand Alter und Positivbilanz zeigte ein negativ bilanzierter 60-Jähriger dieselbe Wahrscheinlichkeit für Mortalität wie ein 30-Jähriger, der positiv bilanziert wurde. Dieser (fiktive) Altersunterschied würde im RESP-Score mit 3 Punkten abgebildet werden (18-49 Jahre: 0 Punkte, >60 Jahre: -3 Punkte)[32], was den großen

Einfluss der Volumenbilanz auf das Überleben verdeutlicht.

5.4. Eine niedrige Volumenbilanz als mögliches Therapieziel

Unsere Studie und andere, im vorherigen Abschnitt aufgeführte Publikationen zeigten einen negativen Einfluss einer positiven Volumenbilanz bereits früh nach Therapiebeginn, sowohl auf das Überleben als auch auf die IMV-freien Tage. Hieraus lässt sich die Hypothese generieren, dass sich durch eine aktive Reduzierung der Flüssigkeitsbilanz bereits in der Frühphase und gegebenenfalls über die gesamte Therapiedauer eine Verbesserung des Überlebens von ECMO-Patienten erzielen lässt. Ein solcher Kausalzusammenhang ist bisher nicht erwiesen. Zur Überprüfung dieser Hypothese sind prospektiv-randomisierte Studien erforderlich.

Selewski et al. schlagen beispielsweise einen Grenzwert von Peak FO als Marker für einen Interventionszeitpunkt vor, an dem mit Verfahren wie CRRT der FO gesenkt werden soll. Der in unserer Arbeit an adulten Patienten errechnete Wert des Maximalen Fluid Overload (Überlebende: $15,4 \pm 19,8\%$; Nicht-Überlebende $34,0 \pm 39,0\%$; p-Wert: 0,001) liegt zwar sowohl bei Überlebenden als auch bei Nicht-Überlebenden etwas unter dem von Selewski et al. ermittelten Wert (22% beziehungsweise 44%; $p < 0,0001$), der Unterschied ist jedoch ähnlich groß, sodass der Vorschlag einer volumengetriggerten Intervention auch angesichts unserer Daten sinnvoll erscheint.

Zur Modulation des Fluid Overload beziehungsweise der Volumenbilanz wären folgende Interventionen denkbar:

- Ein restriktives Volumenmanagement nach vorgeschriebenem Protokoll (z.B. mit Minimierung des fluid creeps und Volumenbolusgabe i.S. von fluid resuscitation nur bei definierten Indikationen) im Vergleich mit einem konventionellen Volumenmanagement
- Einsatz einer CRRT bereits in der Frühphase mit dem Ziel einer Limitierung des Fluid Overloads nach definierten Zielwerten im Vergleich mit einer konventionellen Indikationsstellung zur CRRT

Als Trigger für eine Intervention könnte eine Evaluation der Volumenbilanz zu einem definierten Zeitpunkt in der Frühphase (z.B. Tag 3) und/oder die Überschreitung eines definierten Grenzwertes für Fluid-Overload zu jedem beliebigen Therapiezeitpunkt dienen.

5.5 Dialysepflichtigkeit und ECMO

Einen signifikanten Unterschied zwischen Patienten mit und ohne CRRT konnten wir in der Volumenbilanz der ersten 24h feststellen: Patienten, die an ECMO dialysepflichtig wurden, erhielten in diesem Zeitraum mehr Volumen als ihre dialysefreien Mitpatienten. Es ist bereits bekannt, dass ein Überangebot an Volumen die Entstehung von Nierenversagen begünstigt [4] [42], dies könnte auch hier ursächlich sein. Obwohl persistierendes Nierenversagen unter ECMO-Therapie in der Literatur

mit schlechterem Outcome assoziiert war[29], führte Dialysepflichtigkeit in unserer Studie weder zu einer erhöhten Gesamtbilanz noch zu einer höheren Mortalität.

Außerdem wurde ein signifikanter und relevanter Unterschied in der täglichen Volumenausfuhr festgestellt: Dialysepflichtigen Patienten wurde pro Tag etwa ein halber Liter mehr Flüssigkeit entzogen als Nicht-Dialysepflichtigen Patienten. Dies könnte ein Hinweis sein, dass sich CRRT als Intervention eignet, um einer positiven Volumenbilanz und den damit verbundenen negativen Effekten bei vv-ECMO Patienten entgegen zu wirken.

5.6 ARDS und ECMO

In der Gegenüberstellung von Patienten, deren ECMO-Indikation sich aus der Diagnose ARDS ergab und Patienten, die wegen einer anderen Grunderkrankung ECMO-Unterstützung erhielten, zeigten sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Mortalität, ECMO- und Beatmungsdauer und -freien Tagen. ARDS-Patienten waren tendenziell niedriger positiv bilanziert als Patienten mit einer anderen Diagnose. Dieser Unterschied war deutlich, jedoch nicht signifikant. Im Fluid Overload zu Studienende wiesen ARDS-Patienten signifikant niedrigere Werte auf.

Dies liegt sicherlich darin begründet, dass ein restriktives Volumenregime in der ARDS-Leitlinie empfohlen wird[7]. Eine mögliche Ursache hierfür kann auch im höheren Anteil von Patienten mit dem Therapieziel Organerholung in der ARDS-Gruppe vermutet werden (63% vs. 9%). Bei diesen Patienten würde man eher erwarten, dass sie von einer Negativbilanz profitieren, und somit diesem Therapieziel einen höheren Stellenwert einräumen. Im Gegensatz zu dieser Annahme zeigen unsere Daten einen deutlich niedrigeren Fluid Overload zu Studienende im Kollektiv der überlebenden Patienten mit dem Ziel der Organtransplantation gegenüber den Nicht-Überlebenden dieser Subgruppe ($8,0 \pm 29,9\%$ vs. $56,7 \pm 50,2\%$), ein Unterschied, der sogar noch drastischer erscheint als in der Subgruppe mit dem Therapieziel Organerholung (Überlebende: $-2,8 \pm 12,8\%$; Nicht-Überlebende: $14,8 \pm 23,8\%$; $p=0,002$). Es bleibt festzuhalten, dass auch bei Patienten mit dem Ziel der Organtransplantation eine hochpositive Volumenbilanz mit einer erhöhten Mortalität einhergeht. Möglicherweise würden auch diese Patienten von einer Negativbilanz profitieren.

In der isolierten Auswertung aller Patienten mit ARDS in Gruppen nach Überlebenden und Nicht-Überlebenden ergaben sich ähnliche Ergebnisse wie im Gesamtkollektiv, d.h. ein höherer Anteil positiv Bilanzierter, eine höhere Gesamtbilanz und ein höherer Fluid Overload zu Studienende sowie ein höherer Maximaler Fluid Overload in der Gruppe der Nicht-Überlebenden ARDS-Patienten. Anders als im Gesamtkollektiv unterscheid sich die Bilanz nach 24h nicht.

Negativ bilanzierte Patienten mit ARDS wiesen zu allen untersuchten Zeitpunkten eine niedrigere Mortalität sowie mehr IMV- und ECMO-freie Tage auf. Allerdings waren die Unterschiede in der Anzahl der Tage mit Vasopressorgabe und der Anzahl von Transfusionen nicht signifikant.

Diese Ergebnisse geben möglicherweise eine bessere Homogenität innerhalb des ARDS-Kollektivs wieder (kein Unterschied in Vasopressorgabe und Transfusionsbedarf zwischen positiv- und negativ Bilanzierten), ohne Hinweise auf einen relevanten Unterschied zum Gesamtkollektiv zu liefern. Die Volumenbilanz scheint auf ein ARDS-Kollektiv dieselben Auswirkungen zu haben wie auf ein Kollektiv mit allgemein respiratorischer Indikation zur ECMO-Anlage.

5.7 Stärken und Limitationen der Studie

Die Ergebnisse dieser Studie sind in sich schlüssig und im Kontext der Literatur plausibel. Durch die strengen Einschlusskriterien (erwachsene Patienten mit veno-venöser ECMO) wurde ein relativ homogenes Patientenkollektiv erschlossen. Unseres Wissens nach ist dies die erste Arbeit, in der die Volumenbilanz von erwachsenen ECMO-Patienten über ihren gesamten Aufenthalt bis zu maximal 60 Tagen analysiert wurde.

Faktoren, die die Aussagekraft unserer Arbeit beschränken, sind die geringe Größe des Kollektivs von nur 83 Patienten, die mit einer geringen statistischen Power einhergeht, und das Studiendesign als retrospektive Analyse. Prädiktive Faktoren wie Dauer der IMV-Therapie vor ECMO-Anlage [41] [43] sowie ECMOnet-Score (Dauer des Krankenhausaufenthaltes vor ECMO-Anlage, Hämatokrit, Bilirubin, Kreatinin und MAP) [21] oder RESP-Score [32] wurden nicht erhoben, da die erforderlichen Daten in einem erheblichen Teil der Fälle nicht zur Verfügung standen. Die begrenzte Größe des Kollektivs lässt multivariate Regression nur in beschränktem Maße zu und führt zu hohen Standardabweichungen bei der Volumenbilanz der einzelnen Tage.

Als retrospektive Analyse lässt diese Arbeit keine Rückschlüsse auf einen kausalen Zusammenhang zwischen Volumenzufuhr und Mortalität zu.

In der Datenerhebung waren durch das Studiendesign bedingt einige Ungenauigkeiten hinzunehmen. Undokumentierte Blutungen konnten nicht berücksichtigt werden. Bei Massentransfusionen >10EK's /24h wurde davon ausgegangen, dass ein Patient nicht mehr Volumen transfundiert bekam, als er durch Blutung verloren hatte. Die stündliche Urinmenge wurde nicht milli- sondern centilitergenau erfasst.

Insensibler Wasserverlust über den ECMO-Kreislauf, wie er von Li Li Chang [15] beschrieben wird, wurde wegen seiner geringen Einflussgröße in dieser Arbeit nicht berücksichtigt.

5.8 Zusammenfassung

In dieser Arbeit wurden 83 erwachsene Patienten unter vv-ECMO Therapie in Form einer retrospektiven Studie analysiert. Es zeigte sich eine positive Korrelation zwischen Mortalität und Fluid Overload. Fluid Overload und Volumenbilanz können helfen, die Prognose von vv-ECMO Patienten abzuschätzen. Gleichzeitig könnte die Senkung von Fluid Overload ein Ziel in der Therapie von

Patienten an vv-ECMO sein. Prospektiv randomisierte Studien sind nötig, um den Nutzen eines FO-gesteuerten Therapieregimes zu evaluieren und ein solches zu erarbeiten.

6 Literaturverzeichnis

1. Acheampong A, Vincent J-L (2015) A positive fluid balance is an independent prognostic factor in patients with sepsis. *Critical Care* 19:251
2. Australia T, Investigators* NZEMO (ANZ EI (2009) Extracorporeal membrane oxygenation for 2009 influenza a(h1n1) acute respiratory distress syndrome. *JAMA* 302:1888–1895
3. Bartlett RH, Gattinoni L (2010) Current status of extracorporeal life support (ECMO) for cardiopulmonary failure. *Minerva Anesthesiol.* 76(7):534-540
4. Bouchard J, Soroko SB, Chertow GM, Himmelfarb J, Ikizler TA, Paganini EP, Mehta RL (2009) Fluid accumulation, survival and recovery of kidney function in critically ill patients with acute kidney injury. *Kidney International* 76:422–427
5. Combes A, Hajage D, Capellier G, Demoule A, Lavoué S, Guervilly C, Da Silva D, Zafrani L, Tirot P, Veber B, Maury E, Levy B, Cohen Y, Richard C, Kalfon P, Bouadma L, Mehdoui H, Beduneau G, Lebreton G, Brochard L, Ferguson ND, Fan E, Slutsky AS, Brodie D, Mercat A (2018) Extracorporeal Membrane Oxygenation for Severe Acute Respiratory Distress Syndrome. *New England Journal of Medicine* 378:1965–1975
6. David T, Selewski, Askenazi DJ, Bridges BC, Cooper DS, Fleming GM, Paden ML, Verway M, Sahay R, King E, Zappitelli M (2017) The Impact of Fluid Overload on Outcomes in Children Treated With Extracorporeal Membrane Oxygenation: A Multicenter Retrospective Cohort Study. *Pediatric Critical Care Medicine* 18(12):1126–1135
7. Deutsche Gesellschaft für Anästhesie und Intensivmedizin (2017) S3-Leitlinie Invasive Beatmung und Einsatz extrakorporaler Verfahren bei akuter respiratorischer Insuffizienz. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/001-0211_S3_Invasive_Beatmung_2017-12.pdf [Zuletzt aufgerufen am 20.08.2021]
8. Drummond M, Braille DM, M. Lima-Oliveira AP, S. Camim AS, Oyama RSK, Sandoval GH (2005) Technological evolution of membrane oxygenators. *Brazilian Journal of Cardiovascular Surgery* 20:432–437
9. Fosse E., Moen O., Johnson E. et al. (1994) Reduced complement and granulocyte activation with heparin-coated cardiopulmonary bypass. *The Annals of Thoracic Surgery* 58(2):472-477
10. Gibbon JH, Jr. (1954) Application of a Mechanical Heart and Lung Apparatus to Cardiac Surgery. *Minnesota Medicine* 37:171–185
11. Gibbon JH, Jr. (1968) Development of the artificial heart and lung extracorporeal blood circuit. *JAMA* 206:1983–1986
12. Hurst JW, Fye WB, Zimmer H-G (2003) The heart-lung machine was invented twice-the first time by Max von Frey. *Clin Cardiol* 26:443–445
13. Karagiannidis C, Brodie D, Strassmann E, Stephanand Stoelben, Philipp A, Bein T, Müller T, Windisch W (2016) Extracorporeal membrane oxygenation: evolving epidemiology and mortality. *Intensive Care Medicine* 42:889–896
14. Kim H, Paek JH, Song JH, Lee H, Jhee JH, Park S, Yun H-R, Kee YK, Han SH, Yoo T-H,

- Kang S-W, Kim S, Park JT (2018) Permissive fluid volume in adult patients undergoing extracorporeal membrane oxygenation treatment. *Critical Care* 22:270
15. Li Li C, Oi Yan T, Ming Chit Arthur K, Hoi Ping S, King Chung Kenny C, Wing Wa Y (2014) Insensible Water Loss Through Adult Extracorporeal Membrane Oxygenation Circuit: An In Vitro Study. *ASAIO Journal* 60(5):508-12
 16. Mao J, Paul S, Sedrakyan A (2016) The evolving use of ECMO: The impact of the CESAR trial. *International Journal of Surgery* 35:95–99
 17. Morris AH, Wallace CJ, Menlove RL, Clemmer TP, Orme JF, Weaver LK, Dean NC, Thomas F, East TD, Pace NL, Suchyta MR, Beck E, Bombino M, Sittig DF, Böhm S, Hoffmann B, Becks H, Butler S, Pearl J, Rasmusson B (1994) Randomized clinical trial of pressure-controlled inverse ratio ventilation and extracorporeal CO2 removal for adult respiratory distress syndrome. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 149:295–305
 18. Murray JF, Matthay MA, Luce JM, Flick MR (1988) An Expanded Definition of the Adult Respiratory Distress Syndrome. *American Review of Respiratory Disease* 138:720–723
 19. Nates JL, Cárdenas-Turanzas M, Ensor J, Wakefield C, Wallace SK, Price KJ (2011) Cross-validation of a modified score to predict mortality in cancer patients admitted to the intensive care unit. *Journal of Critical Care* 26:388–394
 20. ELSO Guidelines for Cardiopulmonary Extracorporeal Life Support Extracorporeal Life Support Organization, Version 1.4 August 2017 Ann Arbor, MI, USA www.elseo.org
 21. Pappalardo F, Pieri M, Greco T, Patroniti N, Pesenti A, Arcadipane A, Ranieri VM, Gattinoni L, Landoni G, Holzgraefe B, Beutel G, Zangrillo A, on behalf of the Italian ECMOnet (2013) Predicting mortality risk in patients undergoing venovenous ECMO for ARDS due to influenza A (H1N1) pneumonia: the ECMOnet score. *Intensive Care Medicine* 39:275–281
 22. Passaroni AC, Silva MA de M, Yoshida WB (2015) Cardiopulmonary bypass: development of John Gibbon's heart-lung machine. *Rev Bras Cir Cardiovasc* 30:235–245
 23. Peek G, Mugford M, Tiruvoipati R, Wilson A, Allen E, Thalanany MM, Hibbert CL, Truesdale A, Clemens F, Cooper N, Firmin RK, Elbourne D (2009) Efficacy and economic assessment of conventional ventilatory support versus extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure (CESAR): a multicentre randomised controlled trial. *The Lancet* 374:1351–1363
 24. Ramakrishna H, Sen A, Callisen H, Alwardt C, Larson J, Lowell A, Libricz S, Tarwade P, Patel B (2016) Adult venovenous extracorporeal membrane oxygenation for severe respiratory failure: Current status and future perspectives. *Annals of Cardiac Anaesthesia* 19:97
 25. Regenmortel V (2018) Maintenance fluid therapy and fluid creep impose more significant fluid, sodium, and chloride burdens than resuscitation fluids in critically ill patients: a retrospective study in a tertiary mixed ICU population. *Intensive Care Medicine* 44:409–417
 26. Rehm M, Hulde N, Kammerer T, Meidert AS, Hofmann-Kiefer K (2017) Stand der Wissenschaft in der Flüssigkeits- und Volumentherapie. *Der Anaesthetist* 66:153–167
 27. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, Kumar A, Sevransky JE, Sprung CL, Nunnally ME, Rochwerg B, Rubenfeld GD, Angus DC, Annane D, Beale

- RJ, Bellinghan GJ, Bernard GR, Chiche J-D, Coopersmith C, De Backer DP, French CJ, Fujishima S, Gerlach H, Hidalgo JL, Hollenberg SM, Jones AE, Karnad DR, Kleinpell RM, Koh Y, Lisboa TC, Machado FR, Marini JJ, Marshall JC, Mazuski JE, McIntyre LA, McLean AS, Mehta S, Moreno RP, Myburgh J, Navalesi P, Nishida O, Osborn TM, Perner A, Plunkett CM, Ranieri M, Schorr CA, Seckel MA, Seymour CW, Shieh L, Shukri KA, Simpson SQ, Singer M, Thompson BT, Townsend SR, Van der Poll T, Vincent J-L, Wiersinga WJ, Zimmerman JL, Dellinger RP (2017) Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Medicine* 43:304–377
28. Rosenberg AL, Dechert RE, Park PK, Bartlett RH, Network NNA (2009) Review of A Large Clinical Series: Association of Cumulative Fluid Balance on Outcome in Acute Lung Injury: A Retrospective Review of the ARDSnet Tidal Volume Study Cohort. *Journal of Intensive Care Medicine* 24:35–46
 29. Rouse N, Juthier F, Pincon C, Hysi I, Banfi C, Robin E, Fayad G, Jegou B, Prat A, Vincenzelli A (2015) ECMO as a bridge to decision: Recovery, VAD, or heart transplantation? *International Journal of Cardiology* 187:620–627
 30. Sangalli F, Patroniti N, Pesenti A, Herausgeber (2014) ECMO-Extracorporeal Life Support in Adults. Springer-Verlag, Mailand
 31. Schmidt M, Tachon G, Devilliers C, Muller G, Hekimian G, Bréchet N, Merceron S, Luyt CE, Trouillet J-L, Chastre J, Leprince P, Combes A (2013) Blood oxygenation and decarboxylation determinants during venovenous ECMO for respiratory failure in adults. *Intensive Care Medicine* 39:838–846
 32. Schmidt M, Bailey M, Sheldrake J, Hodgson C, Aubron C, Rycus PT, Scheinkestel C, Cooper DJ, Brodie D, Pellegrino V, Combes A, Pilcher D (2014) Predicting Survival after Extracorporeal Membrane Oxygenation for Severe Acute Respiratory Failure. The Respiratory Extracorporeal Membrane Oxygenation Survival Prediction (RESP) Score. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 189:1374–1382
 33. Schmidt M, Bailey M, Kelly J, Hodgson C, Cooper DJ, Scheinkestel C, Pellegrino V, Bellomo R, Pilcher D (2014) Impact of fluid balance on outcome of adult patients treated with extracorporeal membrane oxygenation. *Intensive Care Medicine* 40:1256–1266
 34. Silversides JA, Major E, Ferguson AJ, Mann EE, McAuley DF, Marshall JC, Blackwood B, Fan E (2017) Conservative fluid management or deresuscitation for patients with sepsis or acute respiratory distress syndrome following the resuscitation phase of critical illness: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Medicine* 43:155–170
 35. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, Bellomo R, Bernard GR, Chiche J-D, Coopersmith CM, Hotchkiss RS, Levy MM, Marshall JC, Martin GS, Opal SM, Rubenfeld GD, van der Poll T, Vincent J-L, Angus DC (2016) The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 315:801
 36. Staudacher DL, Gold W, Biever PM, Bode C, Wengenmayer T (2017) Early fluid resuscitation and volume therapy in venoarterial extracorporeal membrane oxygenation. *J Crit Care* 37:130–135
 37. Thiagarajan RR, Barbaro RP, Rycus PT, McMullan DM, Conrad SA, Fortenberry JD, Paden ML, ELSO member centers (2017) Extracorporeal Life Support Organization Registry International Report 2016. *ASAIO Journal* 63(1):60-67

38. Tulman DB, Stawicki SPA, Whitson BA, Gupta SC, Tripathi RS, Firstenberg MS, Hayes D, Xu X, Papadimos TJ (2014) Venovenous ECMO: a synopsis of nine key potential challenges, considerations, and controversies. *BMC Anesthesiol* 14:65–65
39. Villar J, Kacmarek RM (2016) The APPS: an outcome score for the acute respiratory distress syndrome. *J Thorac Dis* 8:1343–1347
40. Vincent J-L, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H, Reinhart CK, Suter PM, Thijs LG (1996) The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. *Intensive Care Medicine* 22:707–710
41. Wagner K, Risnes I, Abdelnoor M, Karlson H, Svennevig J (2008) Is it possible to predict outcome in pulmonary ECMO? Analysis of pre-operative risk factors. *Perfusion* 23:95–99
42. Watkins SC, Shaw AD (2016) Fluid resuscitation for acute kidney injury: an empty promise. *Current Opinion in Critical Care* 22:527–532
43. Wu Meng-Yu, Huang Chung-Chi, Wu Tzu-I, Wang C-L, Lin P-J (2016) Venovenous Extracorporeal Membrane Oxygenation for Acute Respiratory Distress Syndrome in Adults: Prognostic Factors for Outcomes. *Medicine* 95:2870
44. Zapol WM, Snider MT, Hill JD, Fallat RJ, Bartlett RH, Edmunds LH, Morris AH, Peirce EC II, Thomas AN, Proctor HJ, Drinker PA, Pratt PC, Bagniewski A, Miller RG Jr (1979) Extracorporeal Membrane Oxygenation in Severe Acute Respiratory Failure: A Randomized Prospective Study. *JAMA* 242:2193–2196

7 Publikationen

8 Lebenslauf

Aus Gründen des Datenschutzes wird der Lebenslauf in der elektronischen Fassung der Dissertation nicht veröffentlicht

Datum der Promotion: 24.01.2022

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Michael D. Menger

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Philipp Lepper

Prof. Dr. med. Thomas Volk