

Aus der Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie
Universitätsklinikum Düsseldorf
(Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. Dieter Häussinger)

Thema

Prädiktoren für das Outcome von Aszitespatienten
mit unterschiedlichen Ätiologien
– Eine retrospektive Studie an 103 Patienten –

Dissertation

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

vorgelegt von
Rigo Bauerfeind
2013

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

gez. Univ.-Prof. Dr.med. Joachim Windolf

Dekan

Referent: Prof. Dr. med. Claus Niederau

Korreferent: Prof. Dr. med. Norbert Gattermann

Im Andenken und Dankbarkeit meinen Eltern.

Meiner wunderbaren Frau Lina und zauberhaften Tochter Carla.

Inhaltsverzeichnis

| | |
|--|-----------|
| 1. Einleitung und Ziel der Arbeit..... | 1 |
| 1.1 Ätiologie..... | 1 |
| 1.2 Pathogenese..... | 3 |
| 1.3 Diagnostische und klinische Parameter | 5 |
| 1.4 Therapie..... | 8 |
| 1.5 Komplikationen..... | 12 |
| 1.5.1 Allgemeine Komplikationen..... | 12 |
| 1.5.2 Spontan bakterielle Peritonitis (SBP)..... | 12 |
| 2. Methodik..... | 13 |
| 2.1 Datenerhebung und Studienpopulation..... | 13 |
| 2.2 Studienparameter..... | 14 |
| 2.2.1 Studienpopulation..... | 14 |
| 2.2.2 Klinische Parameter..... | 15 |
| 2.2.3 Laborparameter..... | 16 |
| 2.2.4 Punktatparameter..... | 20 |
| 2.2.5 Klinischer Verlauf..... | 22 |
| 2.2.6 Komplikationen..... | 23 |
| 2.3 Statistische Analyse..... | 23 |
| 3. Ergebnisse..... | 24 |
| 3.1 Logistische Regressionen..... | 24 |
| 3.1.1 Einflussfaktoren auf das Versterben der Patienten..... | 24 |
| 3.1.2 Faktoren ohne Einfluss auf die Überlebenszeit..... | 26 |
| 3.2 Prognostische Faktoren für das Überleben in der Ereigniszeitanalyse..... | 27 |
| 3.2.1 Child-Klassifikation..... | 27 |
| 3.2.2 Ätiologie..... | 28 |
| 3.2.3 Tumore..... | 30 |
| 3.3 Analysen der prädiktiven Faktoren..... | 33 |
| 3.3.1 Studienpopulation..... | 33 |
| 3.3.2 Charakterisierung der Studienpopulation..... | 37 |

| | | |
|------------|--|-----------|
| 3.3.3 | Versterben in Abhängigkeit von Parametern der Studienpopulation..... | 39 |
| 3.3.4 | Klinische Parameter..... | 44 |
| 3.3.5 | Faktoren in statistischem Zusammenhang mit klinischen Parametern | 45 |
| 3.3.6 | Versterben in Abhängigkeit von Klinischen Parametern..... | 47 |
| 3.3.7 | Laborparameter..... | 49 |
| 3.3.8 | Punktatparameter..... | 52 |
| 3.3.9 | Klinischer Verlauf..... | 54 |
| 3.3.10 | Komplikationen..... | 55 |
| 3.3.11 | Faktoren mit statistischem Einfluss auf Komplikationen..... | 56 |
| 3.3.12 | Versterben in Abhängigkeit von Komplikationen..... | 56 |
| 4. | Diskussion..... | 57 |
| 4.1 | Allgemeine Diskussion..... | 57 |
| 4.2 | Spezielle Diskussion..... | 59 |
| 5. | Zusammenfassung..... | 69 |
| 6. | Literaturverzeichnis..... | 71 |
| 7. | Abkürzungsverzeichnis..... | 80 |
| 8. | Abbildungsverzeichnis..... | 81 |
| 9. | Tabellenverzeichnis..... | 82 |
| 10. | Danksagung..... | 83 |

1. Einleitung und Ziel der Arbeit

Aszites bezeichnet eine krankhafte Ansammlung von Flüssigkeit in der Bauchhöhle. Aszites ist kein eigenständiges Krankheitsbild, sondern Folge unterschiedlicher Grunderkrankungen. Der Aszites wird daher im Wesentlichen nach seiner Ursache eingeteilt. Die am häufigsten vorkommenden Aszitesformen haben ihre Ursache in einer portalen Hypertension und einer cardialen Genese (80%), gefolgt von Aszites aufgrund tumoröser und entzündlicher Erkrankungen. Der pankreatogene Aszites, der hypoalbuminämische Aszites und der chylöse Aszites kommen deutlich seltener vor (Pech-Radosavljevic M 2006). Als unspezifischer klinischer Befund hat das Auftreten von Aszites unterschiedliche diagnostische, therapeutische, aber auch prognostische Konsequenzen (Wiest 2006). Aszites ist in der Regel Ausdruck einer schweren, oft potentiell lebensbedrohlichen organischen Erkrankung (Gerbes AL et al. 2011).

Ziel dieser Arbeit ist es, epidemiologische, klinische oder laborchemische Faktoren zu identifizieren, die einen prognostischen Einfluss auf das Outcome von Patienten mit Aszites unterschiedlicher Ätiologien unter einem konservativen Therapieregime in einem Krankenhaus der Regelversorgung haben.

Über die klinische Charakterisierung und Prognose von Aszitespatienten ist in Deutschland wenig bekannt. Eine Literatursuche der Pubmed-Datenbank in Oktober 2012 ergab unter den Stichworten „ascites“, „prognosis“, „mortality“ und „Germany“ nicht eine einzige klinische Arbeit zur Prognose. Die meisten Aszitesarbeiten stammen aus den USA und Südeuropa (D’Amico G et al. 1986; Wiesner R et al. 2003; Kim WR et al. 2008; Somsouk M et al. 2011; Guevara M et al. 2005; Planas R et al. 2006; Arroyo V et al. 1981). Diese Arbeiten zeigen, dass der Nachweis von Aszites mit einer schlechten Prognose assoziiert ist.

1.1 Ätiologie

Aszites ist zumeist eine Folge der portalen Hypertension, die am häufigsten durch eine Leberzirrhose hervorgerufen wird (Chung TR, Podolsky KD 2003). Der Leberzirrhose können unterschiedliche Erkrankungen zugrunde liegen. Den größten Anteil bilden mit etwa 60 % die alkoholinduzierten Leberzirrhosen, gefolgt von den viral induzierten Leberzirrhosen mit

einem Anteil von etwa 30 %. Seltener Ursachen sind neben hereditären Lebererkrankungen, wie z. B. dem Morbus Wilson und der Hämochromatose, autoimmune Hepatitiden. Zirkulatorische Störungen können ebenfalls zu einer Leberzirrhose führen. Hier sind vor allem das Budd-Chiari-Syndrom und die Rechtsherzinsuffizienz von Bedeutung (Karlsen S et al. 2012, Sezgin A et al. 2008).

Die viralen Hepatitiden B, C und D sowie die autoimmunen und alkoholischen Hepatitiden haben häufig einen chronischen Verlauf (Preuss R 2008). Dabei wird die Hepatitis C-Infektion bei Erwachsenen in 70-80 % chronisch; die Hepatitis B-Infektion wird bei Kleinkindern in 80-90 % chronisch, bei Erwachsenen nur in etwa 5 %. Die Hepatitis D-Infektion ist eine Ko- oder Superinfektion chronischer Hepatitis B-Träger. Die chronisch entzündlichen Hepatitiden können bei jahrelanger Persistenz der entzündlichen Aktivität zu einer Leberzirrhose und zu einem hepatozellulärem Karzinom (HCC) führen.

Dabei resultiert aus einer fortgesetzt entzündlichen Leberzellschädigung zunächst eine chronische Entzündungsreaktion, die über eine Bindegewebsvermehrung zu einer Einlagerung von Kollagenfasern in die Leber und damit zu einer Leberfibrose führt. Als Folge kommt es zu einer zunehmenden Beeinträchtigung der Leberfunktion sowohl in ihrer synthetischen Leistung (u. a. Globuline, Gerinnungsfaktoren und Transportproteine) als auch in der Detoxikationsleistung (u. a. Bilirubin und Ammoniak). Im weiteren Verlauf führt eine narbige Schrumpfung der Leber zu einer Zerstörung der Läppchenstruktur mit knotigen Regenerationsprozessen. Die resultierende Störung der intrahepatischen Blutzirkulation führt schließlich zur portalen Hypertension (Tacke F, Trautwein C 2011).

Tumoröse Erkrankungen zählen mit einem Anteil von ca. 10 % auch zu den häufigeren Ursachen für die Entstehung von Aszites. Zumeist entstehen diese Tumore in abdominalen Organen. Seltener können auch extraperitoneal gelegene Organe einen malignen Aszites verursachen, so z. B. das Mamma-Karzinom und das Bronchialkarzinom. Als häufigster einen malignen Aszites verursachender Tumor ist das Ovarial-Karzinom mit einem Anteil von 25 % zu nennen, gefolgt von Magen- und Colon-Tumoren mit einem jeweiligen Anteil von 13 %. (<http://www.maligner-aszites.de/maligner-aszites.html>). Die Aszitesbildung bei tumoröser Lebererkrankung, bzw. bei metastatischem Befall der Leber aufgrund einer extrahepatischen Tumorerkrankung können auch der malignen Aszitesform zugeordnet werden.

1.2 Pathogenese

Die genauen Umstände, die zur Aszitesbildung beitragen, sind bis heute noch nicht widerspruchlos geklärt. Seit den 1960er Jahren wurden verschiedene Theorien für die Entstehung von Aszites entwickelt.

Die „underfilling Theorie“, von Sherlock und Shaldon 1963 postuliert, stellt die portale Hypertension und die dadurch hervorgerufenen Veränderungen der hydrostatischen und kolloidosmotischen Kräfte im portalen Venensystem in den Vordergrund (Sherlock S, Shaldon S 1963). Die verringerte Syntheseleistung der Leber für Albumin und ein erhöhter hydrostatischer Druck führen über das Kapillarbett des Splanchnikusgebietes zu einer abdominalen Flüssigkeitssequestration, wenn der kompensatorisch vermehrte Lymphrückfluss die abfiltrierten Flüssigkeitsmenge nicht mehr in ausreichendem Maße abtransportieren kann. Es kommt zu einer Verringerung des Blutvolumens und reaktiv steigt die renale Natrium- und Wasserretention. Dieser Argumentation folgend erniedrigt sich das Plasma- und Herzzeitvolumen bei Erschöpfung der gegenregulatorischen Mechanismen. Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose befinden sich aber in einer hyperdynamen Kreislaufsituation mit erhöhtem Herzzeitvolumen.

Um diesen Widerspruch aufzulösen, entwickelten Liebermann et al. im Jahr 1970 die sogenannte „overflow Theorie“ (Lieberman FL et al. 1970). Diese Theorie fokussiert die Nierenfunktion als Beginn eines fehlgesteuerten Regelkreises, der zum Aszites führt. Als Auslöser wird ein noch nicht genau geklärter hepatorener Reflex angenommen, vermutlich hervorgerufen durch eine Erhöhung des intrasinusoidalen Druckes infolge des zirrhotischen Leberumbaus, der über eine Aktivierung renaler Baro-Rezeptoren zu einer Aktivierung des sympathischen Nervensystems mit verstärkter Natrium- und Wasser-Reabsorption führt (Kostreva DR et al 1980). Das vermehrte Plasmavolumen führt dann über eine Erhöhung des hydrostatischen Drucks zu einem „Überlaufen“ von Flüssigkeit nach intraperitoneal.

Ende der achtziger Jahre fand die „periphere arterielle Vasodilatationshypothese“ Eingang in die Literatur (Schrier RW et al. 1988). Ausgangspunkt dieser These ist die bei dekompensierter Leberzirrhose vorkommende arterielle periphere Vasodilatation sowohl im Splanchnikusgebiet als auch in weiteren peripheren Gefäßgebieten.

Der resultierende Volumenmangel durch Reduktion des „effektiven“ Blutvolumens aktiviert zentrale Volumenrezeptoren mit der Folge einer hyperdynamen Kreislaufsituation. Bei zunehmender Verschlechterung der Leberfunktion kann trotz Erhöhung des Herzzeitvolumens eine entsprechende Blutzirkulation nicht mehr aufrechterhalten werden. Die Aktivierung des sympathischen Nervensystems und humoraler Regelkreise, insbesondere des RAAS und des ADH, führen zur verstärkten Natriumreabsorption und peripheren Vasokonstriktion mit konsekutiver intravasaler Volumenexpansion.

Die heute vor allem vertretene „forward Theorie“, hervorgegangen aus der arteriellen Vasodilatationstheorie, findet die bislang wohl plausibelste Erklärung, wie Aszites bei portaler Hypertension entsteht. Entsprechend der arteriellen Vasodilatationstheorie kommt es zu einer splanchnischen Vasodilatation, die durch Verminderung des effektiven Blutvolumens den Körper in eine hyperdynamen Kreislaufsituation mit erhöhtem Herzzeitvolumen führt. Die systemische Hypovolämie bewirkt durch einen Abfall des arteriellen Mitteldrucks und eine Aktivierung der Barorezeptoren die Stimulation vasoaktiver Systeme und Freisetzung vasoaktiver Substanzen (SNS, RAAS, ADH). Eine vermehrte renale Natrium- und Wasser-Reabsorption überladen das Splanchnikusgebiet weiter mit Flüssigkeit. Bei Überschreiten der Transportkapazität des Lymphgefäßsystems wird Flüssigkeit in die Bauchhöhle freigesetzt (Arroyo V, Gines P 1992).

Maligner Aszites verweist in den meisten Fällen auf das Vorhandensein von Tumorzellen in der Bauchhöhle und ist in der Regel mit einer schlechten Prognose für den betroffenen Patienten verbunden. Tumore von Organen mit peritonealem Überzug sind prädestiniert für eine peritoneale Tumoraussaat. Das betrifft insbesondere Kolon-, Pankreas-, Ovarial- und Endometriumkarzinome. Auch extraperitoneale Tumore können Metastasen in die Bauchhöhle absetzen, u. a. Lungentumore, Lymphome und Mammakarzinome. Es wird angenommen, dass die Entstehung des malignen Aszites, als multifaktorielles Geschehen, im Wesentlichen ein Zusammenspiel aus einem verminderten Lymphabfluss und einer veränderten vaskulären Permeabilität darstellt (Sangisetty SL, Miner TJ 2012).

Eine Peritonealkarzinose ist in der Lage, eine Obstruktion sowohl intraabdomineller Venen als auch subdiaphragmaler Lymphgefäße und des Ductus thoracicus zu verursachen. Dies führt zu einer Abflussbehinderung intraabdomineller Flüssigkeit. Intrahepatische Metastasen führen über eine Verringerung der Lebersyntheseleistung für Albumin zu einer Hypoalbuminämie

(Dienstag JL, Isselbacher KJ 2003). Resultierend kommt es zu einem verstärkten Flüssigkeitsausstrom von intravasal nach intraperitoneal.

Tumorassoziierte systemisch inflammatorische Prozesse sind ebenfalls mit einer Verringerung des Albumins verbunden (Al-Shaiba R et al. 2004). Die Freisetzung von VEGF (Vascular Endothelial Growth Faktor) durch Tumorzellen regt nicht nur die Neogenese von Blutgefäßen zur Nutrition der Tumorzellen selbst an, sondern führt darüber hinaus zu einer gesteigerten Kapillarpermeabilität. Dieses multifaktorielle Zusammenspiel von lymphatischer Obstruktion und vermehrter Kapillarpermeabilität bei veränderten intravasalen hydrostatischen und kolloidosmotisch verursachten Druckverhältnissen erklärt die vermehrte Flüssigkeitsansammlung bei intraperitonealer Tumorausssaat (Sangisetty SL, Miner TJ 2012).

1.3 Diagnostische und klinische Parameter

Bei unbekannter Ursache der Aszitesbildung ist die Primärdiagnostik von entscheidender Bedeutung. Neben der körperlichen Untersuchung gehören die Laboruntersuchungen der Leberwerte, der Nierenwerte sowie der Serum- und Urinelektrolyte zur Erstdiagnostik. Die dann folgende ätiologisch ausgerichtete Diagnostik entspricht der vermuteten Wahrscheinlichkeit einer speziellen Organerkrankung (Gerbes AL et al. 2011). Als Goldstandard in der Aszitesdiagnostik gilt die Sonografie, die bereits kleine intraabdominelle Flüssigkeitsmengen von 50-100 ml nachzuweisen vermag. Von besonderer Bedeutung sind dabei in der Beurteilung die peritonealen Nischen paravesikal, perisplenisch und perihepatisch (Wiest R 2006). Schon hier kann die zusätzliche Beurteilung intraabdomineller Organe, wie z.B. Leber, Milz und Pankreas, weitere diagnostische Hinweise auf die mögliche Aszitesursache liefern. Physiologisch ist eine intraperitoneale Flüssigkeitsansammlung bei Frauen während des Menstruationszyklus. Mit einer maximalen Menge von etwa 20 ml bleibt diese aber meist unter der sonografischen Nachweismenge.

Unumstritten ist der Nutzen einer diagnostischen Aszitespunktion bei jedem neu aufgetretenen Aszites (Evidenzgrad IA, Konsens 100%, S3 Leitlinien 2011). Oft lässt sich so schon durch eine makroskopische Begutachtung eine erste grobe ätiologische Einteilung finden. Ein hämorrhagischer Aszites beispielsweise ist häufig bei einer malignen Ursache, kommt aber auch bei traumatischer und pankreatogener Aszitesursache vor. Trüber Aszites verweist auf einen hohen Eiweißgehalt, typischerweise als Folge eines portalen Aszites.

Ein hoher Anteil intestinaler Lymphe lässt das Punktat milchig trüb erscheinen. Milchig trüber

Aszites kommt bei malignem aber auch portalem Aszites vor.

Genau differentialdiagnostische Rückschlüsse ermöglichen die laborchemische und die zytologische Untersuchung des Aszites. Eine entscheidende klinische Bedeutung kommt der Unterscheidung eines infizierten von einem nicht infizierten und eines malignen von einem benignen Aszites zu (Wiest R 2008).

Die Bestimmung des Protein- und Albumingehaltes sowie der LDH und Zellzahl (Differentialblutbild mit Neutrophilenzahl) können bei der Differenzierung zwischen Transsudat und Exsudat hilfreich sein und wertvolle Hinweise auf das Vorliegen einer malignen oder entzündlichen Erkrankung geben, wenngleich nicht jeder dieser Parameter ausreichend genau diskriminiert. Bei Verdacht auf einen malignen Aszites sollte daher eine zytologische Diagnostik durchgeführt werden (Evidenzgrad IA, Konsens 100%, S3 Leitlinien 2011).

Aszites als Folge leberzirrotischer Erkrankungen ist pathogenetisch an das Vorliegen eines portalen Hochdruckes gebunden, in dessen Folge portokavale Umgehungskreisläufe und eine hepatische Enzephalopathie auftreten können.

Eine portalvenöse Drucksteigerung über 3-6 mm HG wird als portaler Hochdruck bezeichnet. Einer direkten Messung ist der Pfortaderdruck nicht einfach zugänglich. Als sicherer klinischer Anhaltspunkt für das Vorliegen eines portalen Hochdruckes gilt das Auftreten einer Splenomegalie im Sinne einer Stauungsmilz. Die Größe der Milz kann dabei als grober Anhaltspunkt für die Ausprägung des portalen Hochdruckes herangezogen werden. Stauungsbedingt kann es zu einer Funktionseinschränkung der Milz mit Thrombopenie, Leukopenie und resultierender Immunschwäche kommen, ebenso wie zur Ausprägung von portokavalen Umgehungskreisläufen. Es gibt verschiedene Verfahren zur direkten und indirekten Messung des Pfortaderdrucks, wobei sich im klinischen Alltag die Leberverschlussdruckmessung, ein indirektes Verfahren, durchgesetzt hat. Durch Katheterisierung einer Lebervene wird mittels Ballonverfahren der hepatische Venendruckgradient als Differenz zwischen okkludiertem (WHVP = wedged hepatic vein pressure) und freiem Druck (free hepatic vein pressure) bestimmt. Diese Differenz repräsentiert den Druck im sinusoidalen Stromgebiet (CSP = corrected sinusoidal pressure). $CSP = WHVP - FHVP$ (Hütteroth TH 1998).

Die häufigste Ursache der portalen Hypertension ist die Leberzirrhose. Die Entstehung einer portalen Hypertension im Rahmen eines zirrotischen Leberumbaus ist pathogenetisch

geprägt von einem strukturellen, zunächst fibrotischen und letztendlich narbigen Umbau der Leberarchitektur. Noduläre Regenerate, eine Zunahme des Bindegewebes und eine Störung der Läppchenarchitektur prägen dann das mikroskopische Bild der Leber. Den durch hepatozelluläre Schädigung aktivierten Sternzellen kommt eine Schlüsselrolle beim strukturellen Umbau der Lebersinusoide zu. Die induzierte Kollagenisierung und somit Kapillarisation der ansonsten gut permeablen Sinusoide trägt entscheidend zur intrahepatischen Druckerhöhung bei (Martell M et al. 2010). Darüber hinaus geht man heute auch von einer veränderten Vasoreagibilität aus. Das Ungleichgewicht einer verminderten intrahepatischen Synthese des NO (Stickstoffmonoxid) als wichtiger Vasodilatator und einer vermehrten Synthese der Prostaglandine als wichtiger Vasokonstriktor hat einen wichtigen Anteil an der Erhöhung des intrahepatischen Drucks (Cichoz-Lach H et al. 2008). Bei anhaltender Druckerhöhung im Pfortadersystem kommt es zur Perfusion portokavaler venöser Kollateralverbindungen vor allem im Bereich des distalen Ösophagus und der kardianahen Magenabschnitte.

Das Pfortadersystem besitzt keine Venenklappen, so dass portalvenöse Drucksteigerungen an alle zuführenden Äste weitergegeben werden. Eine portale Hypertension führt auch zur Wiedereröffnung und Dilatation bereits bestehender, zum Teil embryonal schon angelegter und dann im Laufe des Lebens obliterierter Venen. Auch sind Neubildungen von Kollateralen möglich. Die Aufdehnung der V. umbilicalis führt zum Caput medusae. Mesenteriko-hämorrhoidale Umgehungskreisläufe bilden anorektale Varizen aus. Von großer klinischer Bedeutung ist das Auftreten von gastro-ösophagealen Kollateralen zwischen den Vv. gastrica breves und der Vena azygos/hemiazygos. Diese venösen Kollateralen werden Ösophagusvarizen genannt. Eine portal hypertensive Gastropathie findet sich bei Dilatation und Ektasie von Mukosagefäßen, wobei diese aber auch als eine Folge von Mikrozirkulationsstörungen der Submukosa und wahrscheinlich auch einer verminderten kardialen Schleimproduktion angesehen wird (Wiest R et al. 2000).

Das Management der Varizen ist komplex und orientiert sich an der klinisch individuellen Situation der Patienten. Die Behandlungsoptionen reichen von der Gabe nicht-selektiver Beta-Blocker, ggf. mit prophylaktischer Anlage einer Gummibandligatur, bei entsprechend großer Ausprägung der Varizen und noch nicht stattgehabter Blutung aber hohem Blutungsrisiko, bis hin zur Applikation vasoaktiver Medikamente, der Anlage endoskopischer Ligaturen und anschließender antibiotischer Prophylaxe bei der Behandlung aktiver Blutungen. Prophylaktisch kann auch die Anlage eines TIPS erwogen werden (early TIPS) (Bari K, Garcia-Tsao G 2012).

Bei Vorliegen von portovenösen Kollateralen und einer eingeschränkten hepatischen Eliminationsleistung können die intestinal resorbierten bzw. metabolisch anfallenden Substanzen nicht ausreichend entgiftet werden, was zu einer hepatischen Enzephalopathie führen kann. Dieses Krankheitsbild ist gekennzeichnet durch einen psychomotorischen Symptomenkomplex, welcher sich im Rahmen einer akuten oder chronischen Leberinsuffizienz entwickelt. Verursacht wird die hepatische Enzephalopathie durch aus dem Darm resorbierte oder im Rahmen des Metabolismus anfallende Substanzen. Diese unterliegen normalerweise in der Leber einem First-Pass-Effekt. Die Akkumulation verschiedener Substanzen, wie z. B. Ammoniak, Mercaptanen und aromatische Aminosäuren, verursachen bei entsprechender ZNS-Gängigkeit eine prinzipiell reversible Funktionsstörung des Gehirns (Hilgard P, Gerken G 2004). Die Behandlung der hepatischen Enzephalopathie erfolgt primär konservativ durch die Beseitigung der Ursachen, Gabe von Lactulose und Ornithinasparat und eine vorübergehende Proteinrestriktion.

Die Abnahme der Leberfunktion ist das entscheidende Kriterium, welches das Überleben der Patienten mit Leberzirrhose bestimmt. Eine Abschätzung der Leberfunktion kann mittels der Child-Pugh-Klassifikation getroffen werden.

Aufgrund der einfachen Handhabung ist die Anwendung dieses Scores im klinischen Alltag weit verbreitet. Die Ausprägung des Aszites und der Grad der hepatischen Enzephalopathie, das Serumalbumin, das Serumbilirubin und der Quick- bzw. INR-Wert sind Kriterien des Scores, der über ein Punktesystem (charakterisiert durch Cut-Off-Werte) eine Gruppeneinteilung der Patienten ermöglicht. Der Child-Pugh-Score löste den zuvor gebräuchlichen Child-Turcotte-Score ab, indem das einer starken subjektiven Beurteilung des jeweiligen Untersuchers unterworfenen Kriterium Ernährungszustand durch den objektiven Quick- bzw. INR-Wert ersetzt wurde und man der Gruppeneinteilung ein Punktesystem voranstellte. Als letztlich nicht gänzlich objektivierbare Kriterien verblieben die Gradeinteilung der hepatischen Enzephalopathie und die Ausprägung des Aszites. Bis heute gilt der Child-Pugh-Score als ein verlässliches und vor allem klinisch praktikables Instrumentarium zur Abschätzung der Schwere einer Leberzirrhose (Berg T et al. 1998).

1.4 Therapie

Es besteht Konsens darüber, dass Aszites bei klinischer Nachweisbarkeit behandelt werden sollte und die therapeutische Dringlichkeit mit zunehmender Symptomatik steigt. Dabei sollte die symptomatische Kontrolle therapeutisches Ziel sein (Gerbes AL et al. 2011). Klinisch

etabliert hat sich bei Vorkommen eines unkomplizierten Aszites, d. h. eines nicht malignen und nicht infizierten Aszites, ein entsprechend des vorkommenden Schweregrades angepasstes stufentherapeutisches Schema. Der einfachen Einteilung der Aszitesmenge, ausgehend von einer minimalen, nur sonografisch nachweisbaren Flüssigkeitsansammlung über einen mäßiggradig ausgeprägten Aszites bis hin zur ausgedehnten Form der intraperitonealen Aszitesmenge folgend, finden sich entsprechend abgestufte therapeutische Maßnahmen. Neben einfachen konservativen Maßnahmen, wie der Restriktion der Aufnahme von NaCl, fußt das therapeutische Spektrum vor allem auf einer diuretischen Medikation. Bei sehr stark ausgeprägtem Aszites wird eine Parazentese erforderlich. Therapierefraktäre Aszitesformen können die Implantation eines portosystemischen Stent (TIPS) erforderlich machen (Moore KP et al. 2003), insbesondere wenn Diuretika zu einer Verschlechterung der Nierenfunktion geführt haben. Supportive Maßnahmen wie Bettruhe und Reduktion der täglichen Flüssigkeitszufuhr sind vorübergehend indiziert, wenngleich bei ausgeprägtem Aszites oft nur schwer durchführbar. Bettruhe, Natriumrestriktion und Reduktion der täglichen Flüssigkeitszufuhr kann man als Basismaßnahmen der Aszitestherapie zusammenfassen. Bettruhe verändert die hämodynamischen Druckverhältnisse im Körper. Dies führt über die Erhöhung des zentralen effektiven Blutvolumens und die Reduktion der Aktivität des sympathischen Nervensystems und des RAAS zu einer erhöhten Ausscheidung von Natrium (Moore KP et al. 2003). Aszitespatienten profitieren von einer Reduktion der Natriumzufuhr, also einer salzarmen Diät mit einer maximalen täglichen Zufuhr von 2 g NaCl. Über eine negative Natriumbilanz kann Aszites mobilisiert werden, insbesondere dann, wenn Patienten auf diuretische Maßnahmen nur schlecht ansprechen. Besteht eine Verdünnungshyponatriämie, sollte die tägliche Flüssigkeitszufuhr auf 1000 ml beschränkt werden (Gines P et al. 2004). Diese massive Beschränkung der Kochsalzzufuhr führt aber sehr häufig zu Problemen bei der Patient compliance, insbesondere bei einer ambulanten Betreuung von Aszitespatienten. Es besteht die Gefahr einer Verschlechterung des ohnehin bei vielen Aszitespatienten nur mangelhaften Ernährungszustandes, da eine salzarme Nahrung oft nicht in ausreichendem Masse toleriert wird. Darüber hinaus sehen einige Studien, zumindest bei einem längeren Therapieverlauf, keinen ausreichenden Nutzen in einer stark restriktiven Einschränkung der NaCl-Zufuhr unter 5 g täglich (Gauthier A et al. 1986; Bernardi M et al. 1993). Aszitespatienten haben meist eine positive Natriumbilanz. Die alleinige Therapie der Natriumrestriktion ist bei einer täglichen Zufuhr von maximal 5 g an eine ausreichende Natriumausscheidung von mehr als 80 mmol täglich gekoppelt, so dass nur ein Teil der Patienten derart therapiert werden kann. Zumeist ist die Kombination mit einer diuretischen

Medikation erforderlich (Biecker E 2011). Aldosteronantagonisten wie Spironolacton gelten hier als das Mittel der Wahl (Pérez-Ayuso RM et al. 1983). Die Wirksamkeit von Spironolacton beruht auf einer kompetitiven Hemmung des Aldosteron und ist damit von der individuellen Konzentration von Aldosteron im Plasma abhängig. Den therapeutischen Ansatzpunkt bietet die mögliche Beeinflussung des sekundären Hyperaldosteronismus. Vorteilhaft ist die auch bei gestörter Leberfunktion unveränderte Pharmakokinetik. Beginnend mit einer Anfangsdosierung von 100 bis 200 mg täglich, ist eine Dosissteigerung auf bis zu 400 mg möglich. Hierunter sollte es, ggf. in Kombination mit einem Schleifendiuretikum wie z. B. Furosemid, zu einer ausreichenden Mobilisation von Aszites kommen (Pérez-Ayuso et al. 1983). Angestrebt wird ein täglicher Gewichtsverlust von etwa 500 g. Die Ausschwemmungsrate des Aszites limitiert sich durch die begrenzte Resorptionsfähigkeit des Peritoneums für Aszitesflüssigkeit. Höhere Ausscheidungsraten, z. B. durch die Mobilisation peripherer Ödeme, provozierbar durch noch höhere Gaben von Diuretika, bergen die Gefahr von Serumelektrolytverschiebungen und einer Niereninsuffizienz.

Eine weitere Option zur Ausschwemmung größerer Mengen Flüssigkeit aus dem Bauchraum ist die therapeutische Parazentese. Rückblickend war dieser Eingriff die einzige beschwerdelindernde Maßnahme, die Ärzten zur Behandlung größere Aszitesmengen in früheren Jahren vor der Entwicklung ausreichend wirksamer Diuretika zur Verfügung stand. Neben der Anwendung von Diuretika in hohen Dosierungen stellt dieses Verfahren auch heute noch eine wirksame und praktikable Möglichkeit dar, große Flüssigkeitsmengen schnell zu entlasten. Vergleichend ist die großvolumige Paracentese (z. B. bei Spannungszites) bei gleichzeitiger Gabe von Plasmaexpandern (Albumin) schneller wirksam und mit weniger Nebenwirkungen belastet als die Diuretikatherapie. Einen signifikant unterschiedlichen Einfluss auf die Langzeit-Mortalität haben beide Verfahren nicht (Gines P et al. 2004).

Eine besondere Herausforderung stellt die Behandlung des refraktären Aszites dar. Diese Aszitesform entzieht sich auch unter Gabe sehr hoher Dosen von Diuretika (160 mg Furosemid/die bzw. 400 mg Spironolacton/die) und einer entsprechenden Natriumrestriktion der therapeutischen Zugänglichkeit (Salerno F et al. 2010). Neben häufigen Paracentesen empfohlen wurde in der Vergangenheit auch die Anlage eines von Le Vein 1974 entwickelten peritonealvenösen Shunts, der eine kontinuierliche Reinfusion des Aszites mittels Katheter in den zentralvenösen Kreislauf ermöglicht. Eine hohe Rate von signifikanten Nebenwirkungen (u. a. Shuntverschluss, Enzephalopathie, Peritonitis und eine mögliche intravasale Tumoraussaat bei malignem Aszites) führten dazu, dass die Anwendung dieses Verfahrens inzwischen in den Hintergrund getreten ist. Zudem hatte der LeVein-Shunt im Vergleich zur

Paracentese keine bessere Prognose zur Folge (Ginès P et al. 1991).

In der Literatur ist die erstmalige erfolgreiche Ableitung von Aszites über einen peritoneo-zystischen Shunt (Denver-Shunt, Storz) aus dem Jahre 1984 dokumentiert (Stehman FB, Ehrlich CE 1984). Peritoneo-zystische Shunts der ersten Generation (z. B. Denver-Shunt und Federbein-Shunt) hatten noch hohe Verschlussraten der implantierten Katheter zur Folge. Zudem erwiesen sich die unterschiedlichen Druckverhältnisse in der Bauchhöhle und Harnblase als problematisch (Stehman FB, Ehrlich CE 1984). Weitere Forschungsarbeiten und tierexperimentelle Versuche führten zur Entwicklung effektiverer Pumpsysteme (Nounou J 2006; Venzin C 2012).

Das Alfa-Pump-System des Schweizer Unternehmens Sequane Medical wird derzeit in Phase-II-Studien geprüft (www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01438970). Diese Systeme könnten eine wirksame Alternative zu wiederholten Paracentesen werden und so zu einer signifikanten Verbesserung der Lebensqualität führen.

Als Verfahren zur portalen Dekompression hat sich seit Mitte der 1980er Jahre der TIPS (tranjugulärer intrahepatischer portosystemischer Stent-Shunt) etabliert. Wenngleich die Hauptindikation zur Implantation eines TIPS in der Behandlung und Prophylaxe von Varizen liegt, hat sich dieses Verfahren inzwischen auch zur Behandlung refraktärer Aszitesformen als vorteilhaft erwiesen. Mit der Einführung ummantelter Stents konnte die Verschlussrate, eine Hauptkomplikation des TIPS, signifikant gesenkt werden. Dieses Verfahren geht allerdings aufgrund des Shuntflusses mit einer erhöhten Inzidenzrate einer hepatischen Enzephalopathie einher (Punamiya SJ, Amarapurkar D 2011). Ohne diese Intervention haben Patienten mit refraktärem Aszites eine schlechte Langzeitprognose mit einer 12 Monats-Überlebenswahrscheinlichkeit von nur 25 % (Senousy BE, Draganov P 2009). Die langfristig einzig erfolgreiche Therapie einer Leberzirrhose im Endstadium bleibt die Lebertransplantation (Collins JC, Sarfeh IJ 1995).

Für die Behandlung des malignen Aszites stehen prinzipiell alle schon genannten therapeutischen Optionen zur Verfügung. Sofern Resektabilität besteht, kann auch eine chirurgisch intraperitoneale Zytoreduktion ebenso wie eine intraperitoneale Chemotherapie in Betracht gezogen werden. Die Prognose von Patienten mit malignem Aszites ist deutlich eingeschränkt und die therapeutischen Entscheidungen orientieren sich meist an der Linderung der Symptomatik unter individuell sorgfältiger Abwägung von Nutzen und Risiko (Sangisetty SL, Miner TJ 2012).

1.5 Komplikationen

1.5.1 Allgemeine Komplikationen

Aszites verursacht eine Erhöhung des physiologischen konstitutions- und lageabhängigen intraabdominellen Drucks. Der mittlere intraabdominelle Druck beträgt etwa 6,5 mm Hg (Sanchezet NC et al. 2001). Die Bauchdecke besitzt wie alle Hohlraumstrukturen des Körpers nur eine eingeschränkte Dehnbarkeit, so dass es bei zunehmender Aszitesmenge zu einer Beeinträchtigung einer Vielzahl von Organfunktionen kommen kann. Steigt der intraabdominelle Druck über 20 mm Hg kann sich oft ein abdominelles Kompartmentsyndrom entwickeln (Papavramidis TS et al. 2011). Aber auch unterhalb dieses Druckwertes kann es kompressionsbedingt zu einer Reihe von Komplikationen kommen, wie z. B. Refluxbeschwerden, Darmwandhernien und Bauchwandhernien. Schwerwiegende Komplikationen entstehen durch Kompression des abdominellen venösen Rückstroms und dem daraus folgenden niedrigeren Herzzeitvolumen. Eine sinkende renale Filtrationsleistung kann neben hormonellen Regelmechanismen auch Folge eines erschwerten venösen Abstroms der Nieren sein. Größere Aszitesmengen führen zu einem Zwerchfellhochstand mit Dyspnoe und zum Risiko von Atelektasen und Pneumonien durch Einschränkung der Lungenfunktion. Ein hepatischer Hydrothorax, zumeist klinisch manifest als rechtseitiger Pleuraerguss, kann ebenfalls eine Folge der intraabdominellen Druckerhöhung sein.

1.5.2 Spontan bakterielle Peritonitis (SBP)

Die häufigste Komplikation des portalen Aszites ist die spontan bakterielle Peritonitis. Die spontane bakterielle Peritonitis definiert sich durch das Auftreten einer Peritonitis ohne intraabdominellen Infektionsherd (Alaniz C, Regal RE 2009). Damit stellt sie eine Sonderform der primären Peritonitis dar. Der schon in den 1970er Jahren von Harald Conn geprägte Begriff der spontanen bakteriellen Peritonitis grenzt diese bei Aszites vorkommende Infektion von intraabdominellen Infektionsformen ab, die ihren Ursprung in chirurgisch behandelbaren Infektionsquellen finden (Koulaouzidis A et al. 2007; Conn HO, Fessel JM 1971). Pathogenetisch findet die spontan bakterielle Peritonitis zumeist in einer bakteriellen Translokation aus dem Darm ihre Ursache. Seltener kommt es zu einer bakteriellen Einschwemmung von extraintestinal (z. B. Atemwege, Urogenitaltrakt) nach intraabdominell. Auch die Immunschwäche bei Leberzirrhose trägt zum Risiko der Aszitesinfektion bei (Lata J

et al. 2009; Alaniz C, Regal ER 2009). Es wird derzeit angenommen, dass intraperitoneale und intravaskuläre Flüssigkeiten in ständigem Austausch miteinander stehen. Treffen nun eine Bakteriämie und eine verminderte antibakterielle Kapazität, die sogenannte Opsonierungs-Aktivität der intraperitonealen Flüssigkeit, zusammen, infiziert sich der Aszites (Fernández J et al. 2000). Dies würde auch erklären, warum ein niedriges Gesamteiweiß im Aszites mit einer höheren Inzidenz einer spontan bakteriellen Peritonitis einhergeht (Gerbes AL et al. 2011). Etwa 25-30 % aller Aszitespatienten entwickeln im Verlauf eine spontan bakterielle Peritonitis (Alaniz C, Regal ER 2009; Koulaouzidis A et al. 2007). Die spontan bakterielle Peritonitis ist eng mit dem Risiko des hepatorenalen Syndroms assoziiert. Deshalb ist die rechtzeitige Diagnostik und Therapie von entscheidender Bedeutung. Fieber und Bauchschmerzen sowie eine erhöhte Gesamtzellzahl im Aszites sind diagnostische Hinweise auf eine spontan bakterielle Peritonitis. Die Diagnose wird heute geführt über den Nachweis von einer erhöhten Neutrophilenzahl im Aszites; der Nachweis von Bakterien in der Kultur des Aszites ist zwar anzustreben, zur Diagnose aber nicht zwingend erforderlich (Lata J et al. 2009). Die Behandlung der spontan bakteriellen Peritonitis ist komplex und sollte sich an einer erregerspezifischen antibiotischen Therapie, dem Erhalt der Nierenfunktion und nach Abklingen der Infektion an einer antibiotischen Prophylaxe ausrichten (Koulaouzidis A et al. 2007).

2. Methodik

Der Methodikteil beschreibt den Studienaufbau, die Rekrutierung der Daten und erläutert die erhobenen Parameter und deren Funktionen.

2.1 Datenerhebung und Studienpopulation

Analysiert wurden alle 103 Patienten, die im Zeitraum der Jahre 2001 bis 2005 im St. Josef-Hospital in Oberhausen auf Grund von Aszites behandelt wurden. Das St. Josef-Hospital in Oberhausen ist eine Klinik der Regelversorgung, die etwa ein Viertel der Einwohner bei einer Gesamteinwohnerzahl von ungefähr 220.000 Menschen medizinisch versorgt. Zu einer Änderung von medizinischen Entscheidungen kam es aufgrund des den retrospektiven nicht interventionellen Charakters der Untersuchung in keinem Fall. Zur Charakterisierung der

Studienpopulation wurden Alter, Geschlecht und Aszitesursachen der Patienten erfasst. Der Beobachtungszeitraum entspricht dem Zeitraum zwischen dem Tag der stationären Aufnahme und dem Zeitpunkt der letzten Beobachtung Ende 2005, das heißt des letzten dokumentierten Ambulanzbesuches, des Datums der Verlegung in eine andere Klinik, bzw. dem Todesdatum. Fast alle Patienten wurden in der Klinikambulanz nach der stationären Entlassung weiter betreut. Der maximale Beobachtungszeitraum der Studie betrug demnach fünf Jahre, sofern die Patienten nicht vorher verstarben.

2.2 Studienparameter

Die Datenbasis bildeten eine ganze Reihe klinischer erfasster Parameter, die nachfolgend erläutert werden.

2.2.1 Studienpopulation

Als Kenngrößen der Studienpopulation wurden Alter, Geschlecht und die dem Aszites jeweils zu Grunde liegende Erkrankung erfasst.

Erkrankungsursachen

In Deutschland sind die Leberzirrhose und die Peritonealkarzinose die häufigsten Ursachen einer intraperitonealen Flüssigkeitsansammlung. Von therapeutischer Konsequenz ist dabei die Differenzierung zwischen Aszites bei malignen und nicht malignen Erkrankungen sowie von infiziertem und nicht infiziertem Aszites (Gerbes AL, Gülberg V 2004).

Die Diagnose der Grundkrankheit lässt sich zumeist aufgrund anamnestischer Angaben und der klinischen Untersuchung sowie den bildgebenden Verfahren und den ergänzenden laborchemischen Untersuchungen stellen. Die mögliche Kombination mehrerer Grunderkrankungen ist zu berücksichtigen, z. B. die einer Leberzirrhose mit einem hepatozellulären Karzinom oder einer spontan bakteriellen Peritonitis mit einer portalen Hypertension. Bei nicht eindeutig identifizierbarer Grunderkrankung sollte eine diagnostische Aszites-Punktion erfolgen (Schölmerich J 1991). Dem Aszites lagen in der Studienpopulation neben malignen Erkrankungen vorwiegend virale und äthyltoxische Lebererkrankungen zugrunde. Als seltene (diverse) Ursachen für Aszites fanden sich die biliäre Zirrhose und die primär sklerosierende Cholangitis. Weitere mögliche seltene Ursachen für einen Aszites wie die Pankreatitis, die Herzinsuffizienz und das Budd-Chiari-Syndrom fanden sich in der untersuchten

Studienpopulation nicht, wohl aber sechs Patienten mit einer Autoimmunhepatitis. Bei zwei Patienten war keine Ursache für die Aszitesbildung zu finden.

Zur statistischen Auswertung wurde folgende Kategorisierung vorgenommen:

1 = Hepatitis B

2 = Hepatitis C

3 = äthyltoxischer Leberschaden

3= autoimmune Lebererkrankung

4 = extrahepatische Tumore / Leberfiliae

5 = seltene / diverse Ursachen

2.2.2 Klinische Parameter

Portaler Hochdruck und portokavale Umgehungskreisläufe

Als klinische Parameter wurden das Vorkommen bzw. das Fehlen eines portalen Hochdrucks und portokavaler Umgehungskreisläufe erfasst. Wie stark der jeweilige portale Hochdruck ausgeprägt war, bzw. um welche Art von portokavalen Umgehungskreisläufen es sich im Einzelfall handelte, wurde nicht in die Studie aufgenommen.

Blutungen

In der Studie erfasst wurden Blutungen als Komplikation der portokavalen Umgehungskreisläufe bzw. der portalen hypertensiven Gastropathie ohne jedoch zwischen den einzelnen Formen möglicher Blutungskomplikationen zu differenzieren.

Hepatische Enzephalopathie

Die Diagnose einer hepatischen Enzephalopathie wurde den Krankenakten entnommen.

Child-Pugh-Score

Als Grundlage einer Schweregradeinteilung erfolgte anhand klinischer und laborchemischer Parameter die Zuordnung aller Patienten zur jeweils entsprechenden Child-Klassifikation. Eine ansteigende Punktzahl spiegelt eine schlechtere Leberfunktion wider. In den Score gehen als Parameter für die Zuordnung zur jeweiligen Klassifikation das Serum-Albumin (g/dl), das Serumbilirubin (mg/dl), der Quick-Wert (%) und der Grad der hepatischen Enzephalopathie ein. Die Kriterien zur Erstellung des Scores sind in der folgenden Tabelle zusammengefasst.

Tabelle 1: Kriterien zur Erstellung des Child-Pugh-Score (Brüning A 2008)

| | 1 Punkt | 2 Punkte | 3 Punkte |
|---------------------------------|---------|--------------|----------------|
| Serum-Bilirubin (gesamt)(mg/dl) | <2,0 | 2,0-3,0 | >3,0 |
| Serum-Albumin (g/dl) | >3,5 | 2,8-3,5 | <2,8 |
| Quick (%) | >70 | 40-70 | <40 |
| Aszites (Ultraschall) | keiner | leicht | mittelgradig |
| Enzephalopathie | keine | Stadium I-II | Stadium III-IV |

Nach Addition der Punkte erfolgte die Einteilung in die jeweiligen Stadien (vgl. Tabelle 2).

Tabelle 2: Child-Pugh-Stadien (Brüning A 2008)

| Punkte | Stadium |
|--------|---------|
| 5-6 | A |
| 7-9 | B |
| 10-15 | C |

Eine hohe Punktzahl ist mit einer schlechten Leberfunktion und Prognose assoziiert.

2.2.3 Laborparameter

Erfasst wurden die unmittelbar vor bzw. zeitgleich zur Aszitespunktion ermittelten Entzündungswerte sowie die Leber- und Nierenfunktionsparameter. Laborchemische Tests sind zur Basisdiagnostik von Lebererkrankungen geeignet. Sie erlauben eine Aussage darüber, ob eine primäre Leberzellschädigung (Erhöhung der Transaminasen GPT/GOT), eine Cholestase (Erhöhung von alkalischer Phosphatase, Gamma-GT und Bilirubin) oder eine Störung der Synthesefunktion (Quick, Albumin, Cholinesterase) vorliegt. Bei Auffälligkeiten und noch nicht vorbekannter Lebererkrankung sollte sich eine weiterführende ätiologiespezifische Diagnostik anschließen. Ist eine Lebererkrankung vorbekannt, können die erhobenen Werte auch zur Verlaufsbeurteilung herangezogen werden (Panther E et al. 2008).

Die wesentliche Störung bei der Aszitesbildung ist neben dem portalen Hypertonus eine Störung der Nierenfunktion mit erhöhter Natriumretention und bei fortgeschrittener Zirrhose auch eine Minderung der glomerulären Clearance von freiem Wasser (Grünhage F 2007).

Serumbilirubin

Leberzellschäden können Störungen der Gallebildung und Galleausscheidung verursachen. Eine Bilirubinerhöhung im Serum kann daher als Indikator eines möglichen Leberzellschadens dienen. Die Datenerhebung erfasste das Serum-Bilirubin der Patienten (Normbereich 0,0-1,2 mg/dl).

Serumnatrium

Zirkulatorische Veränderungen bei Patienten mit chronischen Lebererkrankungen betreffen vor allem den portalen Hypertonus und die periphere Vasodilatation. Hierdurch kommt es zur Reduktion des zentral-effektiven Blutvolumens trotz einer Zunahme des Gesamtblutvolumens (Gerbes AL, Gülberg V 2004, in Aufnahme von: Schrier RW et al. 1988). Die Aktivierung von natrium- und volumen-retinierenden neurohumoralen Systemen (RAAS, Renin-Angiotensin-Aldosteronsystem; SNS, sympathisches Nervensystem) und die Freisetzung von ADH (Anti-Diuretisches Hormon) bedingen eine Natrium- und Wasserretention. Es kommt zur Akkumulation von Aszites (Gerbes AL, Gülberg V 2004). Als Folge der erhöhten ADH-Sekretion kommt es bei einem Teil der Patienten zu einer Verdünnungshyponatriämie ($\text{Na}^+ < 135 \text{ mmol/l}$). Eine Verdünnungshyponatriämie kann aber auch Folge einer intensiven diuretischen Therapie sein. Das Natrium erfüllt im Organismus vielfältige biochemische und physiologische Aufgaben, so dass eine Veränderung bzw. Störung des Natriumhaushaltes mit einer verschlechterten Prognose der Patienten einhergeht. Deshalb wurde das Natrium als möglicher Prädiktor der Überlebenszeit in die Studie aufgenommen.

Serumkreatininwert

„Die Verringerung der GFR (glomerulären Filtrationsrate) zeigt eine Nierenfunktionsstörung an, die zur Niereninsuffizienz führen kann.“ (Denker BM, Brenner BM 2003). Nierenfunktionsstörungen führen zu einer verminderten GFR. Die GFR ist für die Abschätzung der Nierenfunktion die wichtigste Größe und zeigt das Gesamtvolumen des Primärharns an, das von den Glomeruli beider Nieren pro Zeiteinheit gefiltert wird.

$$\text{GFR} = \frac{C_{\text{Krea, Harn}} \times V_{\text{Harn}}}{t \times C_{\text{Krea, Plasma}}}$$

Unter den meisten klinischen Bedingungen verfügt man nicht über eine gemessene GFR. Daher ist es notwendig, diese auf der Basis des Serum-Kreatininspiegels abzuschätzen. Er korreliert zum Quotienten aus der Urin-Kreatinin-Ausscheidung und dem Serum-Kreatinin

(U_{cr}/P_{cr}). Basierend auf dieser Beziehung sinkt die GFR bei steigendem P_{cr} . Kreatinin entstammt dem Kreatin des Muskelstoffwechsel mit möglichen Schwankungen (geschlechtsspezifisch, erhöhter Fleischkonsum, Muskelatrophie). Darüber hinaus wird ein geringer Anteil im proximalen Tubus sezerniert (Denker BM, Brenner BM 2003). Dennoch bleibt das Kreatinin in seiner indirekten Proportionalität zur GFR ein für die Diagnostik der Nierenfunktion wichtiger und im klinischen Alltag praktikabler Parameter. Ein Serumkreatininwert $>1,5$ mg/dl verweist auf eine deutliche Nierenfunktionsstörung (Russo et al. 2003).

Entzündungsparameter

Als Entzündungsparameter wurden das C-Reaktive Protein (CRP) und die Leukozytenzahl in die Studie aufgenommen. Erhöhte Entzündungsparameter geben Hinweise auf mögliche Begleitinfektionen und auf eine spontan bakterielle Peritonitis. Infektionen, insbesondere bei entsprechenden Vorerkrankungen, können Einfluss auf die Lebenserwartung haben.

Quick

Schon bei einer erheblichen Kurzzeitschädigung der Leber leidet ihre Synthesepflicht u. a. für Albumin (vgl. 3.5.1.3) und die Gerinnungsfaktoren (Riede UN et al. 2009). Eine verlängerte Thromboplastinzeit verweist auf eine hepatozelluläre Schädigung mit einer verminderten Synthese von Gerinnungsfaktoren. Die Angabe der Thromboplastinzeit erfolgt als Quick-Wert (Normbereich 100%) oder INR-Wert (Normbereich 0,9-1,15) (Everson GT 1995). In der vorliegenden Studie war bei allen Patienten der Quick-Wert als Routine-Laborparameter bestimmt worden.

Gesamteiweiß im Serum

Veränderungen des Gesamteiweißes/Totalproteingehaltes im Serum bzw. Plasma finden ihre Ursache zumeist in einer Abnahme des Albumin und einer Variabilität der Immunglobuline. Dabei besitzt die Leber eine erhebliche Funktionsreserve zur Proteinsynthese. Erst ein deutlicher Funktionsverlust von Leberparenchymzellen führt zu einer klinisch relevanten Störung des Totalproteingehaltes (Thomas L 2005). Iatrogen verursachte Hypoproteinämien treten nicht selten nach Punktionen von Aszites auf. Daher erfolgte die Aufnahme dieses Parameters in die Untersuchung.

Albumin im Serum

Albumin ist ein in der Leber synthetisiertes Protein, das Aufgaben bei der Aufrechterhaltung

des kolloidosmotischen Druckes, dem intravasalen Stofftransport und der ph-Pufferung erfüllt. Eine Hypoalbuminämie bei Leberzirrhose kann ihren pathogenetischen Ursprung sowohl in einer Erhöhung des onkotischen Drucks (durch Erhöhung der Immunglobulinkonzentration im Plasma) als auch durch eine Umverteilung in den freien Bauchraum haben. Eine enge Korrelation der Leberfunktion mit der Albuminkonzentration besteht nicht. Das Serum-Albumin kann aber zur Verlaufsbeurteilung einer bestehenden Leberzirrhose herangezogen werden. Beispielsweise weisen Albuminkonzentrationen $< 30\text{g/l}$ auf eine schlechte Prognose hin (Thomas L 2005).

LDH im Serum

Das Enzym Laktatdehydrogenase besitzt als zytoplasmatisches Enzym mit seinen fünf Isoenzymformen keine Organspezifität. Besonders hohe Enzymaktivitäten weisen die Skelettmuskulatur (Herzmuskulatur), die Nieren, das Gehirn und die Leber (Isoenzymform 5) aus. Biochemisch kommt der LDH bei der Umwandlung von Pyruvat zu Laktat eine Schlüsselrolle zu.



Eine Erhöhung der LDH-Aktivität im Blut kann auf Hepatopathien hinweisen (Thomas L 2005). Generell ist in der Leberdiagnostik die LDH das am wenigsten spezifische Enzym (Thomas L 2005). Bestimmt wurde die Gesamt-LDH-Aktivität im Blut.

GOT / GPT / GGT

Die Leber weist zahlreiche Enzymaktivitäten auf. Bei den sogenannten Sekretionsenzymen erfolgt eine direkte Enzymabgabe ins Blutplasma. Enzyme, die mit der gebildeten Galle ausgeschieden werden, bezeichnet man als Exkretionsenzyme. Die in der Studie erfasste Gamma-Glutamyl-Transpeptidase (GGT) ist der letzteren Enzymgruppe zuzuordnen. Dieses membrangebundene, leberspezifische Enzym reagiert sehr sensibel auf Leberzellschäden, die insbesondere durch Alkohol und Medikamente hervorgerufen werden. Zellenzyme der Leber, die in den Leberzellen lokalisierte spezifische Stoffwechselläufe wahrnehmen und regulär nicht in den Kreislauf gelangen, gelten als Indikatorenzyme, da sie bei Störungen der Zellfunktion in größerer Menge ins Blutplasma abgegeben werden. Hierzu gehören die in der Studie erfassten Transaminasen GOT (Glutamat-Oxalacetat-Transaminase) und GPT (Glutamat-Pyruvat-Transaminase) (Lohr M, Keppler B 2000).

2.2.4 Punktatparameter

Erfasst wurden die nachfolgend genannten Punktatparameter der ersten Punktion im Zeitraum des stationären Aufenthaltes der Patienten. Die diagnostische Aszitespunktion mit einer Entnahmemenge von 50 – 100 ml Aszites sollte Bestandteil einer jeden Untersuchung eines Patienten mit Aszites sein. Die Flüssigkeit sollte makroskopisch begutachtet und laborchemisch hinsichtlich des Eiweißgehaltes, der Zellzahl und der Zelldifferenzierung sowie mikrobiologisch und zytologisch untersucht werden (Glickmann RM 2003).

Aszitesmenge

Bei allen Patienten wurde eine diagnostische Punktion bzw. eine therapeutische Paracentese durchgeführt. Die Aszitesmenge wurde bei Patienten mit therapeutischer Punktion anhand der gemessenen entlastenden Flüssigkeitsmenge in Litern angegeben. War lediglich eine diagnostische Punktion erfolgt, so wurden den Krankenunterlagen die jeweils sonografisch bestimmten Aszitesmengen entnommen. Die Mengenangaben „geringer Aszites“, „mittelstark ausgeprägter Aszites“ o.ä. wurden nicht statistisch ausgewertet, dienten aber zur Bestimmung der jeweiligen Child-Klassifikation, sofern aus den Krankenunterlagen nicht schon eine entsprechende Einordnung zu entnehmen war.

Zellzahl im Aszites

Eine Zellzählung und Zelldifferenzierung sollte bei jeder initialen Aszitespunktion erfolgen. Sie ist eine valide und schnelle Untersuchung. Dabei gilt eine Gesamtzellzahl $> 500/\mu\text{l}$ als diagnostischer Hinweis auf eine spontan bakterielle Peritonitis (Gerbes AL et al. 2011 in Aufnahme von Angeloni S et al. 2003). Als Goldstandard in der Diagnostik der spontan bakteriellen Peritonitis gilt die Zelldifferenzierung. Eine Erhöhung der segmentkernigen Granulozyten $> 250/\mu\text{l}$ gilt dabei als wichtiges diagnostisches Kriterium (Gerbes AL et al. 2011). In der vorliegenden Studie wurde die laborchemisch ermittelte Gesamtzellzahl der jeweils ersten Aszitespunktion im Verlauf des stationären Aufenthaltes in die statistische Berechnung einbezogen.

LDH im Punktat

Die Aktivität der Laktatdehydrogenase im Aszites liegt sowohl bei infiziertem als auch bei malignem Aszites höher als bei portalem Aszites, meist über 150 U/L. Die diagnostische

Wertigkeit weist aber Schwächen auf, insbesondere bei gleichzeitig erhöhter LDH im Serum (Schölmerich J 1991). Dennoch kann die LDH zumindest diagnostische Hinweise geben. Exsudate sind eiweißreich und weisen im Gegensatz zum Transsudat eine vermehrte LDH aus. Ein LDH-Wert im Aszites <160 U/l verweist auf eine portale Genese. Liegt der LDH-Wert > 160 U/l kann es sich um einen infektiösen bzw. tumorösen Aszites handeln. Eine mögliche pathogenetische Erklärung für eine erhöhte LDH bei Infektion, bzw. tumorösen Geschehen liegt in dem Zerfall von Glukose verwertenden Granulozyten.

Eiweiß im Punktat

Der Gradient des Albumingehaltes im Serum versus Aszites korreliert direkt mit dem portalen Druck. Ein Gradient $>1,1$ g/dl ist charakteristisch für einen zirrhotischen Aszites (Transsudat) und unterscheidet sich mit hoher Genauigkeit von einem Aszites anderer Ursachen. Ein Gradient $<1,1$ g/dl (Exsudat) ist pathognomisch für eine nicht portal-hypertensive Genese und bedarf einer weiteren Ursachensuche (Glickmann RM 2003). Wenngleich die Bestimmung des Serum-Aszites-Albumin-Gradienten bei der Ursachenklassifizierung des Aszites eine größere Aussagekraft als die Bestimmung des Totalproteingehaltes des Aszites besitzt (Runyon BA et al 1992), kann mit Hilfe der Bestimmung des Totalproteins im Aszites durchaus auch eine Unterscheidung von Transsudat (Protein <3 g/dl) und Exsudat (Protein >3 g/dl) getroffen werden. So beschreiben auch die S3- Leitlinien die Bestimmung des Serum-Aszites-Albumin-Gradienten als im Regelfall nicht erforderlich (Gerbes AL et al. 2011). Ein niedriges Gesamteiweiß ($< 1,5$ g/dl) im Aszites korreliert mit einer geringeren Opsonierungs-fähigkeit, die mit einer höheren Inzidenz einer spontan bakterielle Peritonitis einhergeht und damit potenziell zur Identifikation von Patienten für eine primär prophylaktische Antibiotikagabe verwendet werden kann (Gerbes AL et al. 2011). Die Sensitivität des Totalproteins in der Diagnostik ist für maligne und entzündliche Aszitesformen relativ hoch, ihre Spezifität ist aber gering, da auch bei portalem Aszites unter diuretischer Therapie Gesamteiweißkonzentrationen $> 3,0$ g/dl vorkommen können (Schölmerich J 1991). Deshalb wird heute bei den oben angeführten Fragestellungen dem sogenannten Serum-Aszites-Albumin-Gradienten im klinischen Alltag in der Regel der Vorzug gegeben. Zum Zeitpunkt unserer Datenerhebung war dies aber noch nicht generell anerkannt. Die Datenlage ließ daher nur eine Aufnahme des Gesamtweißes im Aszites in die Analysen zu, da Daten über das Albumin im Aszites nicht für alle Patienten vorlagen.

Die nachfolgende Tabelle 3 gibt noch einmal einen Überblick über die Punktatparameter Gesamteiweiß und LDH und deren diagnostische Zuordnung.

Tabelle 3: Punktatparameter Gesamteiweiß und LDH: Diagnostische Zuordnung

| Messgröße | Einheit | benigne | maligne |
|-------------------|---------|---------|---------|
| Eiweiß im Punktat | g/dl | <3 | >3 |
| LDH | U/l | <160 | >160 |

2.2.5 Klinischer Verlauf

Der Therapieverlauf wurde der klinischen Dokumentation retrospektiv entnommen. Die Beurteilung des Therapieverlaufes unterlag auch einer subjektiven Einschätzung der jeweils behandelnden Ärzte. Die Schwere der zumeist chronischen Erkrankungen und teilweise auch die Compliance einiger Patienten bedingt, dass ein Krankenhausaufenthalt nicht immer mit einer Entlassung in gebessertem Gesundheitszustand verbunden war. Als objektive Parameter zur Beurteilung einer klinischen Besserung des Aszites-Befundes verwendeten die behandelnden Ärzte den sonografisch nachweisbaren Rückgang der Aszitesmengen und die Besserung von Laborwerten. Es konnte aber beispielsweise sein, dass es trotz des Rückgangs der Aszitesmengen sowie der Besserung der kardiopulmonalen Situation und der Laborparameter zu einem Therapieversagen kam, z. B. durch ein Fortschreiten der Grunderkrankung. Es kam demnach in einigen Fällen trotz Verbesserung des Aszitesbefundes nicht zu einer Verbesserung des Gesamtgesundheitszustandes.

Natriumrestriktion und die Anwendung von Aldosteronantagonisten und Schleifendiuretika bilden neben einer antibiotischen Therapie die Basistherapie bei Aszitespatienten. Eine Primärprophylaxe mit Antibiotika kann beim Vorliegen eines Aszites mit erniedrigtem Gesamteiweißgehalt (<1,5 g/dl) erfolgen. Patienten mit schwerer Leber- oder Niereninsuffizienz sollten einer prophylaktischen Antibiotikatherapie zugeführt werden. Eine gastrointestinale Blutung bei einer Leberzirrhose indiziert zwingend eine antibiotische Therapie (Gerbes AL et al. 2011). Eine spontan bakterielle Peritonitis wird antibiotisch behandelt. Für Antibiotika mit geringer Eiweißbindung finden sich dafür im Aszites ausreichend therapeutisch hohe Konzentrationen (Schölmerich J 1991).

Erfasst wurden in der Studie die antibiotischen Therapieformen bei spontan-bakterieller Peritonitis, deren Diagnose sich laut Krankenakten auf die bei den Aszitespunktionen

ermittelten Zellzahlen, Zellarten und auf die bakteriologischen Untersuchungen sowie den jeweiligen klinischen Befund stützten. Im Verlauf wurden die Zellzahlen im Aszites beurteilt. Bei massivem Aszites sollte zunächst die therapeutische und ggf. totale Paracentese mit begleitender Eiweißsubstitution mit anschließender diuretischer Einstellung erfolgen (Gülberg V, Gerbes AL 2003). Für jeden einzelnen Patienten wurde der Mittelwert seiner diuretischen Medikation in mg bestimmt.

2.2.6 Komplikationen

Als wichtige und häufige Komplikation des Aszites fand die spontan bakterielle Peritonitis Eingang in die statistische Untersuchung.

Spontan bakterielle Peritonitis

Bei jeder Aszitespunktion sollte zur Erkennung einer spontanen bakteriellen Peritonitis, die häufig klinisch inapparent verläuft, die Bestimmung von Zellzahl, Zellart und eine bakteriologische und zytologische Untersuchung des Aszites durchgeführt werden (Dennebaum R 2005). Eine spontan bakterielle Peritonitis ist definiert als Nachweis von >250 polymorphonukleäre (PMN)-Zellen pro mm^3 im Aszites. Bei einer SBP handelt es sich um eine bakterielle Entzündung der Peritonealhöhle ohne Hinweis auf eine anderweitige intraabdominelle Ursache der Infektion, wie z. B. Cholezystitis oder Divertikulitis. Ein Bakteraszites ist definiert als mikrobiologischer Nachweis einer Kolonisation des Aszites mit Bakterien ohne erhöhte PMN-Zahl im Aszites (d.h. <250 PMN/ mm^3) (Gerbes AL et al. 2011). Eine Gesamtzellzahl > 500 bzw. eine Neutrophilenzahl $>200/\mu\text{l}$ im Punktat gilt im St. Josef Hospital in Oberhausen als diagnostischer Hinweis auf eine spontan bakterielle Peritonitis und wird entsprechend antibiotisch behandelt, auch ohne Nachweis eines Erregers in der bakteriologischen Untersuchung.

2.3 Statistische Analyse

Alle Daten wurden mit dem Tabellenkalkulationsprogramm Microsoft® Excel 2000 in anonymisierter Form erfasst und mit dem Softwareprogramm SPSS (Statistical Package for Social Sciences, IBM Version 15) weiter analysiert. Die Verteilungen einzelner numerischer Variablen in verschiedenen Patientengruppen werden als Mittelwerte (95 % Konfidenzintervalle) oder Mediane gezeigt. Beziehungen zwischen einzelnen kategorialen Variablen wurden mit

dem Chi-Quadrat-Test untersucht. Die Durchführung von T-Tests und Varianzanalysen (ANOVA) diente zum Aufzeigen von Unterschieden quantitativer (stetiger) Variablen zwischen verschiedenen Patientengruppen.

In logistischen Regressionen wurden prognostische Faktoren (klinische Parameter = unabhängige Variablen) in Bezug auf das Versterben (abhängige Variable) der Patienten berechnet.

Die univariaten Analysen prüften, ob ein direkter Zusammenhang zwischen den unabhängigen Variablen (entsprechende klinische Parameter) und der abhängigen Variable (Tod der Patienten) bestand. Mit multivariaten Regressionen wurde das Ausmaß des gegenseitigen Einflusses der unabhängigen Variablen auf die abhängige Variable bestimmt. Bei den statistischen Berechnungen wurde bezüglich der Signifikanzniveaus folgendes angenommen: $p < 0,05$ = signifikant, $p < 0,01$ = sehr signifikant und $p < 0,001$ = hoch signifikant.

3. Ergebnisse

In diesem Teil der Arbeit werden die statistischen Auswertungen dargestellt. Abschnitt 3.1. beschäftigt sich mit den Ergebnissen der statistischen Auswertungen von Parametern mit Einfluss auf das Überleben der Studienpatienten und zeigt, welche Parameter nach multivariater Testung einen unabhängigen Einfluss auf das Outcome der Studienpatienten hatten. Abschnitt 3.2. zeigt wichtige, signifikante Parameter in der Ereigniszeitanalyse. Mit der Analyse der prädiktiven Parameter sowie Faktoren, die statistisch mit den prädiktiven Parameter korrelierten, beschäftigt sich Abschnitt 3.3.

3.1 Logistische Regressionen

Primäres Ziel der Arbeit ist es, prädiktive Faktoren für das Überleben von Patienten mit Aszites unter einem konservativem Therapieregime in einem Krankenhaus der Regelversorgung in Deutschland zu identifizieren.

3.1.1 Einflussfaktoren auf das Versterben der Patienten

Von den 103 Patienten mit Aszites hatten 83 eine Lebererkrankung (80,6 %), die meisten

davon hatten eine alkoholbedingte Zirrhose ($54/83 = 65,1 \%$). Bei 20 der 103 Patienten ($19,4 \%$) lagen dem Aszites andere Ursachen zugrunde, meist extrahepatische Malignome ($n=13$). Die Mortalität über den gesamten Beobachtungszeitraum betrug $49,5 \%$. Schon während des initialen stationären Aufenthaltes verstarben 37 Patienten (36%). Von den Leberzirrhosepatienten verstarben im Beobachtungszeitraum 49 der 83 Patienten ($59,0 \%$), während 9 der 13 Aszitespatienten mit einem extrahepatischen Tumor verstarben ($69,2 \%$).

In der univariaten Analyse hatte das Vorhandensein eines malignen Tumors einen signifikanten Einfluss auf das Überleben ($p < 0,01$). Die Ätiologie der Erkrankung und das Patientenalter waren ebenfalls signifikante Parameter für die Überlebenschancen ($p < 0,05$). Die Child-Klassifikation zeigte einen hoch signifikanten Zusammenhang mit der Überlebenschancen und -zeit ($p < 0,001$). Die hepatische Enzephalopathie und die spontan bakterielle Peritonitis hatten einen schwach signifikanten Einfluss auf das Überleben der Patienten ($p = 0,05$ bzw. $p = 0,05$). Serumalbumin, -bilirubin und -kreatinin zeigten einen signifikanten Einfluss auf das Überleben ($p < 0,05$), ebenso wie das Serumnatrium und die Leukozytenzahl ($p < 0,01$).

Die nachfolgende Tabelle gibt einen Überblick über die mit dem Versterben der Patienten univariat verbundenen Parameter.

Tabelle 4: univariat signifikante Parameter für das Überleben

| univariat signifikant | |
|----------------------------|---|
| Parameter | Signifikanzniveau in absteigender Reihenfolge |
| Tumor | $p < 0,001$ |
| Child | $p < 0,001$ |
| Alter | $p = 0,002$ |
| Leukozyten | $p = 0,003$ |
| hepatische Enzephalopathie | $p = 0,008$ |
| Natrium | $p = 0,009$ |
| Ätiologie | $p = 0,034$ |
| Bilirubin | $p = 0,04$ |
| SBP | $p = 0,05$ |
| Kreatinin | $p = 0,05$ |
| Albumin | $p = 0,05$ |

Die multivariate Analyse prüfte, welche dieser Parameter einen unabhängigen Einfluss auf das Überleben der Patienten hatten. Da Serumbilirubin, hepatische Enzephalopathie und Quick-Wert Bestandteile der Child-Klassifikation sind, wurde die multivariate Analyse zunächst ohne die Child-Klassifikation durchgeführt. In der multivariaten Analyse ohne Einschluss der Child-Klassifikation hatten das Alter der Patienten, die Leukozytenzahl, das Vorhandensein eines Tumors und die hepatische Enzephalopathie einen unabhängigen Einfluss auf das Überleben der Patienten ($p < 0,05$). In der multivariaten Analyse unter Einschluss der Child-Klassifikation (ohne Berücksichtigung der Einzelfaktoren Serumbilirubin, hepatische Enzephalopathie und Quick-Wert) waren das Alter der Patienten, das Vorhandensein eines Tumors und die Child-Klassifikation unabhängige Einflussparameter auf das Versterben der Patienten ($p < 0,05$).

Tabelle 5 zeigt die multivariat mit dem Überleben verbundenen Parameter unter Ein- und Ausschluss der Child-Klassifikation.

Tabelle 5: multivariat signifikante Parameter für das Überleben

| multivariat signifikant ohne Child Klassifikation | | multivariat signifikant mit Child Klassifikation | |
|--|--|---|--|
| Parameter | Signifikanzniveau in absteigender Reihenfolge | Parameter | Signifikanzniveau in absteigender Reihenfolge |
| Alter | $p=0,004$ | Child-Score | $p < 0,001$ |
| HE | $p=0,008$ | Tumor | $p=0,004$ |
| Tumor | $p=0,02$ | Alter | $p=0,01$ |
| Leukozyten | $p=0,035$ | | |

3.1.2 Faktoren ohne Einfluss auf die Überlebenszeit

Keinen statistisch signifikanten Einfluss auf das Überleben hatte das Geschlecht der Patienten. Dies galt auch für die portale Hypertension und das Auftreten gastrointestinaler Blutungen. Darüber hinaus blieben die laborchemischen Werte Gesamtprotein und LDH im Aszites, Gesamteiweiß im Serum, CRP, Serum-LDH, -GOT, -GPT und -GGT ohne statistische Signifikanz bezüglich der Prognose.

Die nicht signifikant mit dem Versterben der Patienten verbundenen Parameter sind tabellarisch in der nachfolgenden Tabelle dargestellt.

Tabelle 6: nicht signifikante Parameter für das Überleben

| Parameter | Signifikanzniveau in absteigender Reihenfolge |
|-------------------------|--|
| CRP | p=0,09 |
| GPT | p=0,2 |
| GGT | p=0,2 |
| Gesamteiweiß im Aszites | p=0,2 |
| Geschlecht | p=0,31 |
| GOT | p=0,4 |
| Gesamteiweiß im Serum | p=0,52 |
| LDH im Serum | p=0,65 |
| Blutungen | p=0,74 |
| LDH im Aszites | p=0,88 |
| Portaler Hochdruck | p=0,95 |

3.2 Prognostische Faktoren für das Überleben in der Ereigniszeitanalyse

Die Ereigniszeitanalyse gibt Auskunft über die Zeitpunkte des Versterbens der Patienten während des Beobachtungszeitraums. Ereigniszeitanalysen wurden für die Child-Klassifikation, für das Vorhandensein eines malignen Tumors und die Ätiologie durchgeführt.

3.2.1 Child-Klassifikation

Am Ende des Beobachtungszeitraumes waren 51 (49,5 %) der 103 Patienten verstorben. Erwartungsgemäß verstarben am häufigsten Patienten, die der Child C-Klassifikation zuzuordnen waren. Die geringste Mortalitätsrate wiesen Patienten der Child A-Klassifikation auf. Tabelle 7 gibt einen Überblick über die Anzahl der im Beobachtungszeitraum verstorbenen Patienten in der jeweiligen Child-Klassifikation. In der Kaplan-Meier-Analyse war die Prognose signifikant mit dem Child-Score assoziiert ($p < 0,001$; Abb. 1).

Tabelle 7: Verstorbene Patienten in der jeweiligen Child-Klassifikation

| Child-Klassifikation | A | B | C |
|----------------------|-------------|----------------|----------------|
| verstorben | n = 3 (6 %) | n= 17 (33,3 %) | n= 31 (60,8 %) |

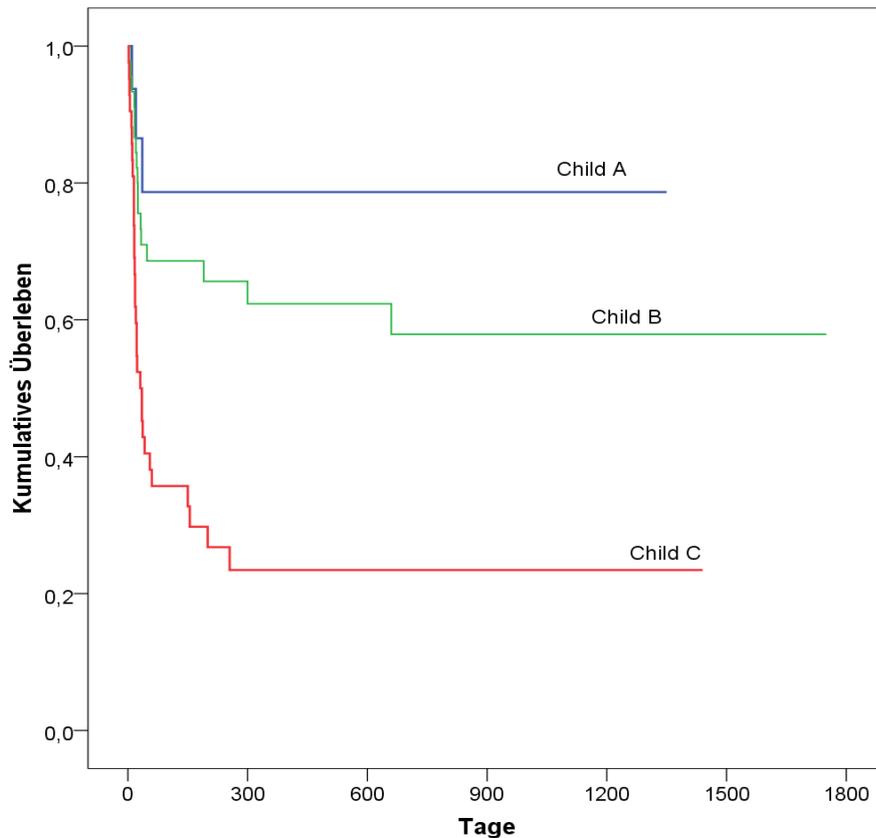


Abb. 1 : Kumulatives Überleben in den jeweiligen Child-Klassifikationen

Erwartungsgemäß hatten Patienten der Child A-Klassifikation die längste mittlere Überlebenszeit in der Kaplan-Meier-Analyse, gefolgt von Patienten der Child B- und Child C-Klassifikation.

3.2.2 Ätiologie

Die folgende Tabelle zeigt die Zuordnung der Patienten zu den jeweiligen, dem Aszites zugrunde liegenden Erkrankungen.

Tabelle 8: Zuordnung der Ätiologie zu den Patientenzahlen

| Ätiologien | Hepatitis B | Hepatitis C | Äthyltoxische Leberzirrhose | Autoimmune Lebererkrankungen | Tumor extrahepatisch/ Leberfiliae | unklare/ diverse |
|---------------|-------------|-------------|-----------------------------|------------------------------|-----------------------------------|------------------|
| Patientenzahl | n=9 | n=14 | n=54 | n=6 | n=13 | n=7 |

In unserer Untersuchung waren neben leberzirrhotischen Erkrankungen auch Tumore ursächlich für die Aszitesbildung bei den Studienteilnehmern. Tabelle 8 berücksichtigt nicht, ob die Patienten mit viraler, äthyltoxischer, autoimmuner oder kryptogener Genese der Leberzirrhose zusätzlich oder als Folge der Lebererkrankung auch noch einen Tumor entwickelt hatten, wie z. B. sekundäre hepatozelluläre Karzinome bei an Hepatitis C erkrankten Patienten. Fünf Patienten wiesen seltene Ursachen für den Aszites aus, wie z. B. die primär sklerosierende Cholangitis und die primär biliäre Zirrhose. Lediglich bei zwei Patienten war eine Ursache für die zur Leberzirrhose und Aszites führenden Umstände nicht zu diagnostizieren. Man spricht in solchen Fällen von sogenannten kryptogenen Leberzirrhosen. An einer Autoimmunhepatitis waren 6 Patienten erkrankt.

Nachfolgend dargestellt ist eine tabellarische Übersicht der verstorbenen Patienten in Zuordnung zu den jeweiligen Ätiologien (Tabelle 9) und die mittlere Überlebenszeit in den einzelnen Gruppen (Tabelle 10). Das kumulative Überleben in den einzelnen Gruppen stellt Abb. 2 graphisch dar.

Tabelle 9: verstorbene Patienten der verschiedenen Ätiologien

| Ätiologie | Hepatitis B | Hepatitis C | äthyltoxische Leberzirrhose | autoimmune Lebererkrankung | Tumor extrahepatisch/ Leberfiliae | unklare/ diverse |
|------------|-------------|-------------|-----------------------------|----------------------------|-----------------------------------|------------------|
| verstorben | n=7 | n=10 | n=20 | n=2 | n=9 | n=3 |

Tabelle 10: mittlere Überlebenszeiten der verschiedenen Ätiologien

| Ätiologien | Mittlere Überlebenszeit in Tagen | Konfidenzintervall | Standardfehler |
|-----------------------------------|----------------------------------|--------------------|----------------|
| Hepatitis B | 305 | 0,0 - 639 | 170 |
| Hepatitis C | 294 | 46-542 | 126 |
| äthyltoxische Leberzirrhose | 1071 | 836-1305 | 120 |
| autoimmune Lebererkrankungen | 876 | 397 - 1356 | 248 |
| Tumor extrahepatisch/ Leberfiliae | 187 | 10 - 364 | 245 |
| unklare / diverse | 781 | 296-1268 | 90 |

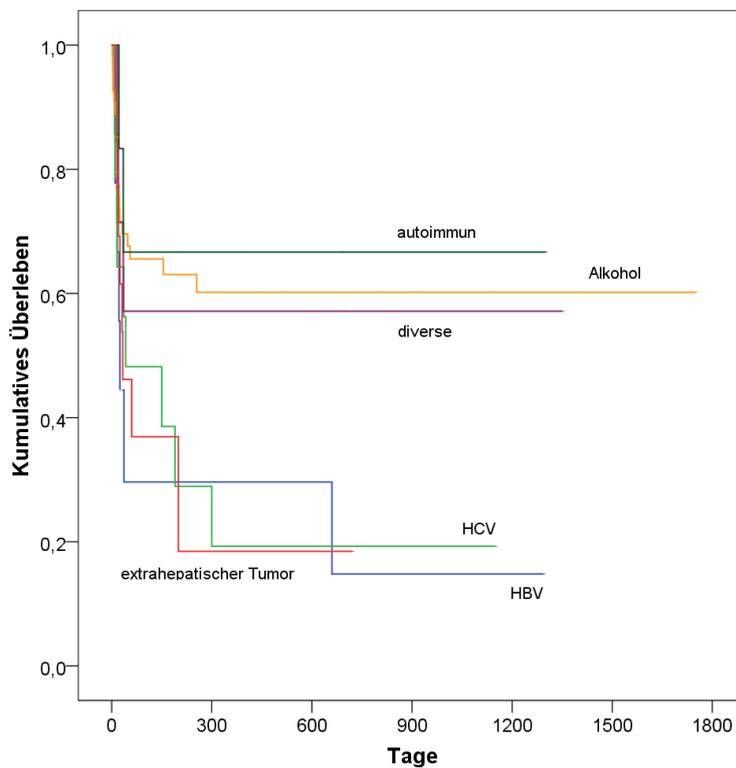


Abb. 2: Kumulatives Überleben in den jeweiligen Ätiologien

In der Kaplan-Meier-Analyse war die Ätiologie signifikant mit dem Überleben assoziiert ($p < 0,01$). Patienten, die an Tumoren und die an Hepatitis B und C erkrankt waren, hatten die schlechteste Prognose. Patienten mit äthyltoxischer Leberschädigung, autoimmuner Lebererkrankung und unklaren bzw. diversen Ätiologien hatten die längste Überlebenszeit. Von den insgesamt 54 Patienten mit äthyltoxischer Genese des Aszites waren nur sechs auch mit Tumoren assoziiert, so dass der Einfluss der Tumorerkrankungen auf das Überleben in dieser Patientenuntergruppe zu vernachlässigen ist. Unter den sechs Patienten mit autoimmunen Lebererkrankungen hatte nur ein Patient zusätzlich auch einen Tumor (HCC) entwickelt. Bei den Virushepatitiden unterschieden sich die Überlebenszeiten kaum (Tab. 10, Abb. 2). Zu berücksichtigen ist hier, dass sieben von neun an Hepatitis B erkrankten Patienten auch zusätzlich eine Tumorerkrankung hatten. Die Zahl der Tumorerkrankungen bei Patienten mit Hepatitis C lag mit nur drei Patienten bei einer insgesamt höheren Patientenanzahl dieser Patientenuntergruppe deutlich niedriger.

3.2.3 Tumore

Die Studienpopulation umfasste 103 Patienten. Etwa ein Drittel ($n=30$) der Patienten war an

Tumoren erkrankt, die entweder intrahepatisch, hier in der Mehrzahl als Folge einer leberzirrhotischen Erkrankung, aber auch extrahepatisch, mit und ohne hepatischer Filialisierung, auftraten. Eine tabellarische Darstellung der verschiedenen Tumorlokalisationen zeigen die Tabellen unter 3.3.1. Erwartungsgemäß lebten Patienten ohne Tumorerkrankungen deutlich länger als die mit Tumorerkrankungen. Eine Übersicht über die mittlere Überlebenszeit und das kumulative Überleben von Patienten mit und ohne Tumor zeigt die nachfolgende Tabelle 11 und die nachfolgende Abb. 3 (Kaplan-Meier-Kurve).

Tabelle 11: mittlere Überlebenszeiten Tumore

| | n | Mittlere Überlebenszeit in Tagen | Konfidenz- intervall | Standard- fehler |
|-----------|----|-------------------------------------|-------------------------|---------------------|
| tumorfrei | 71 | 1046 | 843 - 1249 | 104 |
| Tumor | 30 | 216 | 84 - 348 | 67 |

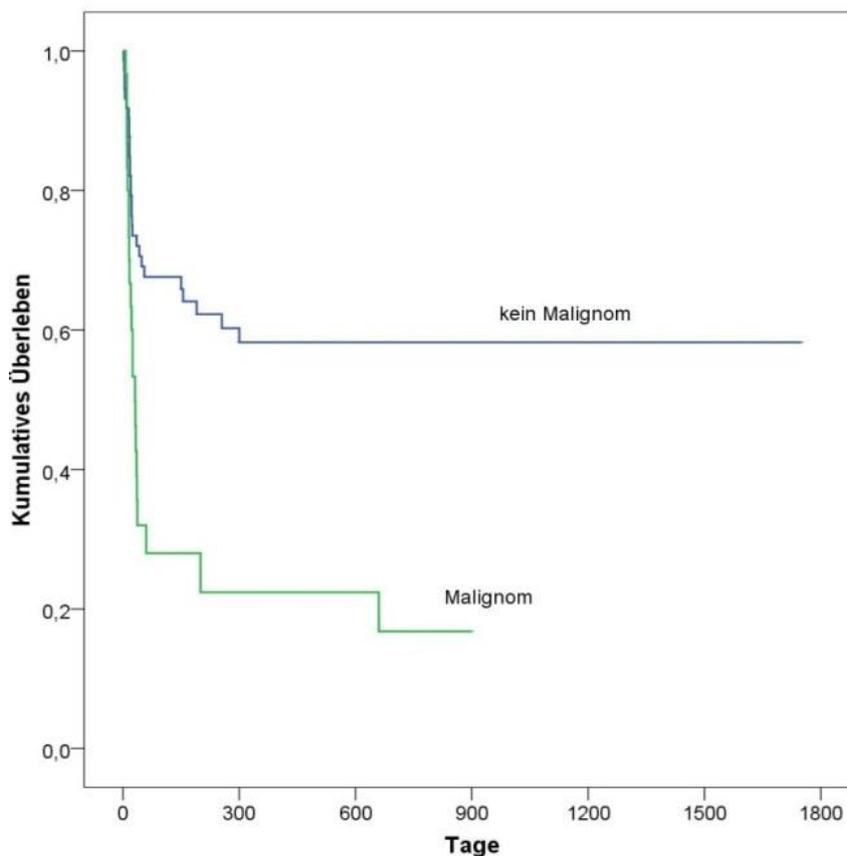


Abb. 3: Kumulatives Überleben in Abhängigkeit von Tumoren

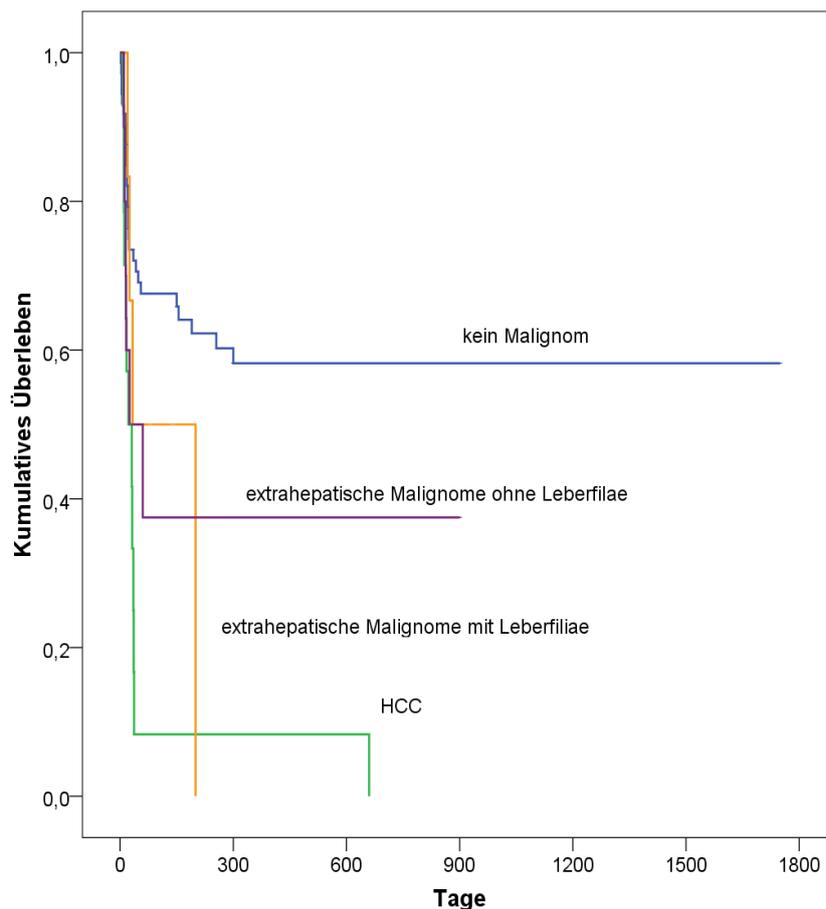
Die Tabellen 12 und 13, sowie die Abb. 4 zeigen die mittleren Überlebenszeiten sowie das kumulative Überleben der Tumorpatienten entsprechend den Tumorlokalisationen.

Tabelle 12: Anzahl der verstorbenen Tumorpatienten entsprechend der Tumorlokalisation

| | Kein Tumor | intrahepatischer Tumor (HCC) | extrahepatischer Tumor - Leberfiliae | extrahepatischer Tumor |
|------------|------------|------------------------------|--------------------------------------|------------------------|
| verstorben | 28 | 13 | 4 | 6 |

Tabelle 13: Mittlere Überlebenszeiten der Tumorpatienten entsprechend der Tumorlokalisation

| | Mittlere Überlebenszeit in Tagen | Konfidenzintervall | Standardfehler |
|--|----------------------------------|--------------------|----------------|
| intrahepatischer Tumor (HCC) | 75 | 0,0 - 179 | 53 |
| extrahepatischer Tumor mit Leberfiliae | 113 | 33 - 193 | 41 |
| extrahepatischer Tumor | 353 | 78 - 627 | 140 |

**Abb. 4: Kumulatives Überleben in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation**

Patienten mit intrahepatischen Tumoren hatten im Mittel die geringste Überlebenszeit. Extrahepatische Tumore waren mit einer besseren Prognose assoziiert. Extrahepatische

Tumore mit Leberfilialisierung hatten eine geringere Überlebenszeit als extrahepatische Tumore ohne Lebermetastasen.

3.3 Analysen der prädiktiven Faktoren

3.3.1 Studienpopulation

Erkrankungsursachen

Die häufigste Ursache der dem Aszites zugrunde liegenden Erkrankungen war die äthyltoxische Leberzirrhose (n=54). Bei den viral bedingten Leberzirrhosen fanden sich mehr Hepatitis C- (n=14) als Hepatitis B-Erkrankungen (n=9). Eine Autoimmunhepatitis war bei 6 Patienten Ursache des Aszites. Tumore in Form von extrahepatischen Tumoren bzw. extrahepatischen Tumoren mit Leberfiliae waren bei 13 Patienten die Ursache für die Aszitesbildung. Ein Patient hatte ein primäres HCC ohne prädisponierende Grunderkrankung. Seltene (diverse) Ursachen für den Aszites, wie z. B. eine Kardiomyopathie, wiesen fünf Patienten aus. Bei drei Patienten konnte keine Ursache für den Aszites gefunden werden.

Die Tabelle 14 zeigt die Ätiologien und deren prozentualen Anteil an der Gesamtpopulation.

Tabelle 14: Ätiologien und prozentuale Anteile an der Gesamtpopulation

| Diagnose | Hepatitis B | Hepatitis C | Äthyltoxischer Leberschaden | Autoimmune Lebererkrankungen | seltene/diverse Ursachen | extrahepatischer Tumor/Leberfiliae |
|----------|-------------|-------------|-----------------------------|------------------------------|--------------------------|------------------------------------|
| n (%) | 9 (8,7) | 14 (13,6) | 54 (52,4) | 6 (5,8) | 7 (6,8) | 13 (12,6) |

Die nachfolgende Abb. 5 zeigt die Ätiologien und deren jeweiligen Anteil an der Studienpopulation.

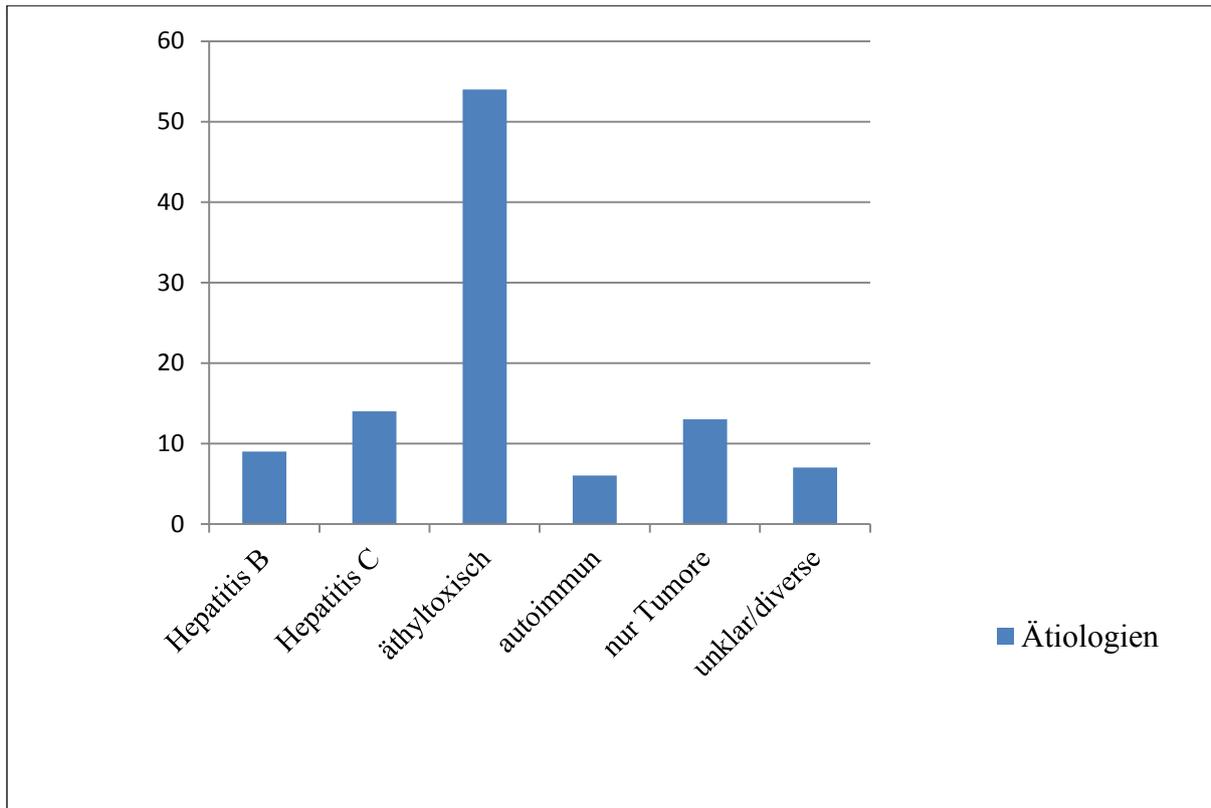


Abb. 5: Ätiologien gesamt (Zahl der Patienten)

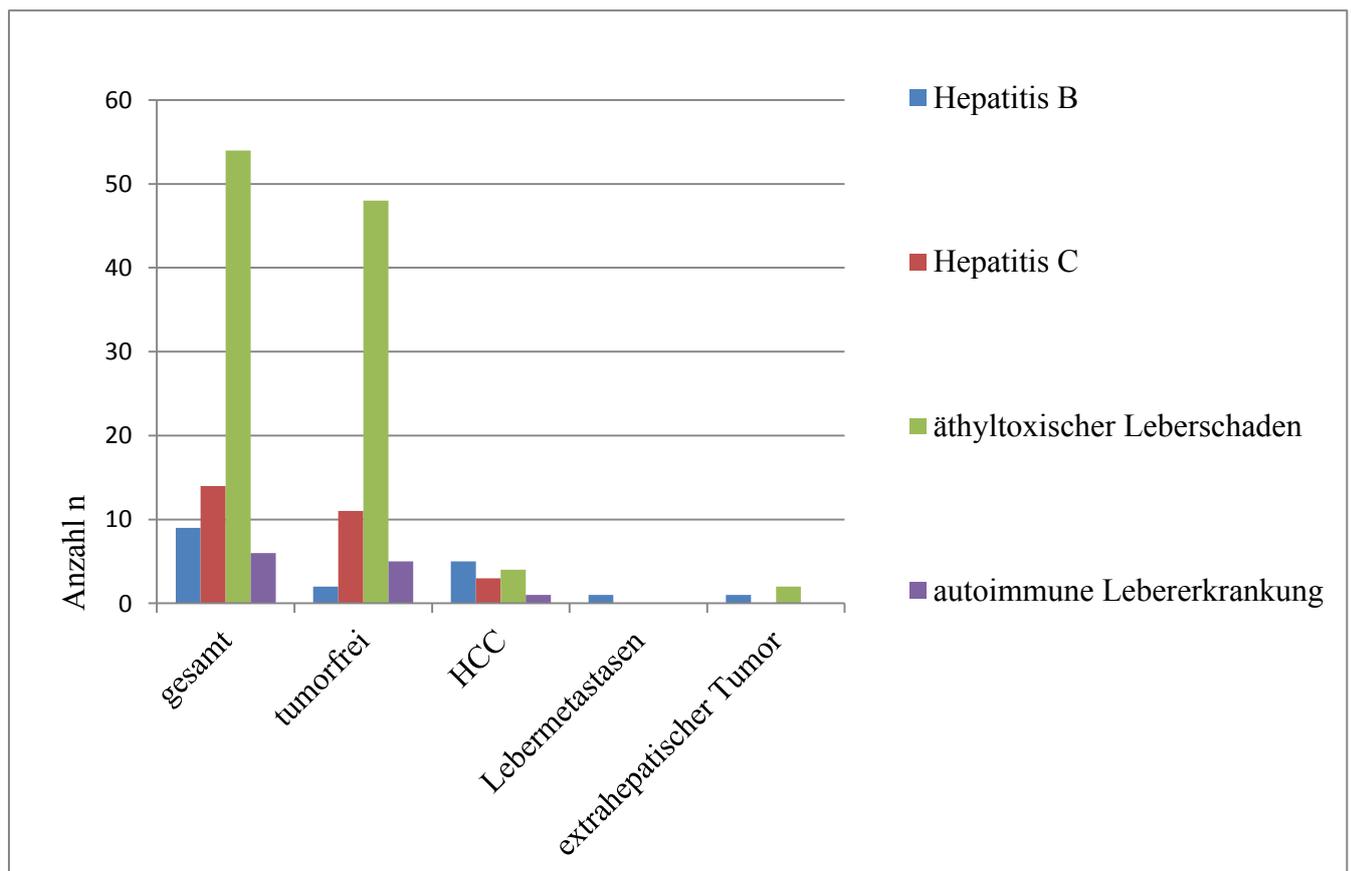
Aszites und Tumorerkrankungen

Von den 30 an Tumoren erkrankten Patienten hatten 14 Patienten ein hepatozelluläres Karzinom entwickelt. Nur ein Patient wies ein primäres HCC ohne prädisponierende Grunderkrankung auf. Die übrigen 13 hepatozellulären Karzinome standen im Zusammenhang mit primären Lebererkrankungen. Extrahepatische Tumore ohne Assoziation zu Erkrankungen der Leber hatten sieben Patienten. Ein Patient mit Hepatitis B hatte zusätzlich zu seiner hepatischen Erkrankung einen extrahepatischen Tumor, ebenso wie zwei Patienten mit äthyltoxischer Leberzirrhose. Eine intrahepatische Metastasierung kam bei fünf der an extrahepatischen Tumoren erkrankten Patienten vor. Ein Patient mit Hepatitis B wies eine intrahepatische Metastasierung zusätzlich zu seiner hepatischen Erkrankung auf. Die Mehrzahl der Tumorerkrankungen fand sich bei männlichen Patienten (n=20; 66,7 % versus n=10 bei Frauen; 33,3 %), (p=0,646).

Einen Überblick über die Zuordnung ursächlicher und begleitender Tumorerkrankungen von Patienten in den jeweiligen Ätiologien gibt Tabelle 15 und Abb. 6. Diese Patienten waren nicht ausschließlich an Tumoren erkrankt.

Tabelle 15: Darstellung der Zuordnung ursächlicher und begleitender Tumorerkrankungen

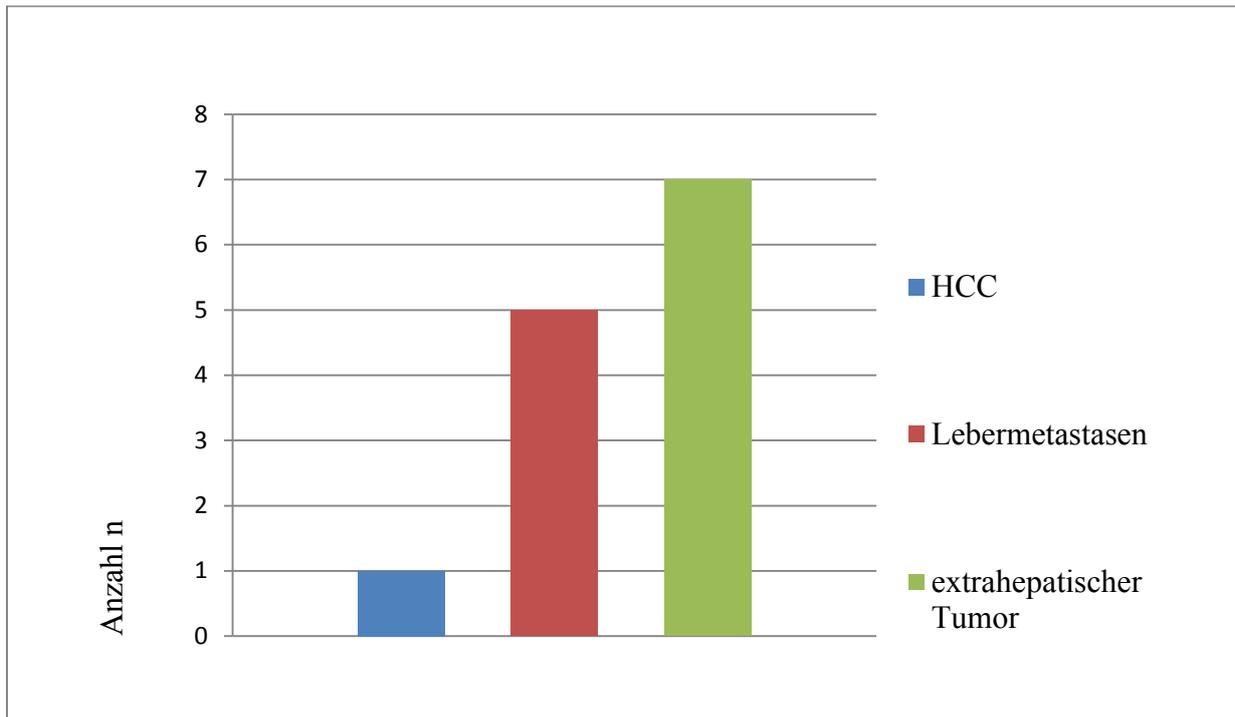
| | Genese gesamt (n) | Tumor- frei (n) | HCC (n) | Leber- metastasen (n) | Extra- hepatischer Tumor (n) |
|--------------------------------|-------------------------|-----------------------|------------|--------------------------|---------------------------------------|
| Hepatitis B | 9 | 2 | 5 | 1 | 1 |
| Hepatitis C | 14 | 11 | 3 | 0 | 0 |
| äthyltoxischer Leberschaden | 54 | 48 | 4 | 0 | 2 |
| autoimmune Lebererkrankung | 6 | 5 | 1 | 0 | 0 |
| seltene/diverse Ursachen | 7 | 7 | 0 | 0 | 0 |

**Abb. 6: sekundäre/zusätzliche Tumorerkrankungen**

Die in der Studienpopulation vorkommenden Tumorarten und deren Verteilung bei ausschließlich an Tumoren erkrankten Patienten sind in Tabelle 16 und Abb. 7 dargestellt.

Tabelle 16: Tumorarten bei ausschließlich an Tumoren erkrankten Patienten

| | Genese gesamt (n) | HCC (n) | Lebermetastasen eines extra-hepatischen Tumors (n) | Tumor extrahepatisch (n) |
|--------|-------------------------|------------|--|--------------------------------|
| Tumore | 13 | 1 | 5 | 7 |

**Abb. 7: nur an Tumoren erkrankte Patienten**

Eine gesonderte Analyse schloss die Patientengruppe aus, die nur an Tumoren erkrankt war und bei denen keine primäre Lebererkrankung bekannt war. Unter diesen Patienten mit verschiedenen Grunderkrankungen der Leber war die Ätiologie hoch signifikant mit dem Auftreten von malignen Tumoren assoziiert ($\chi^2=54,17$, $p<0,0001$).

Patientenalter

Das mittlere Alter lag bei 59,6 Jahren ($SD \pm 13,3$ Jahre), der Median betrug 60 Jahre. Die Altersverteilung ist in Abb. 8 dargestellt.

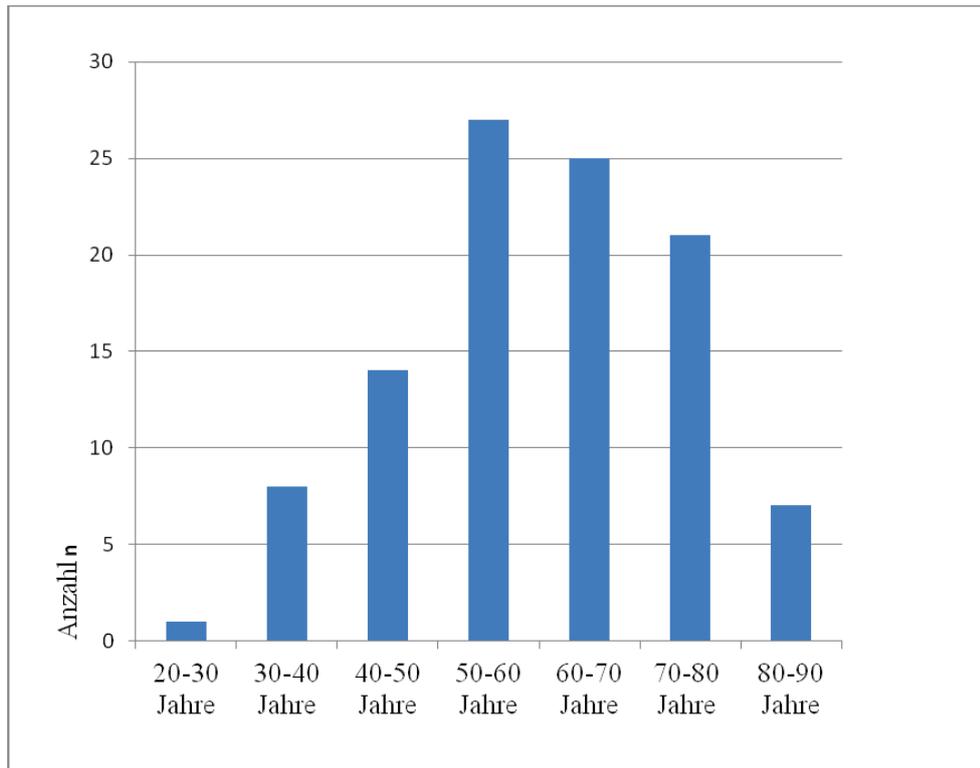


Abb. 8: Patientenalter

Geschlecht

Von den 103 Studienpatienten waren 72 (69,9 %) Männer und 31 (30 %) Frauen.

3.3.2 Charakterisierung der Studienpopulation

Erkrankungsursachen

Patienten mit äthyltoxischer Genese der Leberzirrhose hatten im Vergleich zu allen anderen Ätiologien den geringsten Eiweißgehalt im Punktat (1,57 g/dl, SD \pm 1,08). Vergleichend dazu war bei Patienten mit autoimmuner Genese der Leberzirrhose das Punktateiweiß am höchsten (2,97 g/dl, SD \pm 1,45). Die viralen entzündlichen Leberkrankungen zeigten mit 1,65 g/dl (\pm 1,14 g/dl) bei den an Hepatitis B und an Leberzirrhose Erkrankten und mit 1,8 g/dl (\pm 1,4 g/dl) bei den Hepatitis C induzierten Leberzirrhosen Werte im mittleren Bereich. Die Unterschiede zwischen den Gruppen waren signifikant ($p=0,001$). Diese Varianzanalyse berücksichtigte aber nicht, ob auch die sekundären Tumorerkrankungen der Leber die Messwerte beeinflussten. Daher wurde die Regression in der tumorfreien Patientengruppe wiederholt. Auch in dieser Gruppe ($n=73$) waren die Unterschiede zwischen den Mittelwerten der Punktateiweiße zwischen den ätiologischen Gruppen hoch signifikant ($p=0,004$). Den höchsten Mittelwert aber wiesen auch hier Patienten mit autoimmunen Lebererkrankungen

auf (3,46 g/dl, SD \pm 1,3). Patienten mit Hepatitiden und Leberzirrhose lagen auch hier im mittleren Bereich (Hepatitis B: 1,95 g/dl, SD \pm 1,91; Hepatitis C: 1,67 g/dl \pm 1,27). Am niedrigsten war der Eiweißgehalt bei Patienten mit äthyltoxischer Leberzirrhose (1,54 g/l, SD \pm 1,02). Damit konnte ein wesentlicher Einfluss von sekundären Tumorerkrankungen der Leber auf das gemessene Punktateiweiß weitgehend ausgeschlossen werden.

In der Patientenuntergruppe der nur an Tumoren erkrankten Patienten (n=13) war von zehn Patienten der Eiweißgehalt im Punktat bekannt. Hier zeigte das Punktateiweiß einen Mittelwert von 2,8 g/dl (\pm 1,7 g/dl).

Der Anteil der Geschlechter an den jeweiligen Ätiologien war hoch signifikant verschieden ($p=0,001$). Die äthyltoxische Leberzirrhose war bei den Männern (n=72) überpräsentiert (45 von 72; 62,5 %). Nur 9 der 31 Frauen mit Aszites (29 %) hatten eine alkoholische Leberzirrhose. Bei den Virushepatitiden waren ebenso wie bei den autoimmunen Lebererkrankungen die Unterschiede weniger stark ausgeprägt. Einen Überblick gibt die nachfolgende Tabelle.

Tabelle 17: Geschlechterverteilung innerhalb der Ätiologien

| | gesamt | Hepatitis B | Hepatitis C | äthyltoxisch | autoimmun | Tumore | unklare/ diverse |
|--------|--------|----------------|---------------|----------------|---------------|--------------|---------------------|
| | | Anzahl; % | Anzahl; % | Anzahl;% | Anzahl; % | Anzahl; % | Anzahl; % |
| Frauen | n=31 | n= 1; 13,2% | n=5; 16,1% | n=9; 29,0% | n=4; 12,9% | n=6 19,4% | n=6 19,4% |
| Männer | n=72 | n=8; 11,1% | n=9; 12,5% | n=45; 62,5% | n=2; 2,8% | n=7 8,2% | n=1 1,4% |

Die hepatische Enzephalopathie und das Auftreten von Varizen waren von der Ätiologie abhängig ($p=0,005$ bzw. $p=0,001$).

Alter der Patienten

An Hepatitis C erkrankte Patienten waren (Mittelwert und SD 54,4 \pm 16; Median 49,5 Jahre) jünger als Patienten mit äthyltoxischen Leberschädigungen (55,8 \pm 10; 57,5 Jahre) und Patienten mit Hepatitis B (63,7 \pm 9,3; 62 Jahre). War eine autoimmune Hepatitis die Erkrankungsursache, lag der Altersmittelwert bei 56 \pm 18 und der Median bei 60 Jahren. Die Mittelwerte waren hoch signifikant verschieden ($p<0,01$). Diese Varianzanalyse berücksichtigte aber nicht, ob auch die sekundären Tumorerkrankungen der Leber die Messwerte beeinflussten. Daher wurde auch hier die Regression in der tumorfreien Patientengruppe

(n=73) wiederholt. Hepatitis C-Patienten waren in dieser Gruppe am jüngsten (52 ± 16 ; 49 Jahre). Die Patienten mit äthyltoxischer Genese des Aszites hatten in der tumorfreien Patientengruppe ein durchschnittliches Alter von $54,8 \pm 10,2$ Jahren (Median: 56 Jahre) und waren damit im Mittel nahezu gleich alt wie Patienten mit Hepatitis B induzierter Leberzirrhose ($56,5 \pm 2,12$; 56,5 Jahre). Patienten mit autoimmuner Hepatitis kamen auf einen Altersmittelwert von 52 ± 16 Jahre (Median: 53 Jahre) ($p < 0,01$; Varianzanalyse). Bei nahezu gleichem Verhältnis der Altersmittelwerte und Mediane zu den jeweiligen Ätiologien zeigten die tumorfreien Patienten über alle Ätiologien einen geringeren Altersdurchschnitt. Patienten, die nur an Tumoren ohne Lebererkrankungen litten, hatten einen hohen Altersdurchschnitt ($70,5 \pm 9,7$; 72 Jahre). Alter und Tumornachweis korrelierten hoch signifikant ($p < 0,01$; Varianzanalyse). Zahlreiche weitere klinische Daten standen mit dem Alter der Patienten in signifikanten Zusammenhängen. Diese sind den jeweiligen Unterpunkten zu entnehmen.

Geschlecht

Im Mittel hatten Frauen einen höheren Altersdurchschnitt als Männer (62 ± 16 Jahre versus 58 ± 12 Jahre) ($p = 0,161$). Bei der äthyltoxischen Leberschädigung waren die Männer überrepräsentiert (von den 54 Patienten waren 45 Patienten männlichen Geschlechts; 62 %).

3.3.3 Versterben in Abhängigkeit von Parametern der Studienpopulation

Erkrankungsursachen im Gesamtkollektiv der Patienten

Das Versterben (n=51) war von der Ätiologie der Erkrankung abhängig ($\chi^2 = 11,7$, $p = 0,039$). Bezogen auf das gesamte verstorbene Patientenkollektiv verstarben Patienten mit äthyltoxischer Leberzirrhose am häufigsten (n=20; 39,2 %), gefolgt von Patienten mit Hepatitis C (n=10; 19,6 %) und Hepatitis B (n=7; 13,7 %). Bezogen auf die einzelne jeweilige Erkrankungsursache war die Mortalitätsrate bei Patienten mit Hepatitis B mit 7 verstorbenen von 9 insgesamt daran erkrankten Patienten am höchsten (77,8 %). Eine ähnlich hohe Mortalitätsrate hatten auch an Hepatitis C Erkrankte; von 14 Patienten verstarben 10 Patienten (71,4 %). Autoimmune Lebererkrankungen führten bei 2 der 6 betroffenen Patienten zum Tode (33 %). Waren die Patienten nur an Tumoren erkrankt, lag die Mortalitätsrate bei 69 %. Diese Analyse berücksichtigt nicht, ob die sekundären Tumorerkrankungen die Messwerte beeinflussten.

Die nachfolgende Tabelle 18 zeigt die Anzahl verstorbener Patienten in den jeweiligen Ätiologien bezogen auf das Gesamtkollektiv sowie die Anzahl verstorbener Patienten innerhalb der einzelnen Ätiologien.

Tabelle 18: verstorbene Patienten im Gesamtkollektiv und innerhalb der einzelnen Ätiologien

| Ätiologie | Genese gesamt n | verstorben im Gesamtkollektiv n (%) | verstorben in den jeweiligen Ätiologien n (%) |
|--|--------------------|---|--|
| Hepatitis B | 9 | 7 (13,7) | 7 (77,8) |
| Hepatitis C | 14 | 10 (19,6) | 10 (71,4) |
| Äthyltoxisch | 54 | 20 (39,2) | 20 (37,0) |
| Autoimmun | 6 | 2 (3,9) | 2 (33,3) |
| Extrahepatischer Tumor/ Leberfiliae | 13 | 9 (17,6) | 9 (69,2) |
| unklare/diverse Ursachen | 7 | 3 (5,8) | 3 (69,2) |

Erkrankungsursache im Kollektiv der tumorfreien Patienten

In der tumorfreien Patientengruppe (n=73) waren 28 Patienten verstorben. Bezogen auf das tumorfreie verstorbene Patientenkollektiv verstarben Patienten mit äthyltoxischer Leberschädigung am häufigsten (n=16; 57,1%), gefolgt von Patienten mit Hepatitis C (n=7; 25,0 %) und Hepatitis B (n=1; 3,6 %). Von den Patienten mit unklaren/diversen Ursachen waren drei (10,7 %) verstorben. Fünf der sechs Patienten mit autoimmuner Lebererkrankung waren tumorfrei. Einer dieser fünf Patienten verstarb im Beobachtungszeitraum (n=1; 3,6 %). Bezogen auf die einzelne jeweilige Erkrankungsursache hatten in der tumorfreien verstorbenen Patientengruppe Hepatitis C-Patienten die höchste Mortalitätsrate (7 von 11; 63,6%) gefolgt von Patienten mit Hepatitis B (1 von 2; 50%) und Patienten mit äthyltoxischer Leberzirrhose (16 von 48; 33,3 %). Patienten mit unklaren bzw. diversen Ursachen für den Aszites hatten eine Mortalitätsrate von 42,9 %. Autoimmune Lebererkrankungen wiesen hier die geringste Mortalität aus (1 von 5; 20 %) ($\chi^2=4,37$; p=0,35).

Tabelle 19 zeigt die Anzahl verstorbener Patienten in den jeweiligen Ätiologien bezogen auf das tumorfreie Patientenkollektiv sowie die Anzahl verstorbener Patienten innerhalb der einzelnen Ätiologien, tumorbereinigt.

Tabelle 19: verstorbene Patienten im Kollektiv tumorfreier Patienten und innerhalb der einzelnen, tumorfreien Ätiologien

| Ätiologie | Genese gesamt n | tumorfrei n | verstorben im Kollektiv tumorfreier Patienten gesamt n =73 n (%) | verstorben in den jeweiligen, tumorfreien Ätiologien n (%) |
|-----------------------------|-----------------------|----------------|--|--|
| Hepatitis B | 9 | 2 | 1 (1,4) | 1 (50) |
| Hepatitis C | 14 | 11 | 7 (9,6) | 7 (63,6) |
| äthyltoxisch | 54 | 48 | 16 (22) | 16 (33,3) |
| autoimmun | 6 | 5 | 1 (1,4) | 1 (50) |
| unklare/diverse Ursachen | 7 | 7 | 3 (4,1) | 3 (42,8) |

Erkrankungsursache im Patientenkollektiv mit Tumoren

Wird das gesamte Patientenkollektiv in Patienten ohne und Patienten mit Tumorerkrankungen unterteilt und differenziert man die Tumorerkrankungen in intra- und extrahepatische maligne Erkrankungen, so ergibt sich folgende tabellarische Verteilung (vgl. Tabelle 20 und 21):

Tabelle 20: Tumorerkrankungen

| Patienten gesamt | Keine Tumor- erkrankung | Tumor-erkrankungen gesamt | Tumor intrahepatisch (HCC und Metastasen) | Tumor extrahepatisch |
|---------------------|----------------------------|------------------------------|--|-------------------------|
| n=103 | n=73 | n=30 | n=20 | n= 10 |

Tabelle 21: Tod und Tumorerkrankungen

| Patienten verstorben | Keine Tumorerkrankung | Tumorerkrankungen gesamt | Tumor intrahepatisch | Tumor extrahepatisch |
|-------------------------|--------------------------|-----------------------------|-------------------------|-------------------------|
| n=51 | n=28 (55 %) | n=23 (45 %) | n= 17 (33 %) | n=6 (11,8 %) |

Es verstarben im Beobachtungszeitraum mehr Patienten ohne Tumorerkrankungen als Patienten, die nur oder zusätzlich an Tumoren erkrankt waren. Dabei stellten die Patienten ohne Tumorerkrankungen aber auch den größten Anteil an der gesamten Studienpopulation (n=73 versus n=30). Bezogen auf die Patientensubgruppen verstorbener Patienten mit Tumoren und verstorbener Patienten ohne Tumoren war die Mortalität bei den an Tumoren Erkrankten (23 von 30; 76,7 % versus 28 von 73; 38,4 %) erwartungsgemäß am höchsten ($\chi^2=12,48$, $p=0,358$).

Innerhalb der Gruppe der tumorerkrankten Patienten verstarben mehr Patienten an primären malignen Erkrankungen der Leber als an extrahepatischen Tumoren. Die Unterschiede zwischen den Gruppen waren hoch signifikant ($\chi^2=14,15$; $p=0,001$).

Waren Hepatitiden mit Tumoren assoziiert, so führte dies bei sechs von 7 Patienten mit Hepatitis B (85,7 %) und bei drei von drei Patienten mit Hepatitis C (100 %) zum Tode. Äthyltoxische Lebererkrankungen in Verbindung mit einer malignen Erkrankung waren bei vier von sechs (66,7%) Patienten in dieser Gruppe Todesursache.

Bezogen auf die einzelne jeweilige mit Tumoren assoziierte Erkrankungsursache verstarben also alle Patienten mit Hepatitis C (n=3), die ein HCC entwickelt hatten. Von sieben Patienten mit malignen Erkrankungen und Hepatitis B hatten fünf ein HCC entwickelt, ein Patient hatte zusätzlich intrahepatische Metastasen und ein Patient zusätzlich ein extrahepatisches Tumorleiden. Verstorben sind sechs dieser sieben Patienten (85,7 %). Patienten mit äthyltoxischer Leberzirrhose hatten in vier Fällen ein HCC, zwei Patienten zusätzlich ein extrahepatisches Tumorleiden. Verstorben sind vier dieser sechs Patienten (66,7 %). Ein Patient mit autoimmuner Lebererkrankung hatte ein HCC und verstarb daran (100 %) ($\chi^2=2,27$, $p=0,685$). Tabelle 22 zeigt die Anzahl verstorbener Patienten in den jeweiligen Ätiologien bezogen auf das Patientenkollektiv mit Tumoren sowie die Anzahl verstorbener Patienten mit zusätzlichen bzw. begleitenden Tumorerkrankungen innerhalb der einzelnen Ätiologien.

Tabelle 22: Verstorbene Patienten im Kollektiv der zusätzlich/begleitend an Tumoren erkrankten Patienten und innerhalb der einzelnen mit Tumoren assoziierten Ätiologien

| Ätiologie | Genese gesamt n | Tumor n | verstorben im Patienten- kollektiv mit zusätzlichen Tumorerkrankungen gesamt: n =30 n (%) | verstorben in den jeweiligen, tumorassoziierten Ätiologien n (%) |
|----------------------------|-----------------------|------------|---|--|
| Hepatitis B | 9 | 7 | 6 (20) | 6 (18,7) |
| Hepatitis C | 14 | 3 | 3 (10) | 3 (100) |
| Äthyltoxisch | 54 | 6 | 4 (13,3) | 4 (66,6) |
| Autoimmun | 6 | 1 | 1 (3,3) | 1 (100) |
| unklar/diverse Ursachen | 7 | 13 | 9 (30) | 9 (69,2) |

Alter

Im Beobachtungszeitraum verstorbene Patienten erreichten ein Alter von durchschnittlich $63,6 \pm 12,7$ Jahren. Der Altersdurchschnitt der den Beobachtungszeitraum überlebenden Patienten lag bei $55,7 \pm 12,8$ Jahren. Einen Überblick darüber gibt die nachfolgende Abb. 9. Der Einfluss des Alters auf die durchschnittliche Überlebenszeit in den einzelnen ätiologischen Gruppen ist schon unter 3.3.2 dargestellt worden. Der Einfluss des Alters auf das Überleben erwies sich als hoch signifikant ($p=0,002$).

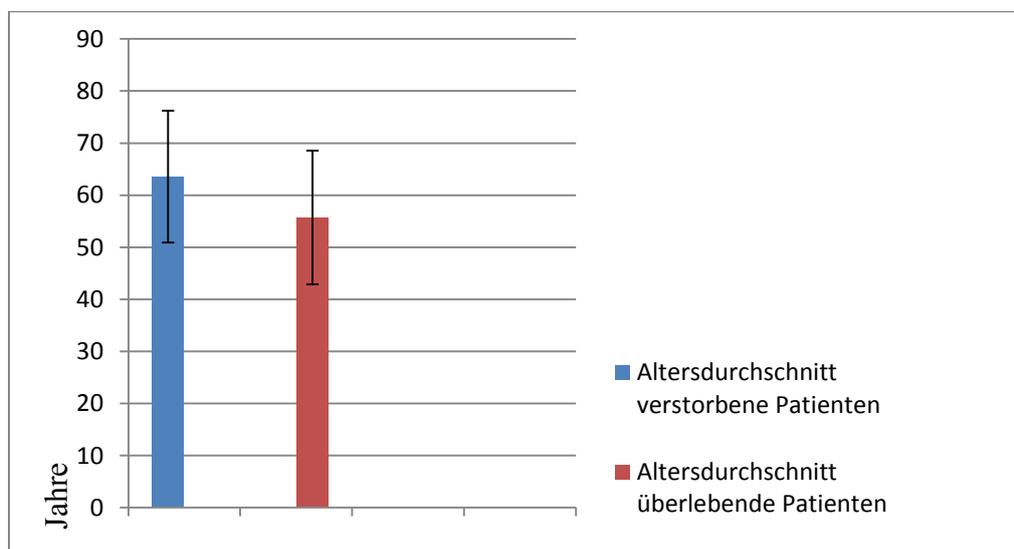


Abb. 9: Altersdurchschnitt mit Standardabweichung

Geschlecht

Von den 51 im Beobachtungszeitraum verstorbenen Patienten waren 38 (74.5 %) männlichen Geschlechts und 13 (25.5 %) weiblichen Geschlechts. Das Geschlecht war statistisch nicht mit dem Überleben assoziiert ($\chi^2=1,019$, $p=0,313$).

3.3.4 Klinische Parameter

Portaler Hochdruck

In der vorliegenden Studie erfüllten 77 Patienten (74,8 %) klinische Zeichen einer portalvenösen Drucksteigerung wie z. B. Ösophagusvarizen, andere Umgehungskreisläufe oder eine stark vergrößerte Milz. Zwischen den verschiedenen anatomischen Kriterien wurde nicht differenziert.

Portokavale Anastomosen

Portokavale Anastomosen als Folge einer bestehenden portalen Hypertension waren bei 55 Patienten (56,6 %) nachweisbar, wobei nicht zwischen den verschiedenen Arten der hepatischen Umgehungskreisläufe unterschieden wurde.

Hepatische Enzephalopathie

51 Patienten (49,5 %) waren von einer hepatischen Enzephalopathie unterschiedlichen Ausmaßes betroffen.

Child-Pugh-Score

Bei allen Patienten konnte anhand der Krankenunterlagen eine Einteilung nach dem Child-Pugh-Score vorgenommen werden. Die Child-Klassifikation kann man streng genommen nur für primäre Lebererkrankungen anwenden. Die Ergebnisse waren aber ähnlich, wenn man primär Lebererkrankte bzw. die Gesamtgruppe analysierte (Zahlen nicht im Detail gezeigt). Die Mehrzahl der Patienten war dem mittleren (Child B: $n=45$, 43,7 %) bzw. dem höchsten (Child C: $n=42$, 40,8 %) Score zuzuordnen, 16 Patienten (15,5 %) gehörten zur Child A-Klasse (graphisch in Abb. 10 dargestellt).

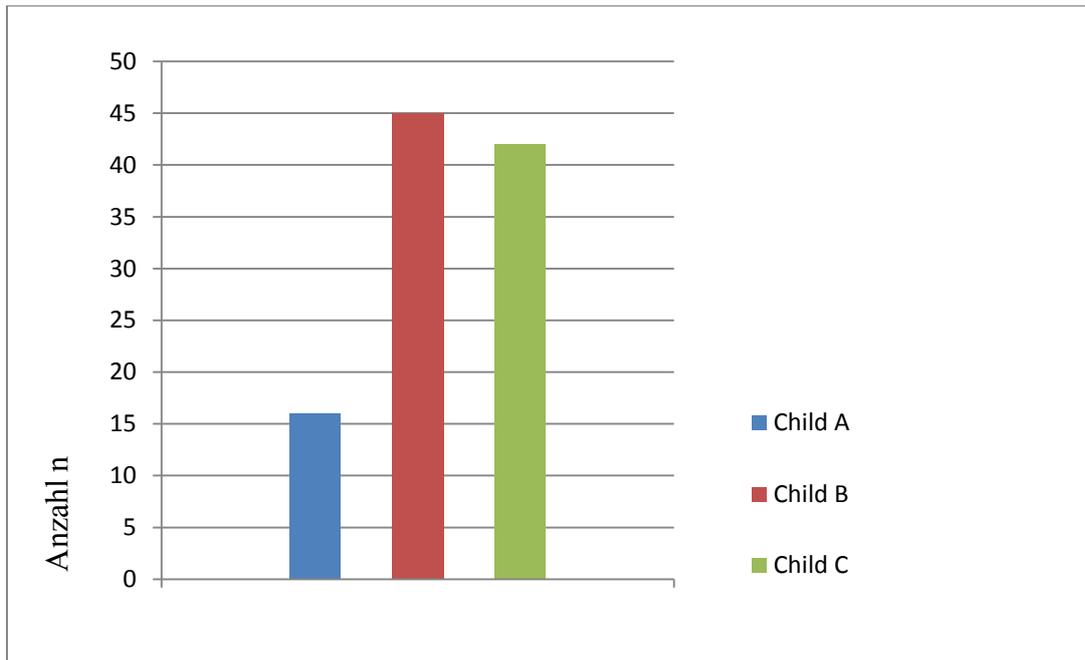


Abb. 10: Patientenanzahl und jeweilige Child-Klassifikation

Blutungen

Gastrointestinale Blutungen als Komplikation der dem Aszites zugrunde liegenden Erkrankungen traten bei 15 Patienten (14,6 %) auf. Bei 13 Patienten waren Varizen die Blutungsursache. Bei zwei Patienten kam es zu einer Blutung aus einem Magenulcus.

3.3.5 Faktoren in statistischem Zusammenhang mit klinischen Parametern

Portaler Hochdruck

Patienten der Child B- und Child C-Klassifikation wiesen erwartungsgemäß am häufigsten eine portale Hypertension auf (n=36; 46,8 %; n=33; 42,9 %) ($\chi^2=6.17$, p=0,046).

Tumöröse Erkrankungen der Leber, primäre hepatozelluläre Karzinome und hepatozelluläre Karzinome als Folge chronischer Lebererkrankungen und intrahepatische Absiedlungen extrahepatischer Tumore (n=20) waren in 2/3 (n=13) dieser Erkrankungsfälle mit einem portalen Hochdruck assoziiert (n=13; 65%) ($\chi^2=13,7$, P<0,001).

Portokavale Anastomosen

Ein statistisch signifikanter Zusammenhang bestand zwischen der Child-Klassifikation und dem Auftreten von portokavalen Umgehungskreisläufen (p=0,025). Patienten der Child-Klassifikationen B und C hatten am häufigsten portokavale Umgehungskreisläufe (n=29, 52,7

% bzw. n=22, 40 %) bezogen auf die Patientenzahl mit Umgehungskreisläufen (n=55). Als Folge des portalen Hochdruckes entwickelten alle 13 der 20 davon betroffenen Tumorpatienten auch portokavale Umgehungskreisläufe (n=13; 65%).

Hepatische Enzephalopathie

In den Varianzanalysen zeigte das Vorhandensein einer hepatischen Enzephalopathie einen signifikanten Zusammenhang mit dem Punktateiweiß ($p < 0,001$), dem Bilirubin ($p < 0,01$) und dem Quick-Wert ($p < 0,01$). Das Punktateiweiß bei Patienten mit hepatischer Enzephalopathie zeigte einen im Mittel nur halb so hohen Wert ($1,2 \pm 0,8$ g/l) wie bei der Patientengruppe ohne hepatische Enzephalopathie ($2,2 \pm 1,4$ g/l). Der Bilirubinwert war bei Patienten mit hepatischer Enzephalopathie im Mittel ($7,9 \pm 8,6$ mg/dl) mehr als doppelt so hoch wie bei der Patientengruppe ohne hepatische Enzephalopathie ($3,1 \pm 4,7$ mg/dl). Bei Patienten mit hepatischer Enzephalopathie wurde im Mittel ein geringerer Quick-Wert ermittelt (54,4 % versus 66,2 %). Tabelle 23 zeigt die signifikant mit der hepatischen Enzephalopathie verbundenen Parameter.

Tabelle 23: Signifikant mit hepatischer Enzephalopathie verbundene Parameter

| | Punktateiweiß Mittelwert (SD) | Bilirubin Mittelwert (SD) | Quick-Wert Mittelwert (SD) |
|----------------------------------|-------------------------------------|---------------------------------|----------------------------------|
| Hepatische Enzephalopathie | 1,2 g/l (0,8) | 7,9 mg/dl (8,6) | 54,4 % (18,6) |
| Keine hepatische Enzephalopathie | 2,2 g/l (1,4) | 3,1 mg/dl (4,7) | 66,2 % (18,3) |

Child-Pugh-Score

In der Varianzanalyse zeigte der Score einen statistisch signifikanten Zusammenhang mit dem im Aszites bestimmtem Punktateiweiß ($p < 0,05$; Varianzanalyse). Bei 84 Patienten war das Punktateiweiß bekannt (vgl. Tabelle 24).

Tabelle 24: Zuordnung Child-Pugh-Score zum Punktateiweiß

| Child | Patienten n | Punktateiweiß Mittelwert (SD) |
|-------|----------------|----------------------------------|
| A | 14 | 2,3 g/l (1,4) |
| B | 35 | 1,8 g/l (1,3) |
| C | 35 | 1,4 g/l (1,1) |

Blutungen

Ein statistisch signifikanter Zusammenhang ($p < 0,05$) bestand in der untersuchten Population zwischen der Child-Klassifikation und dem Auftreten von Blutungen. Insgesamt waren 15 Patienten von Blutungen betroffen. Patienten der Child-Klassifikation A waren nicht von Blutungen betroffen. Die überwiegende Anzahl an Blutungen fand sich bei Patienten der Child B-Klassifikation ($n=11$; 73 %). Vier Patienten der Child C-Klassifikation (26,7 %) waren von Blutungen betroffen (vgl. Tabelle 25).

Tabelle 25: Blutungen

| Child | Patienten in jeweiliger Klassifikation n | Anzahl Blutungen n (% von Blutungen gesamt) |
|-------|--|--|
| A | 16 | 0 (0) |
| B | 45 | 11 (73) |
| C | 42 | 4 (26,7) |

Zwischen dem Vorhandensein eines Tumors und dem Auftreten einer Blutung konnte kein statistisch relevanter Zusammenhang gefunden werden ($p=0,698$).

3.3.6 Versterben in Abhängigkeit von Klinischen Parametern**Portaler Hochdruck**

Etwa die Hälfte der Patienten mit portaler Hypertension ($n=77$) verstarb während des Beobachtungszeitraumes ($n=38$, 49,4 %). Ein signifikanter Einfluss der portalen Hypertension auf das Versterben konnte nicht nachgewiesen werden ($p > 0,05$).

Portokavale Anastomosen

Annähernd die Hälfte der 55 Patienten mit diagnostizierten Varizen ist im Verlauf des Beobachtungszeitraumes verstorben ($n= 27$, 49,1 %). Bezogen auf die Anzahl aller

verstorbenen Patienten (n=51) hatten mehr als die Hälfte der Patienten (52,9 %) portokavale Umgehungskreisläufe als Ausdruck einer schweren Leberfunktionsstörung. Statistisch signifikant war dieser Zusammenhang aber nicht ($\chi^2=1$, $p > 0,05$).

Hepatische Enzephalopathie

Zwischen dem Versterben der Patienten und dem Vorhandensein einer hepatischen Enzephalopathie bestand ein statistischer Zusammenhang ($\chi^2=7.05$, $p=0,05$). 51 an einer hepatischen Enzephalopathie erkrankten Patienten verstarben 32 Patienten (62,7 %). Bezogen auf die insgesamt verstorbenen Patienten (n=51) ergibt sich die gleiche Verteilung (n=32, 62,7%). Eine Zuordnung von hepatischer Enzephalopathie und Versterben zeigt Tabelle 26.

Tabelle 26: Zuordnung von hepatischer Enzephalopathie und Versterben

| | hepatische Enzephalopathie (n =51) n (%) | keine hepatische Enzephalopathie (n =52) n (%) |
|----------------------|--|--|
| Patienten lebend | 19 (37,2) | 33 (63,4) |
| Patienten verstorben | 32 (62,7) | 19 (36,6) |

Child-Pugh-Score

Das Versterben (n=51) war von der Child-Klassifikation abhängig. Erwartungsgemäß verstarben am häufigsten Patienten mit der Child C-Klassifikation (n=31) gefolgt von Patienten mit Child B- (n=17) und Child A-Klassifikation (n=3). Zwischen der Zuordnung zur Child-Klassifikation und dem Versterben der Patienten bestand ein statistisch hoch signifikanter Zusammenhang ($\chi^2=18,45$, $p<0,001$). Siehe hierzu auch 3.2.1.

Blutungen

Das Auftreten von Blutungen hatte keinen signifikanten Einfluss auf die Überlebenswahrscheinlichkeit ($p=0,749$). Von 15 Patienten mit Blutungen in der Anamnese verstarben 8 Patienten (53,3 %), 7 (46 %) überlebten den Beobachtungszeitraum. Bei zwei Patienten führte eine Ösophagusvarizenblutung zum Tode. Bei fünf Patienten traten während des stationären Aufenthaltes Blutungen auf. Diese Blutungen führten jedoch, wenn rechtzeitig therapeutisch behandelt (z.B. Bandlig von Ösophagusvarizen, Sklerosierung bei blutenden Magenulcera), nicht zum Tod der Patienten.

3.3.7 Laborparameter

Untersuchung der Laborparameter und deren Einfluss auf das Versterben

Es wurden im Hinblick auf die Diagnostik und Behandlung des Aszites diverse Laborparameter erhoben.

Serumbilirubin

Der Mittelwert des Bilirubin lag bei 5,4 mg/dl (SD 7,4 g/dl). Der Normbereich liegt bei 0,1 bis 1,2 mg/dl. Die Spannweite betrug 0,2 bis 37 mg/dl. Die meisten Patienten hatten ein erhöhtes Bilirubin, innerhalb des Normbereiches lagen nur 24 Patienten. Bei 29 Patienten lag das Bilirubin über 5 mg/dl. Patienten, die verstarben, hatten im Mittel ein höheres Bilirubin ($6,9 \pm 8,7$ mg/dl) als Patienten, die den Beobachtungszeitraum überlebten ($4,0 \pm 5,4$ mg/dl). Dieser Unterschied war statistisch signifikant ($p < 0,05$).

Serumnatrium

Der Mittelwert für das Serumnatrium betrug 134,4 mmol/l (SD 5,7 mmol/l) mit einer Spannweite von 112 bis 146 mmol/l. Als Normbereich gelten Werte zwischen 135 bis 145 mmol/l. Innerhalb des Normbereiches lagen 55 Patienten. Unterhalb des Normbereiches lagen die Natriumwerte von 46 Patienten. Nur 2 Patienten wiesen einen erhöhten Natriumwert aus. Im Beobachtungszeitraum verstorbene Patienten hatten im Mittel einen geringeren Natriumwert ($132,9 \pm 6,1$ mmol/l) als Patienten, die den Beobachtungszeitraum überlebten ($135,8 \pm 5,1$ mmol/l). Dieser Unterschied war statistisch signifikant ($p < 0,01$).

Kreatinin

Der Kreatininwert (Normbereich 0,5-1,1 mg/dl) lag im Mittel bei 1,5 mg/dl (SD 1,3 mg/dl) mit einer Spannweite von 0,5 bis 9,8 mg/dl. Bei 50 Patienten war der Kreatininwert erhöht. Einen Kreatininwert $>1,5$ mg/dl hatten 32 Patienten. Verstorbene Patienten wiesen einen im Mittel erhöhten Serumkreatininwert auf ($1,79$ mg/dl $\pm 1,5$). Bei den überlebenden Patienten fand sich ein geringerer Serumkreatininmittelwert ($1,23$ mg/dl $\pm 1,0$). Dieser Unterschied war statistisch signifikant ($p < 0,05$).

Leukozyten

In der Studienpopulation lag der Mittelwert bei 10770/ μ l (SD 6159/ μ l) mit einer Spannweite von 2600 bis 36600/ μ l. Als Normbereich gelten Werte von 4000-10000/ μ l (Thomas L 2005). Erhöhte Leukozytenwerte hatten 48 Patienten. Bei 3 Patienten waren die Leukozytenwerte

erniedrigt. Verstorbene Patienten hatten im Mittel erhöhte Leukozytenwerte ($12.550/\mu\text{l} \pm 7.480/\mu\text{l}$). Die den Beobachtungszeitraum überlebenden Patienten fanden sich im Mittel innerhalb des Normbereiches ($9000/\mu\text{l} \pm 3625$). Dieser Unterschied war signifikant ($p < 0,01$).

CRP

Die Gesamtgruppe hatte einen Mittelwert von $5,9 \text{ mg/dl}$ (SD 6) bei einer Spannweite von $0,14 - 27 \text{ mg/dl}$. Das CRP hat einen Normbereich von $0,1$ bis $0,8 \text{ mg/dl}$ (Thomas L 2005). Elf Patienten hatten ein normwertiges CRP. Die überwiegende Anzahl hatte erhöhte CRP-Werte ($n=92$). Verstorbene Patienten hatten ein im Mittel nicht signifikant höheres CRP von $6,9 \text{ mg/dl}$ (SD 5,6) versus $5,0 \text{ mg/dl}$ (SD 6,2) bei den nicht verstorbenen Patienten ($p=0,099$).

Quick

Der Quick-Wert lag im Mittel bei 61% (SD 19%). Die Spannweite betrug 10% bis 100% . Als Normbereich gelten 70 bis 100% (Thomas L 2005). 71 Patienten hatten einen Quick-Wert unterhalb des Normbereiches. Im Mittel war der Quick-Wert bei den verstorbenen Patienten nur geringfügig niedriger als bei den nicht verstorbenen Patienten (57% , SD 19 versus 63% , SD 19) ($p=0,099$).

Gesamteiweiß im Serum

Der Mittelwert des bei 99 Patienten bestimmten Gesamteiweißes im Serum lag bei $6,4 \text{ g/l}$ (SD $1,01$). Als Normbereich gelten $4,3-7,6 \text{ g/dl}$ (Thomas L 2005). Die Spannweite betrug $3,5$ bis $8,4 \text{ g/dl}$. Bei 79 Patienten lag das Gesamteiweiß im Normbereich. Die Studienpopulation wies bei den verstorbenen Patienten nur geringfügig erniedrigte Gesamteiweißwerte im Serum auf als bei den Überlebenden ($6,36 \pm 1,03 \text{ g/dl}$ versus $6,53 \pm 0,9 \text{ g/dl}$) ($p=0,52$).

Albumin im Serum

Der Mittelwert des Serumalbumin lag bei $2,7 \text{ g/dl}$ (SD $0,6 \text{ g/dl}$). Der Normbereich des Serumalbumins beträgt $3,5-5,0 \text{ g/dl}$ (Thomas L 2005). Die Spannweite betrug $1,3$ bis $4,3 \text{ g/dl}$. Die überwiegende Anzahl der Patienten ($n=80$) wies erniedrigte Serumalbuminwerte aus. In der untersuchten Population waren die Albuminwerte im Mittel bei den verstorbenen Patienten im Vergleich zu den überlebenden Patienten geringfügig niedriger ($2,5 \pm 0,5 \text{ g/dl}$ versus $2,7 \pm 0,6 \text{ g/dl}$). In beiden Gruppen lag der Mittelwert unter dem definierten Normwert. Diese Unterschiede waren statistisch signifikant ($p=0,05$).

LDH im Serum

Beim Serum-LDH ergab sich ein Mittelwert von 265 U/l (SD 193) bei einer Spannweite von 79-1773 U/l. Der Normbereich liegt geschlechtsabhängig zwischen 80-240 U/l (Thomas L 2005). Bei 39 Patienten lag die Serum-LDH über 240 U/l. Die Serum-LDH-Werte zeigten sich bei den verstorbenen Patienten im Mittel geringgradig, aber nicht signifikant erhöht ($273,4 \pm 233,5 \mu\text{l}$ versus $255,5 \pm 139,9 \mu\text{l}$) ($p=0,654$).

GOT / GPT / GGT

Als Normbereiche gelten für die GOT (AST) und GPT (ALT) bei Frauen 0-35 U/l und bei Männern 0-50 U/l. Als normwertig gelten GGT-Werte bis 0-38 U/l für Frauen und 0-55 U/l für Männer (Thomas L 2005). Sowohl die Transaminasen als auch die Gamma-GT wiesen bei verstorbenen Patienten erhöhte Mittelwerte aus. Als statistisch signifikant erwiesen sich die Mittelwertunterschiede der bestimmten Leberenzyme nicht ($p=0,4$; $p=0,2$; $p=0,2$).

Eine Zusammenfassung der erhobenen Laborwerte zeigt Tabelle 27.

Tabelle 27: Übersicht der Laborwerte

| | n | Normbereich | Spannweite | MW (SD) Median | n | MW (SD) Patienten lebend | n | MW (SD) Patienten verstorben |
|--|-----|----------------------|--------------|----------------------|----|--------------------------------|----|------------------------------------|
| Serum-Bilirubin (mg/dl) | 103 | 0,0-1,2 | 0,2-37 | 5,4 (7,4) 2,48 | 52 | 4,0 (5,4) | 51 | 6,9 (8,7) |
| Serum-Natrium (mmol/l) | 102 | 135 – 145 | 112 – 146 | 134,4 (5,7) 135 | 52 | 135,8 (5,1) | 50 | 132,9 (6,1) |
| Serum-Kreatinin (mg/dl) | 103 | 0,5-1,1 | 0,5 -9,8 | 1,5 (1,3) 1,1 | 52 | 1,23 (1,0) | 51 | 1,79 (1,5) |
| Leukozyten (Anzahl/ μl) | 103 | 4000 – 10000 | 2600 -36600 | 10770 (6159) 9100 | 52 | 9000 (3625) | 51 | 12500 (7480) |
| CRP (mg/dl) | 102 | 0,0 – 0,8 | 0,14 – 27,02 | 5,9 (6) 3,5 | 51 | 5,0 (6,2) | 51 | 6,9 (5,6) |
| Quick-Wert (%) | 103 | 70 - 100 | 10 - 100 | 61(19) 60 | 52 | 63 (19) | 51 | 57 (19) |
| Gesamteiweiß Serum (g/dl) | 99 | 4,3 – 7,6 | 3,5 8,4 | 6,6 | 51 | 6,53 (0,9) | 48 | 6,36 (1,03) |
| Serum- Albumin (g/dl) | 87 | 3,5 -5,0 | 1,3 -4,3 | 2,7 (0,6) 2,6 | 48 | 2,7 (0,6) | 49 | 2,5 (0,5) |
| Serum- LDH (U/l) | 94 | 0-248 | 79 - 1773 | 265(193) 221 | 46 | 255,5 (139,9) | 48 | 273,4 (233,5) |
| GOT (AST) (U/l) | 103 | 0-35 (w) 0-50 (m) | 8 - 636 | 73,8 (100,1) 39,5 | 52 | 64,2 (81,9) | 51 | 83,2 (115,8) |
| GPT (ALT) (U/l) | 102 | 0-35 (w) 0-50 (m) | 6 - 581 | 36,1 (62,2) 22 | 52 | 29,7 (31,0) | 50 | 43,8 (83,0) |
| GGT (U/l) | 103 | 0-38 (w) 0-55 (m) | 11 - 2570 | 195 (291) 131,5 | 52 | 177,9 (162,3) | 51 | 210,8 (380,7) |

Laborwerte bei Tumorpatienten

Signifikante Mittelwertunterschiede bei den Laborwerten zeigten sich in der Patientengruppe mit Tumoren im Vergleich zur tumorfreien Patientengruppe nur beim Quick-Wert. Dieser war im Mittel bei beiden Patientengruppen unterhalb des Normbereiches. Tumorpatienten wiesen einen um ca. 10 % höheren Mittelwert beim Quick-Wert als Patienten ohne Tumor aus ($66,4 \pm 18,0$ versus $57,8 \pm 19,4$) ($p=0,041$).

3.3.8 Punktatparameter

Untersuchung der Punktatparameter und deren Einfluss auf das Versterben

Bei allen Patienten wurde eine diagnostische ($n=55$) oder therapeutische ($n=48$) Aszitespunktion (Parazentese) durchgeführt. Die Menge des punktierten Aszites wurde bei 44 der 48 therapeutisch punktierten Patienten quantitativ ermittelt.

Aszitesmengen

48 Patienten wurden therapeutisch punktiert. Bei 44 Patienten war die abpunktierte Aszitesmenge in den Krankenunterlagen vermerkt und damit als jeweils absoluter Wert statistisch verwertbar. Sie betrug im Mittel $2,7 \text{ l}$ (SD $1,3$) bei einem Median von $2,5 \text{ l}$. Definiert man eine punktierte Aszitesmenge von bis zu 3 Litern als einen mittelstark ausgeprägten Aszitesbefund, so traf dies im Mittel und Median auf die therapeutisch punktierte Patientengruppe zu. Bei 29 Patienten lag eine zytologische Analyse vor. Neben mesothelialen, erythrozytären, granulozytären und hämorrhagischen Ergussformen war nur der lymphozytäre Erguss eindeutig den nicht malignen Befunden zuzuordnen.

Zellzahl im Punktat

Im Mittel zeigte das Punktat $49701 \text{ Zellen} \pm 485061$ (Mittelwert und Standardabweichung). Da sich aber ein extrem abweichender Wert in den erhobenen Daten befand (4900000) ist der Median mit 300 Zellen im Punktat hier aussagekräftiger. Bei der Berechnung ohne den extrem nach oben abweichenden Wert ergibt sich bei gleich bleibendem Median ein Mittelwert von $1198 \text{ Zellen} \pm 5607$ (Mittelwert und Standardabweichung).

Waren die Patienten an Tumoren erkrankt, hatten sie im Mittel eine geringere Zellzahl im Aszites als die tumorfreien Patienten ($1255 \text{ Zellen} \pm 2497$ versus $1567 \text{ Zellen} \pm 5883$, Mittelwert und SD). Dieser Unterschied war aber nicht signifikant ($p=0,78$). Im Verlauf

verstorbene Patienten wiesen eine (statistisch nicht signifikante) geringere Zellzahl im Punktat aus ($1449 \text{ Zellen} \pm 2605$ versus 1503 ± 6767) ($p=0,957$).

LDH im Punktat

Bei 81 Patienten war das Punktat-LDH bestimmt worden. Im Mittel ergab das Punktat einen LDH-Wert von 106 U/l (SD 141 U/l) bei einem Median von 66 U/l . Die Spannweite betrug 19 U/l bis 966 U/l . Von 21 der 30 Tumorpatienten war der LDH-Wert im Aszites bekannt und lag im Mittel bei $175,9 \text{ U/l}$ (SD $246,2$). Von 60 der insgesamt nicht mit Tumorerkrankungen assoziierten Patienten war der LDH-Wert im Aszites bekannt. Der Mittelwert lag bei $81,83 \text{ U/l} \pm 64,7 \text{ U/l}$ (SD $65,3$). Tumorpatienten wiesen im Mittel eine deutlich höhere LDH im Punktat auf als die tumorfreien Patienten ($p=0,008$). Verstorbene Patienten hatten im Mittel eine (statistisch nicht signifikant) geringere Aszites-LDH von $103,7 \text{ U/l}$ (SD 130) als die nicht verstorbenen Patienten (LDH $109,1 \text{ U/l}$; SD 155 U/l) ($p=0,886$).

Eiweiß im Punktat

Bei 84 Patienten war der Eiweißgehalt im Punktat untersucht worden. Der Mittelwert lag bei $1,7 \text{ g/dl}$ (SD $1,26$) bei einer Spannweite von $0,3 - 5,8 \text{ g/dl}$. Verstorbene Patienten hatten im Mittel ein (statistisch nicht signifikant) geringeres Gesamteiweiß im Aszites von $1,5 \text{ g/dl}$ (SD $1,2$) versus $1,9 \text{ g/dl}$ (SD $1,3$) als die nicht verstorbenen Patienten ($p=0,189$). Das Punktateiweiß war bei Tumorpatienten ähnlich wie bei tumorfreien Patienten ($2,1 \text{ g/dl} \pm 1,5$ versus $1,6 \text{ g/dl} \pm 1,2$) ($p=0,208$).

Eine Zusammenfassung der erhobenen Punktatparameter zeigt Tabelle 28.

Tabelle 28: Übersicht der Punktatparameter

| Aszites | n | Spannweite | MW (SD) Median | n | MW (SD) Patienten lebend | n | MW (SD) Patienten verstorben | n | MW (SD) Patienten tumorfrei | n | MW (SD) Patienten mit Tumor |
|-----------------|-----|----------------|--------------------------|----|--------------------------------|----|------------------------------------|----|-----------------------------------|----|-----------------------------------|
| Zellzahl/ ul | 103 | 0- 4.900000 | 49701 (485061) 300 | 52 | 1503 (6767) | 51 | 1449 (2605) | 73 | 1567 (5883) | 30 | 1255 (2497) |
| LDH (U/l) | 81 | 19 - 966 | 106 (141) 66 | 38 | 109,0 (155,2) | 43 | 103,7 (130,0) | 60 | 81,8 (65,2) | 21 | 175,9 (246,2) |
| Eiweiß g/dl | 84 | 0,3 – 5,8 | 1,7 (1,26) 1,4 | 40 | 1,9 (1,3) | 44 | 1,5 (1,2) | 61 | 1,6 (1,2) | 23 | 2,1 (1,5) |

Bei Patienten mit spontan bakterieller Peritonitis betrug der Median für das Punktateiweiß $1,4 \text{ g/dl}$.

3.3.9 Klinischer Verlauf

Intensivmedizinisch mussten im Verlauf des stationären Aufenthaltes 30 Patienten behandelt werden. Keine wesentliche Besserung des Krankheitszustandes war bei 14 Patienten zu verzeichnen. Eine Besserung erfuhren 41 Patienten. In klinisch verschlechtertem Zustand verließen 48 Patienten den stationären Aufenthalt. Einen Überblick über das klinische Ergebnis gibt Abb. 11.

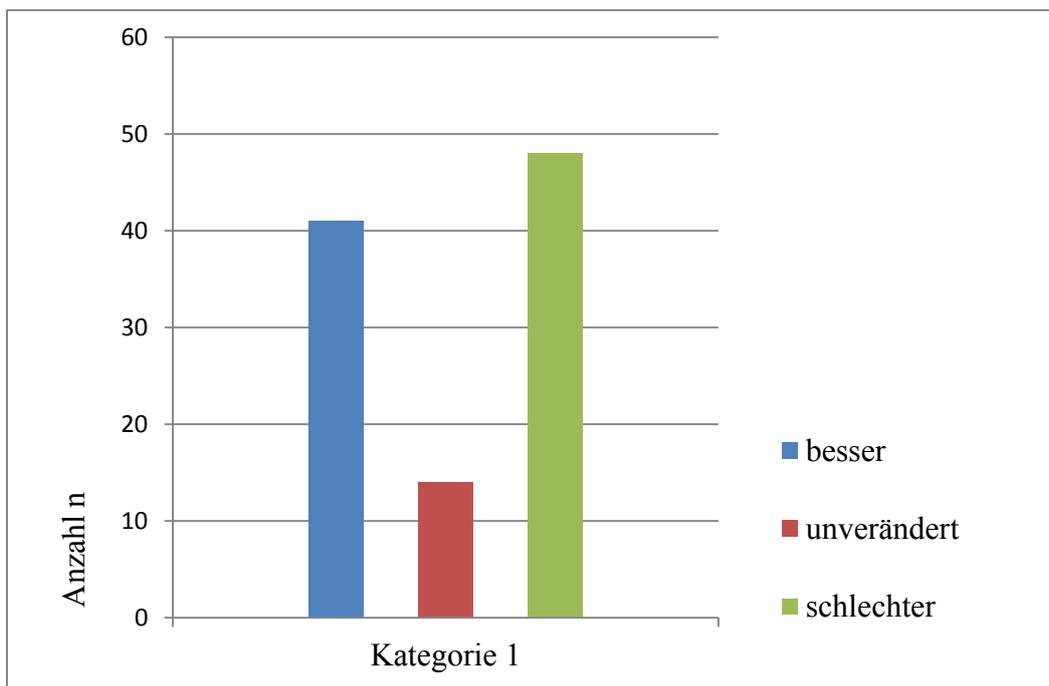


Abb. 11: Klinisches Ergebnis

Patienten mit einer spontan bakteriellen Peritonitis wurden in der Regel antibiotisch behandelt. Nur bei einem Patienten kam es hierbei nicht zu einem Absinken der Zellzahlen im Aszites, d. h. zu einem antibiotischen Therapieversagen. Bei chronischer Cholangitis und nach mehrfach wiederholter Stent-Einlage in den Ductus hepatocholedochus sowie einem hepatorenenalen Syndrom wurde dieser Patient mit massiver Vorschädigung der Leber (Hepatitis C) zur Lebertransplantation verlegt.

Bei den übrigen antibiotisch behandelten Patienten kam es in allen Fällen zu einem deutlichen Rückgang der Zellzahlen im Aszites. Fast alle Patienten wurden auch einer diuretischen Therapie zugeführt. Lediglich 8 Patienten erhielten keine derartige Therapie. Drei Patienten entwickelten unter der diuretischen Therapie eine ausgeprägte Niereninsuffizienz, einer von diesen wurde zur Lebertransplantation verlegt. Zur diuretischen Anwendung kamen in fast

allen Fällen kaliumsparende Diuretika, meist Spironolactone, in Kombination mit Thiaziden und Schleifendiuretika. Für jeden einzelnen Patienten wurde der Mittelwert seiner diuretischen Medikation in mg bestimmt. Der aus diesen Werten für alle diuretisch behandelten Patienten bestimmbare Mittelwert betrug 59,4 mg (SD 33,8) bei einer Spannweite von 20-390 mg.

3.3.10 Komplikationen

Als Komplikation im Behandlungsverlauf wurden das Auftreten einer spontan bakteriellen Peritonitis und der Tod gewertet.

Spontan bakterielle Peritonitis

Bei 70 Patienten kam es formal (Zellzahl der Neutrophilen $> 250/\mu\text{l}$) zu einer spontan bakteriellen Peritonitis. Innerhalb dieser Patientengruppe wurden 63 Patienten antibiotisch behandelt. Bei 7 Patienten erfolgte keine antibiotische Therapie. Von den 63 wegen spontaner bakterieller Peritonitis behandelten Patienten war von 59 Patienten die Dauer der antibiotischen Therapie genau dokumentiert. Sie betrug im Mittel 11 Tage (SD 7) bei einer Spannweite von 2 bis 48 Tagen.

Tod

Im Verlauf des gesamten Beobachtungszeitraumes verstarben 51 Patienten, davon 37 Patienten schon während des ersten stationären Aufenthaltes. Von 30 Patienten, die intensivmedizinisch behandelt werden mussten, verstarben sieben Patienten. Die Gesamt-Mortalitätsrate betrug 49,5 %.

Ein hepatorenales Versagen war bei 15 Patienten die Todesursache. Ihren malignen Erkrankungen erlagen neun Patienten. Fünf Patienten verstarben an einer dekompensierten Leberzirrhose bzw. an einer damit einhergehenden Sepsis. Einer dieser Patienten erlitt ein fulminantes Leberkoma. Ein Patient verstarb an einer Lungenembolie. Blutende Ösophagusvarizen waren bei zwei Patienten die Todesursache. Drei Patienten verstarben an einem Multiorganversagen. Nach dem stationären Aufenthalt verstarben 14 weitere Personen an ihren primären oder sekundären Tumorerkrankungen.

3.3.11 Faktoren mit statistischem Einfluss auf Komplikationen

Spontan bakterielle Peritonitis

Laborchemisch wiesen Patienten mit spontan bakterieller Peritonitis erwartungsgemäß höhere Entzündungswerte auf als Patienten, die davon nicht betroffen waren. Der Serumalbumingehalt war bei Patienten mit spontan bakterieller Peritonitis vermindert. Von 70 Patienten mit nachgewiesener spontan bakterieller Peritonitis war von 61 Patienten das Serumalbumin bekannt. Bei den übrigen Patienten war bei 23 Patienten das Serumalbumin bestimmt worden. Die Mittelwerte waren für Patienten mit und ohne spontan bakterielle Peritonitis ähnlich ($2,6 \pm 0,58$ g/dl versus $2,8 \pm 0,52$ g/dl) ($p > 0,2$).

Tod

Die Einflussfaktoren auf das Versterben von Patienten sind den jeweiligen Unterpunkten zu entnehmen.

3.3.12 Versterben in Abhängigkeit von Komplikationen

Spontan bakterielle Peritonitis

Das Auftreten einer spontan bakteriellen Peritonitis war mit einer hohen Mortalität belastet, auch wenn rechtzeitig und adäquat antibiotisch behandelt wurde. Die spontan bakterielle Peritonitis hatte einen signifikanten Einfluss auf das Überleben der Patienten ($\chi^2=5,72$, $p=0,05$). Sowohl in der Gruppe der mit Antibiotika therapierten Patienten ($n=63$) als auch in der Gruppe, die keine derartige Therapie erhielt ($n=7$), verstarb die Mehrzahl der unter 3.3.6. aufgeführten Patienten (vgl. Tabelle 29).

Tabelle 29: Spontan bakterielle Peritonitis, Versterben und antibiotische Behandlung

| | antibiotisch behandelt n=63 | nicht antibiotisch behandelt n=7 |
|------------|--------------------------------|-------------------------------------|
| Verstorben | 35 (55,6 %) | 5 (71,4 %) |
| Überlebt | 28 (44,4 %) | 2 (6,8 %) |

4. Diskussion

4.1 Allgemeine Diskussion

Über die klinische Charakterisierung und Prognose von Aszitespatienten ist in Deutschland wenig bekannt. Die meisten Aszitesarbeiten stammen aus den USA und Südeuropa. Ziel dieser Arbeit ist es, epidemiologische, klinische oder laborchemische Faktoren zu identifizieren, die einen Einfluss auf die Prognose von Patienten mit Aszites unterschiedlicher Ätiologie haben. Analysiert wurden 103 Patienten, die im Zeitraum der Jahre 2001 bis 2005 im St. Josef-Hospital in Oberhausen auf Grund von Aszites stationär behandelt wurden. Das St. Josef-Hospital ist eine Klinik der Regelversorgung, die etwa 50.000 Menschen in Oberhausen versorgt. Zu einer Änderung von medizinischen Entscheidungen kam es aufgrund des retrospektiven nicht interventionellen Charakters der Untersuchung in keinem Fall. Diagnose und Behandlung der Grund- und Begleiterkrankungen sowie des Aszites selbst richteten sich nach den geltenden Leitlinien.

Der Beobachtungszeitraum entsprach dem Zeitraum zwischen dem Tag der stationären Aufnahme und dem Zeitpunkt der letzten Beobachtung Ende 2005, das heißt, des letzten dokumentierten Ambulanzbesuches, des Datums der Verlegung in eine andere Klinik, bzw. dem Todesdatum. Von den 103 Patienten mit Aszites hatten etwa 80 % eine Lebererkrankung, davon etwa 2/3 eine alkoholbedingte Zirrhose. Bei etwa 20 % der Patienten lagen dem Aszites andere Ursachen zugrunde, meist extrahepatische Malignome. Das mittlere Alter des Patientenkollektives lag bei 60 Jahren.

Die Mortalität über den gesamten Beobachtungszeitraum betrug fast 50 %. Schon während des initialen stationären Aufenthaltes verstarben über 1/3 der Patienten. Von den Leberzirrhosepatienten verstarben im Beobachtungszeitraum fast 60 % der Patienten, während etwa 70 % Aszitespatienten mit einem extrahepatischen Tumor verstarben.

Ein Drittel der Patienten musste während des stationären Aufenthaltes intensivmedizinisch versorgt werden. Bei ungefähr der Hälfte der Patienten konnte bei der Entlassung eine Besserung von Aszites und klinischem Zustand erreicht werden. Nur vier der Patienten wurden zur weiteren Behandlung in eine Klinik mit höherer Versorgungstufe, meist in ein Transplantationszentrum, verlegt.

Univariat identifiziert wurden elf Parameter, die signifikant mit dem Überleben assoziiert sind. Multivariat erwiesen sich nur vier als unabhängige Prädiktoren: das Alter, der Nachweis eines malignen Tumors, die Leukozyten und die Child-Klassifikation.

In der vorliegenden Kohorte von Aszitespatienten eines Krankenhauses der Regelversorgung waren ungefähr 80 % der Aszitesfälle durch eine - meist alkoholbedingte - Lebererkrankung bedingt. Obwohl ein Großteil der Aszitespatienten in gebessertem Zustand entlassen werden konnte, sind die Krankenhausletalität und die Gesamletalität hoch. Nur wenige Patienten wurden in ein Krankenhaus der Maximalversorgung verlegt, die meisten davon in ein Transplantationszentrum. Die klinische Child-Klassifikation hatte auch in dieser Studie einen besseren prädiktiven Wert als einzelne klinische oder laborchemische Parameter. Die Prognose von Aszitespatienten ist zudem vor allem von der jeweiligen Grunderkrankung abhängig.

Alkohol, Hepatitis C und B sowie zunehmend auch die NASH (Nicht Alkoholische Steato-Hepatitis) verursachen in vielen Ländern den Großteil der Leberzirrhosen (Niederau C 2011). Mit etwa 250 Erkrankten pro 100.000 Einwohner pro Jahr kommt die Leberzirrhose auch in Europa häufig vor (Herold G et al. 2010). Dabei wird die Prävalenz der Zirrhose in Deutschland auf 0,7 bis 1 % geschätzt, wenngleich Langzeitstudien zur Inzidenz der Zirrhose rar sind und zum Teil zu sehr diskrepanten Ergebnissen kommen (Niederau C 2011). Männer haben häufiger eine Leberzirrhose als Frauen (Niederau C 2011). Auch die Mehrzahl unserer Studienpatienten war männlichen Geschlechts. Diese geschlechtsspezifischen Unterschiede sind dadurch bedingt, dass Männer häufiger als Frauen hepatogene Noxen wie z.B. Alkohol und Risiken für eine Virushepatitis haben. Kofaktoren und Komorbiditäten bestimmen Inzidenz und Geschlechterverteilung bei der Leberzirrhose (Niederau C 2011). In den westlichen Industrienationen ist die Leberzirrhose am häufigsten auf Alkoholmissbrauch zurückzuführen gefolgt von der chronischen Hepatitis C. So ist auch in Deutschland der Alkoholmissbrauch mit etwa 60 % die häufigste Ursache der Leberzirrhose (<http://www.internisten-im-netz.de>). Die jetzige Kohortenstudie aus einem Krankenhaus der Regelversorgung bestätigt diese Daten.

Epidemiologische Daten zeigen, dass die Leberzirrhose mit 80 % die häufigste Ursache des Aszites ist gefolgt von Malignomen mit etwa 10 % und anderen, selteneren Ursachen (Wiest R, Schölmerich J 2006). Auch in diesem Punkt bestätigt die jetzige Kohortenstudie die Daten der Literatur.

Eine über zwölf Jahre durchgeführte retrospektive französische Studie befasste sich mit der Entwicklung diagnostischer Möglichkeiten und den Behandlungsverfahren des hepatozellulären Karzinoms bei 729 Patienten. In über 90 % der Fälle lag bei einem HCC auch eine Leberzirrhose vor. Die Leberzirrhose wurde in dieser französischen Studie in 68 % der Fälle durch Alkohol verursacht. Viral induzierte Hepatitiden hatten einen Anteil von 15,4 % (12,5 % HCV und 2,9 % HBV). Kryptogene Ursachen wurden 13,1 % der Patienten zugeordnet (Ollivier I et al. 2010). Die Ursachen, die in unserer Studienkohorte zur Leberzirrhose und damit zur Aszitesbildung führten, entsprechen annähernd den Daten dieser französischen Studie und Angaben in anderen Veröffentlichungen. Unsere Kohorte entspricht einem repräsentativen Querschnitt von Patienten, die wegen Aszites im westeuropäischen Raum und in Deutschland behandelt werden.

Der Beobachtungszeitraum der Patienten entsprach dem Zeitraum zwischen dem Zeitpunkt der stationären Aufnahme in den Jahren 2000 und 2005 und dem Zeitpunkt des letzten Ambulanzbesuches bzw. dem Todesdatum. Die Betreuung von lebererkrankten Patienten erfolgt im St. Josef Hospital in Oberhausen durch die Klinikambulanz mit KV-Ermächtigung. Über den Studienzeitraum von fünf Jahren dokumentiert werden konnten so auch Verlaufsdaten der Patienten, sofern sie nicht vorher verstarben.

4.2 Spezielle Diskussion

Unter den untersuchten Parametern waren die Child-Klassifikation, das Patientenalter, das Vorhandensein von malignen Tumoren, die Leukozytenzahl und die hepatische Enzephalopathie unabhängige Prädiktoren für das Überleben der Patienten, wenn die Analyse univariat unter Einschluss der Child-Klassifikation durchgeführt wurde. Die Ätiologie der zum Aszites führenden Erkrankung, die spontan bakterielle Peritonitis, das Bilirubin, das Albumin, sowie das Natrium und Kreatinin waren univariat weitere unabhängige prognostische Prädiktoren. Die genannten Einzelfaktoren waren univariat auch dann signifikant, wenn die Analyse ohne die Child-Klassifikation durchgeführt wurde.

In Anknüpfung an die schon diskutierten epidemiologischen Daten der vorliegenden Studie ist erwähnenswert, dass die Ätiologie der Grunderkrankung in unserer Studie univariat einen signifikanten Einfluss auf das Überleben der Patienten hatte.

In der Literatur hängt die Prognose einer beispielsweise alkoholbedingten Leberzirrhose vor allem auch vom Schweregrad der Zirrhose und damit auch vom Nachweis eines Aszites ab. Dabei ist die Variabilität der Letalität aber erheblich: in der Literatur verstarben innerhalb von fünf Jahren nach Diagnose der Zirrhose 20 - 90 % der Betroffenen (Niederau C 2011). Bei gleichem Beobachtungszeitraum unserer Untersuchung verstarben 37 % der betroffenen Patienten (20 von 54). Sie überlebten im Mittel 2,7 Jahre. Auch bei chronischer Hepatitis B und C ist die Prognose eingeschränkt, wenn bereits eine Leberzirrhose vorliegt; die Prognose verschlechtert sich nach der ersten Dekompensation nochmals erheblich (Niederau C 2011). Abhängig vom Schweregrad der Zirrhose lag die 5-Jahres-Überlebensrate bei etwa 50 % (Schreier E et al. 2003). In unserer Untersuchung verstarben 78 % der HBV- und 71 % der HCV-assoziierten Zirrhosepatienten mit Aszites. Die mittleren Überlebenszeiten betragen für beide Patientengruppen weniger als ein Jahr. Die in der Literatur ausgewiesene schlechte Prognose betätigte sich damit auch in unserer Kohorte. Bei der Sterblichkeit in unserer Kohorte ist auch zu berücksichtigen, dass zahlreiche Patienten zusätzlich zu Zirrhose und Aszites bereits ein hepatozelluläres Karzinom entwickelt hatten. Die meisten HCC-Erkrankungen entwickeln sich auf dem Boden einer Leberzirrhose. Bei Patienten mit chronischer Hepatitis B ist das Risiko altersabhängig und steigt von 0,5 % pro Jahr bei jüngeren Patienten bis auf 1 % pro Jahr bei Patienten über 70 Jahren an. Liegt zusätzlich eine Zirrhose vor, steigt das Risiko sogar auf ca. 5 % pro Jahr (Bergk A, Schott E 2011). Bei der chronischen Hepatitis C ist das Risiko hingegen erst dann signifikant erhöht, wenn eine höhergradige Fibrose oder Zirrhose besteht; dann steigt das HCC-Risiko aber auf bis zu 10-20 % in 5-8 Jahren an (Niederau C et al. 1996; Bergk A, Schott E 2011). Auch bei Zirrhosen anderer Genese, etwa der alkoholischen Zirrhose, ist das HCC-Risiko deutlich erhöht. Eher selten tritt ein HCC bei der autoimmunen Hepatitis und der primär biliären Zirrhose auf. In der jetzigen Kohorte hatte nur ein Patient mit Autoimmunhepatitis ein HCC entwickelt. Das Auftreten des HCC bei einer Leberzirrhose verschlechtert die Überlebenswahrscheinlichkeit natürlich erheblich. So war die Prognose bei Vorliegen eines HCC wie auch bei Nachweis von Lebermetastasen extrahepatischer Tumore besonders schlecht. Die Mortalität beim HCC war dabei noch höher als bei Patienten mit extrahepatischen Tumoren.

Ist die Ursache der Aszitesbildung ausschließlich ein Tumor, so beeinflusst die Art des Tumors, der Grad der Metastasierung und eine bestehende Peritonealkarzinose die Überlebenswahrscheinlichkeit. Zusätzliche ungünstige Faktoren sind männliches Geschlecht,

hohes Alter, Nikotin- und Alkoholkonsum, Übergewicht und ein metabolisches Syndrom (Bergk A 2011). Ein großer Teil der Zirrhotiker verstirbt aber auch an „extrahepatischen“ Komplikationen, wie z. B. Pneumonien, wobei eine chronische Lebererkrankung dabei oft der Wegbereiter ist (Niederau C 2011). Die verschiedenen Arten von Lebererkrankungen haben unterschiedliche krankheitsimmanente und begleitende Risikofaktoren, die einen wesentlichen Einfluss auf die Überlebenswahrscheinlichkeit haben. Die Ätiologie bestimmt teilweise auch die Pathogenese der Komplikationen. Eine hepatische Enzephalopathie ist ebenso wie das Vorkommen von portokavalen Umgehungskreisläufen an einen strukturellen Leberschaden gebunden. Beide Faktoren korrelierten damit natürlich auch mit der Ätiologie. Die Mittelwertunterschiede des im Punktat bestimmten Gesamteiweißes waren bei allen Ätiologien signifikant, ebenso wie die in der tumorfreien Patientengruppe. Die Leberzirrhose als pathogenetische Endstrecke der meisten vorliegenden Lebererkrankungen verursacht in der Regel einen sinusoidalen Hochdruck mit Ausbildung eines portalen Aszites. Ein portaler Aszites ist mit der Bildung eines eiweißarmen Transsudats verbunden, während ein maligner Aszites sich meist durch ein eiweißreicheres Exsudat auszeichnet. Der Diskriminationswert liegt in der Literatur bei 2,5 g/dl (Wiest R, Schölmerich J 2006). Unsere Studiendaten konnten dies bestätigen. Patienten mit äthyltoxischer Leberzirrhose hatten im Mittel das niedrigste Gesamteiweiß im Aszites, Patienten mit Tumorerkrankungen und malignen Aszites wiesen deutlich höhere Werte aus. Ein niedriges Gesamteiweiß im Aszites ist zudem mit einer erhöhten Rate an Infektionen assoziiert, insbesondere mit der spontan bakteriellen Peritonitis (Lotterer E 2011). Tatsächlich entwickelte in unsere Kohorte ein erheblicher Teil der Patienten mit äthyltoxischer Leberzirrhose eine spontan bakterielle Peritonitis bzw. andere Infektionen, wie z. B. Pneumonien, Harnwegsinfekte und Bronchitiden.

Bei den Patienten ohne Tumore hatten die mit äthyltoxischer Zirrhose ein geringeres Punktateiweiß als die mit viral induzierter Leberzirrhose. Dieser Unterschied ist in der Literatur bisher weder beschrieben noch untersucht worden.

Das Alter ist in der Literatur und in jetzigen Kohorte ein wichtiger Prognosefaktor von Aszitespatienten mit Leber- und Tumorerkrankungen (Reddy SK et al. 2012, Rogha M et al. 2011, Kirchner G et al. 2010). Komorbiditäten und andere im Alter gehäuft auftretende Faktoren verschlechtern die Progression diverser Lebererkrankungen. Hierzu zählen die alkohol- und virus-induzierten Lebererkrankungen (Nasta P 2011). Zudem sind Leberfibrose und -zirrhose Präkanzerosen für ein HCC (Tacke F, Trautwein C 2011). Alter und Länge der

zugrunde liegenden Lebererkrankungen korrelieren eng und erhöhen damit das Risiko von Zirrhose und HCC. Die Mehrzahl der untersuchten Patienten hatte eine chronische Lebererkrankung, die im Verlauf zu Zirrhose und Aszites führte. Mehr als 15 % dieser Patienten hatte zudem schon ein HCC entwickelt. Wie bereits diskutiert, ist die Prognose von Aszitespatienten mit Zirrhose und HCC besonders schlecht, auch im Vergleich zu den Aszitespatienten, die eine Zirrhose ohne HCC hatten.

Für fast alle Tumorentitäten einschließlich des HCC steigt das Krebsrisiko mit fortschreitendem Alter. Auch in der jetzigen Kohorte waren Tumorpatienten älter als Patienten ohne einen malignen Tumor; dies traf ähnlich für das HCC und extrahepatische Malignome zu. Tumorfremde Patienten hatten zudem eine fünffach längere Überlebenszeit als die mit einem Malignom (216 Tage vs. 1046 Tage). Alter und Tumornachweis korrelierten entsprechend eng miteinander. Patienten mit einem HCC hatten die geringste mittlere Überlebenszeit; fast alle Patienten mit einem HCC hatten auch eine Leberzirrhose. Das HCC und die Dekompensation kennzeichnen schon einzeln eine progressiv verlaufende Zirrhose mit schlechter Prognose. Die beste Prognose in unserer Kohorte hatten Patienten, die nur an extrahepatischen Tumoren erkrankt waren, gefolgt von Patienten mit extrahepatischen Tumoren und Lebermetastasen. Eine Metastasierung bedeutet ein fortgeschrittenes Tumorleiden. Auch eine Lebermetastasierung kann zu einem zunehmenden Ausfall der Leberfunktion mit Aszites führen. Auch in dieser Patientengruppe war eine schlechte Prognose mit einem hohen Alter assoziiert.

Als einziger Laborwert zeigten die Leukozyten einen unabhängigen Einfluss auf das Outcome der Patienten. Bei verstorbenen Patienten waren die Leukozyten im Mittel signifikant erhöht. Erhöhte Leukozyten können Ausdruck einer Begleitinfektion im Endstadium einer Leberzirrhose oder Tumorerkrankung sein.

Eine erhöhte Morbidität und Mortalität von Aszitespatienten geht insbesondere mit der spontan bakteriellen Peritonitis einher (Gordon FD 2012). Die Leukozytose ist hier oftmals aber nur gering ausgeprägt. Der Nachweis selbst gelingt über die Bestimmung von neutrophilen Granulozyten im Punktat. Nur in der Minderzahl der Patienten gelingt der Nachweis von Bakterien in der Kultur des Punktats. Die spontan bakterielle Peritonitis war in unserer Studie ein univariat signifikanter Parameter ($p=0,05$) für das Versterben. Unsere Studie unterschied bei den von einer spontan bakteriellen Peritonitis betroffenen Patienten

nicht zwischen einer „kompletten“ spontan bakteriellen Peritonitis (Nachweis von Keimen und erhöhter Neutrophilenzahl im Aszites), dem Bacteraszites (Nachweis von Keimen ohne erhöhte Neutrophilenzahl im Aszites) und dem neutrozytischen Aszites (erhöhte Neutrophilenzahl im Aszites und Fehlen von Keimen in der Kultur). Obwohl die Mortalitätsraten dieser drei Formen unterschiedlich sind, liegen sie doch alle auf einem hohen Niveau (Lotterer E 2011). In unserer Kohorte verstarb die Mehrzahl der an einer spontan bakteriellen Peritonitis erkrankten Patienten während des Beobachtungszeitraums. Eine niedrige Eiweißkonzentration im Aszites (< 10 g/l) gilt als unabhängiger Risikofaktor eine spontan bakterielle Peritonitis zu entwickeln (Lotterer E 2011). Als Punktatparameter wurde in der jetzigen Studie das Gesamteiweiß des Aszites statistisch ausgewertet. Patienten mit spontan bakterieller Peritonitis hatten im Median ein Punktateiweiß von 14 g/l. In der Literatur ist die Inzidenz einer spontan bakteriellen Peritonitis bei einer Eiweißkonzentration im Aszites von > 10 g/l im Vergleich zu Patienten mit einer Eiweißkonzentration ≤ 10 g/l geringer (Lotterer E 2011). Im Vergleich zur Literatur war das Punktateiweiß in der jetzigen Kohorte eher hoch.

Die hepatische Enzephalopathie (HE) war mit einer besonders schlechten Prognose assoziiert. Als zentralnervöse Störung tritt sie im Zusammenhang mit Lebererkrankungen auf und ist dabei sowohl in der akuten als auch in der chronischen Form prinzipiell reversibel (Ferenci P 2011). In ihrer Häufigkeit und ihren Auswirkungen auf Alltagsfähigkeiten wird die hepatische Enzephalopathie unterschätzt (Siegmund-Schultze N 2012). Den Zusammenhang zwischen gestörter Leber- und Hirnfunktion gänzlich aufzuklären, ist bis heute Gegenstand der Forschung. Eine wichtige Rolle haben über den Darm resorbierte, aber nicht mehr auf hepatischem Weg abgebaute neurotoxische Substanzen. Dazu zählen insbesondere Ammoniak und Mangan. Ammoniak wird bei fehlender Entgiftung im Harnstoffzyklus der Leber in den Astrozyten des ZNS metabolisiert. Das entstehende osmotisch wirksame Glutamin führt zu einer Schwellung der Astrozyten mit der Folge eines „low grade“ Hirnödems (Häussinger D, Görg B 2010). Zwischen 30 und 70 % der Zirrhotiker sind von einer hepatischen Enzephalopathie betroffen (Siegmund-Schultze N 2012). In unserer Studienpopulation lag bei 45 % der Aszitespatienten eine hepatische Enzephalopathie vor. Gastrointestinale Blutungen mit vermehrter Freisetzung von NH_3 , diuretische Therapie und Infektionen lösen am häufigsten eine hepatische Enzephalopathie aus oder verschlechtern eine schon vorhandene hepatische Enzephalopathie (Wettstein M et al. 2003, Brüning A 2008) In seltenen Fällen können auch eine chronische Hepatitis mit portalem Hochdruck und Lebermetastasen die

Ursache der hepatischen Enzephalopathie sein (<http://www.leberinfo.de/leber/webpage/17>). Die Art und die Anzahl möglicher auslösender Faktoren sind oft ein Hinweis auf bestehende Ko- und Multimorbidität leberzirrotischer Patienten. Diese Patienten prägten auch unsere Studienpopulation. Das Bilirubin war bei den an einer hepatischen Enzephalopathie Erkrankten doppelt so hoch wie bei nicht daran Erkrankten, der Quick-Wert bei diesen Patienten entsprechend erniedrigt, ebenso wie das Punktateiweiß. Die Prognose von Patienten mit hepatischer Enzephalopathie ist bei hohen Bilirubinwerten besonders schlecht (Udayakumar N et al. 2007). Das beschriebene klinische Bild und die Laborwerte weisen darauf hin, dass die meisten Patienten in der jetzigen Kohorte eine fortgeschrittene Leberzirrhose hatten, was angesichts des Aszites auch zu erwarten war.

Die Child-Klassifikation ist eine seit langen klinisch bewährte Methode zur Einschätzung des Schweregrades einer Leberzirrhose. Die Child-Klassifikation wurde in ihren Grundzügen schon vor fast fünfzig Jahren entwickelt und zeichnet sich bis heute durch eine hohe klinische Akzeptanz für die prognostische Einschätzung von Zirrhosepatienten aus. Mit Hilfe der Child-Klassifikation lässt sich auch die Wahrscheinlichkeit wichtiger Komplikationen einschätzen. Als solche gelten z. B. die spontan bakterielle Peritonitis und die Varizenblutung (Ghany M 2003). Von diesen Komplikationen war in unserer Studie nur die spontan bakterielle Peritonitis mit dem Versterben signifikant korreliert. Die 1964 von Child und Turcotte entwickelte und 1973 von Pugh modifizierte Child-Turcotte-Pugh-Klassifikation ist der bekannteste und gebräuchlichste prognostische Score für Patienten mit Leberzirrhose (Rädle J et al. 2007; Child CG, Turcotte JG 1964). Eine andere, jüngere Klassifikation ist der MELD-Score (Model for End-Stage Liver Disease), der ursprünglich zur Beurteilung der Überlebensraten nach TIPS Implantation entwickelt wurde und aus dem Mayo-TIPS-Model hervorgegangen ist. Der MELD-Score wird heute vor allem benutzt, um die Dringlichkeit für eine Lebertransplantation festzulegen (Wiesner R et al. 2003, Strahl S, Maier KP 2006). Eine Lebertransplantation wurde in unserer Studienkohorte während des Beobachtungszeitraums nur bei zwei Patienten durchgeführt, so dass die statistische Signifikanz dieses Scores nicht untersucht wurde. Die Child-Klassifikation war der stärkste unabhängige Vorhersagewert für das Outcome der Patienten überhaupt. Patienten mit dem Stadium Child C hatten die geringste mittlere Überlebenszeit gefolgt von Patienten mit den Stadien Child B und A. Mit zunehmenden Child-Stadien sank auch in der vorliegenden Kohorte die mittlere Überlebenszeit von fast drei Jahren für Patienten im Stadium Child A auf nur ein Jahr für Patienten im Stadium Child C. Die Child-Klassifikation zeigte auch einen hoch signifikanten

Zusammenhang mit dem Punktateiweiß ($p < 0,05$). Mit steigenden Child-Stadien fanden sich abnehmende Proteinkonzentrationen im Aszites. In der Literatur ist vorbeschrieben, dass die Proteinkonzentration im Aszites dem Pfortaderdruck umgekehrt proportional ist (Dennebaum R 2005).

Die Beeinflussbarkeit des Aszites und der Grad der hepatischen Enzephalopathie sind Parameter des Child-Pugh-Scores, die der subjektiven Einschätzung des untersuchenden Arztes unterliegen. Bei den Einzelparametern wurde die hepatische Enzephalopathie deshalb nur als kategoriale Variable mit dem Outcome korreliert. Der Aszites wurde nicht als kategoriale oder kontinuierliche Variable mit der Prognose assoziiert, da entsprechend dem Studiendesign alle Patienten einen Aszites aufwiesen. Die einzelnen Parameter des Child-Scores waren ansonsten mit Ausnahme des Quick-Wertes alle univariat mit dem Überleben der Patienten assoziiert. Die statistische Signifikanz der Einzelfaktoren war aber deutlich geringer als die der Child-Klassifikation.

Das Serum-Bilirubin hatte einen signifikanten Einfluss auf die Überlebenszeit. Die prognostische Bedeutung des Bilirubin für das Outcome von Patienten mit Lebererkrankungen bestätigen auch andere Studien (Yoneyama K et al. 2004). Diese beschäftigen sich in den letzten Jahren zunehmend damit, Prognosefaktoren für Patienten auf der Warteliste für eine Lebertransplantation zu identifizieren (Piekarska A et al. 2008, Lee YM et al. 2006) und Patienten zu identifizieren, die vom einem TIPS profitieren (Rajan DK et al. 2002, Russo MW et al. 2002, Pan JJ et al. 2008). Patienten auf der Transplantationsliste und Patienten mit geplantem TIPS haben in der Regel einen Aszites. Diese Studien eignen sich also gut zum Vergleich mit unserer Untersuchung. Bilirubin ist als Indikator einer Leberfunktionsstörung in diesen Studien wie auch in unserer Untersuchung ein signifikanter Prädiktor für das Outcome. Verstorbene Patienten hatten in unserer Untersuchung ein deutlich höheres Bilirubin als die überlebenden Patienten. Einen signifikanten Einfluss auf die Überlebenszeit unserer Studienpatienten hatte zudem das Serum-Albumin.

Salerno F. et al. untersuchten zwischen 1983 bis 1989 134 Patienten mit Aszites auf der Suche nach prognostischen Faktoren für eine Lebertransplantation. Dazu wurden 31 Variablen statistisch ausgewertet. Der Beobachtungszeitraum betrug 31 ± 23 Monate. Ein niedriger Serum-Albuminspiegel, ein hoher Serum-Bilirubinspiegel, eine hohe Gamma-GT, ein hohes Alter und eine hepatische Enzephalopathie waren neben einem hohen Child-Pugh-Score

unabhängige prognostische Faktoren für das Überleben. Den prognostisch höchsten Wert hatte aber der refraktäre Aszites (Salerno F 1993).

Um bessere Prognosefaktoren für Patienten mit Leberzirrhose zu finden, analysierten Magliocchetti N. et al. den Verlauf von 494 Patienten mit Leberzirrhose nach Erstmanifestation einer Dekompensation, u. a. definiert durch das Auftreten von Aszites. Das Überleben wurde mit 26 prognostischen Variablen korreliert. Im Beobachtungszeitraum verstarben 351 Patienten; die Prognose war also noch schlechter als in unserer Kohorte. Diese Studie identifizierte sieben mit dem Überleben univariat assoziierte Variablen, u. a. das Serum-Albumin und die hepatische Enzephalopathie. Ähnlich wie in unserer Studie war die Child-Pugh-Einteilung aber der beste Prognoseparameter.

Die uneingeschränkt vorteilhafte Beurteilung des Child-Pugh-Scores hat im Laufe der Jahre einen Wandel erfahren. Der Child-Pugh-Score hat sich in fast allen Studien bei Patienten mit Aszites, Ösophagusvarizenblutungen und hepatozellulärem Karzinom sowie in vielen anderen Zirrhosekohorten als guter Prognoseparameter bestätigt (Strahl S, Maier KP 2006; Fernandez EG et al. 2001, Merkel C et al. 2000, Barbara L et al. 1992). Mit seinem nicht linearen Anstieg des Schweregrades und des Mortalitätsrisikos vom Stadium A bis C, der gleichen Gewichtung aller Parameter und der subjektiven Interpretation von Aszites und hepatischer Enzephalopathie, insbesondere aber wegen des fehlenden Einbezug der Nierenfunktion, sind dem Child-Score bei speziellen Fragestellungen Grenzen gesetzt (Strahl S, Maier KP 2006). Dies betrifft insbesondere das Management der Verteilung von Spenderlebern auf der Transplantationsliste. Hierfür eignet sich der erstmals 2002 eingeführte MELD-Score besser. In den MELD-Score geht die Nierenfunktion in Form des Kreatinin als Prognosefaktor ein. Nimmt man die heute allgemein anerkannte „forward“-Theorie des zum Aszites führenden Pathomechanismus als Grundlage zum Verständnis dafür, wie es zur Aszitesbildung kommt, wird der enge Zusammenhang zwischen Leber- und Nierenfunktion deutlich.

Das Serumkreatinin war als Nierenfunktionsparameter auch in unserer Studienkohorte von Aszitespatienten ein stärkerer Prognoseprädiktor als die einzelnen Leberfunktionsparameter. Auch das Serumnatrium war eng mit der Überlebensrate assoziiert. Damit wird auch in unserer Kohorte deutlich, wie wichtig die Nierenfunktion für die Prognose von Aszitespatienten ist. Der „forward“-Theorie folgend kommt es bei der Entstehung von Aszites durch die Aktivierung des RAAS, des sympathischen Systems und des ADH zu einer

vermehrten Natrium- und überproportionalen Wasserretention mit der Folge einer Verdünnungshyponatriämie bei maskierter Hypervolämie. Dem folgt auch der therapeutische Ansatz einer Natriumrestriktion bei angestrebter Wasserausscheidung mittels Spironolacton bzw. Schleifendiuretika. Verursacht werden kann eine Hyponatriämie auch durch Einsatz von Diuretika, Paracentese und Infektionen. Eine Hyponatriämie bei Leberzirrhose ist mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität verbunden. Es gibt auch Hinweise darauf, dass eine Hyponatriämie die Gehirnfunktionen beeinträchtigt und so eine Prädisposition für eine hepatische Enzephalopathie darstellt (Ginès P, Guevara M 2008). Sehr stark ausgeprägte Hyponatriämien zirrhotischer Patienten korrelieren zudem mit dem Auftreten der spontan bakteriellen Peritonitis und dem hepatorenenalen Syndrom (Sigal SH 2012). Gezeigt wird die Bedeutung von Hyponatriämien im klinischen Verlauf von Lebererkrankungen in Studien, die eine enge Assoziation der Child- und MELD-Scores mit dem Serumnatrium zeigen; in diesen Studien konnte das Überleben besser vorhergesagt werden, wenn man das Serumnatrium mit den Scores kombinierte (Sersté T et al. 2012; Kim WR et al. 2008).

In der vorliegenden Untersuchung hatten verstorbene Patienten schon zum Studieneinschluss im Mittel einen signifikant erhöhten Kreatininwert. Das erhöhte Kreatinin war univariat mit einer schlechten Prognose verbunden. Bei der Entstehung von Aszites führt die Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems zu einer Verminderung der glomerulären Filtrationsrate. Bei dekompensierter Leberzirrhose führt die Zunahme der portalen Hypertension und eine immer weiter gesteigerte Aktivierung des RAAS als Folge einer Verminderung des effektiven Blutvolumens zu einem funktionellen Nierenversagen. Die Beurteilung des Serum-Kreatinins bei Aszitespatienten mit Leberzirrhose ist allerdings problematisch. Obwohl das Kreatinin sicher ein guter Prognosemarker bei der Leberzirrhose ist, beurteilt es die Nierenfunktion dieser Patienten nur ungenau. Die auf dem Serum-Kreatinin basierenden Formeln berechnen die glomeruläre Filtrationsrate insbesondere bei der Leberzirrhose wahrscheinlich ungenau und zu hoch (Francoz C et al. 2010). Viele Patienten mit Leberzirrhose haben eine verminderte Synthese von Kreatin in der Leber und eine atrophische Muskulatur und somit primär schon niedrige Serum-Kreatininspiegel (Sherman DS et al. 2003). Erhöhte Kreatininspiegel weisen deshalb bei diesen Patienten wahrscheinlich auf eine besonders ausgeprägte Nierenfunktionsstörung hin. Eine Verschlechterung der Nierenfunktion tritt oft bei forcierter Diuretika-Therapie auf und kann in ein hepatorenales Syndrom münden. Zahlreiche Studien bestätigen die hohe prognostische Wertigkeit des Serum-Kreatinin bei Patienten mit Leberzirrhose.

Die verschiedene Ätiologie der zum Aszites führenden Grunderkrankung korrelierte mit dem Überleben nur univariat signifikant. Der Nachweis eines malignen Tumors hingegen war ein starker uni- und multivariater Prädiktor für die Prognose. Für die Behandlung des malignen Aszites gibt es bislang keine formalen Leitlinien (Cavazzoni E et al. 2012). Die Behandlung erfolgte bei unseren Patienten symptomatisch durch Gabe von Diuretika und Paracentese. In die Studie eingeschlossen waren Patienten, die als Folge ihrer viralen oder äthyltoxischen Leberzirrhose ein HCC entwickelten und Patienten mit extrahepatischen Tumoren ohne bzw. mit Leberfiliae. Die Leberzirrhose wird allgemein als Präkanzerose für die Entwicklung eines hepatozellulären Karzinoms (HCC) angesehen, wenngleich die genaue Karzinogenese nicht bei allen Grunderkrankungen im Detail geklärt ist (Okuda H 2007, Fattovich G et al. 2004). Beispielsweise werden der Infektion mit Hepatitisviren in der Literatur zum Teil eigene, vom zirrhotischen Umbau unabhängige karzinogene Eigenschaften zugeschrieben (De Mitri MS et al. 1995; Mc Givern DR, Lemon SM 2011). Wie in der vorliegenden Studie sind die meisten Fälle von hepatozellulären Karzinomen auf dem Boden einer Leberzirrhose mit Hepatitis B- und Hepatitis C-Infektionen sowie der äthyltoxischen Leberzirrhose assoziiert (El-Serag HB 2012). Nur ein Studienpatient hatte ein HCC ohne eine solche Prädisposition entwickelt. Aszitespatienten mit Leberzirrhose und HCC hatten mit einer mittleren Überlebenszeit von nur 75 Tagen eine besonders schlechte Prognose. Bei den meisten dieser Patienten kann keine Resektion, keine Radiofrequenzablation und keine Chemoembolisation mehr erfolgen. Auch die Möglichkeiten der Transplantation sind dann sehr eingeschränkt, da die oben genannten Maßnahmen auch als „Bridging“ bis hin zur Transplantation nicht mehr in Frage kommen. Die meisten Patienten mit tumoröser Veränderungen der Leber hatten zudem einen ausgeprägten portalen Hochdruck.

Die vorliegende Studie umfasste auch 12 Patienten, die allein aufgrund von extrahepatischen Tumoren einen malignen Aszites entwickelten. Die Leber stellt neben den Lymphknoten die häufigste Lokalisation für Organmetastasen dar. Der portalvenöse Zufluss aus dem Darm zur Leber ist bei Kolon- und Rektum-Karzinomen für die hohe Anzahl hepatischer Metastasierungen verantwortlich. Man schätzt, dass bereits bei Diagnosestellung eines kolorektalen Primärtumors schon 25 % der Patienten Lebermetastasen haben. Die hepatische Metastasierung bei den betroffenen Patienten unserer Studienpopulation ging ausschließlich von kolorektalen Tumoren aus. Waren extrahepatische Tumore ohne intrahepatische Metastasierung (n=7) ursächlich für den Aszites, so handelte es sich um Magen-, Gallenblasen- und Blasenkarzinome. Ein Patient hatte ein Mesotheliom. Ein maligner Aszites

wird hier wohl durch peritoneale Aussaat des Tumors verursacht und ist fast immer mit einer palliativen Situation verbunden. Bei einer Infiltration von Tumorzellen in das Peritoneum muss von einer multiplen Metastasierung mit deutlich eingeschränkter Lebenserwartung ausgegangen werden. Alle betroffenen Patienten in der jetzigen Kohorte verstarben während des Beobachtungszeitraums, wenn zusätzlich auch Lebermetastasen vorlagen. In der vorliegenden Studie hatten diese Patienten eine um zwei Drittel kürzere mittlere Überlebenszeit als Patienten ohne Lebermetastasen.

5. Zusammenfassung

Über die klinische Charakterisierung und Prognose von Aszitespatienten in Deutschland ist wenig bekannt. Ziel dieser Arbeit ist es, epidemiologische, klinische oder laborchemische Faktoren zu identifizieren, die einen Einfluss auf die Prognose von Patienten mit Aszites unterschiedlichen Ätiologie haben.

Analysiert wurden 103 Patienten, die im Zeitraum der Jahre 2001 bis 2005 im St. Josef-Hospital in Oberhausen auf Grund von Aszites stationär behandelt wurden. Das St. Josef-Hospital ist eine Klinik der Regelversorgung, die etwa 50.000 Menschen in Oberhausen versorgt. Zu einer Änderung von medizinischen Entscheidungen kam es aufgrund des retrospektiven nicht interventionellen Charakters der Untersuchung in keinem Fall. Der Beobachtungszeitraum entspricht dem Zeitraum zwischen dem Tag der stationären Aufnahme und dem Zeitpunkt der letzten Beobachtung Ende 2005, das heißt, des letzten dokumentierten Ambulanzbesuches, des Datums der Verlegung in eine andere Klinik, bzw. dem Todesdatum.

Von den 103 Patienten mit Aszites hatten 83 eine Lebererkrankung (80,6 %), die meisten davon hatten eine alkoholbedingte Zirrhose ($54/83 = 65,1\%$). Bei 20 der 103 Patienten (19,4 %) lagen dem Aszites andere Ursachen zugrunde, meist extrahepatische Malignome ($n=13$).

Die Mortalität über den gesamten Beobachtungszeitraum betrug 49,5 % aus. Schon während des initialen stationären Aufenthaltes verstarben 37 Patienten (36 %). Von den Leberzirrhosepatienten verstarben im Beobachtungszeitraum 49 der 83 Patienten (59,0 %), während 9 der 13 Aszitespatienten mit einem extrahepatischen Tumor verstarben (69,2 %).

Ein Drittel der Patienten mussten während des stationären Aufenthaltes intensivmedizinisch versorgt werden. Bei ungefähr der Hälfte der Patienten konnte bei der Entlassung eine

Besserung von Aszites und klinischem Zustand erreicht werden. Nur vier der Patienten wurden zur weiteren Behandlung in eine Klinik mit höherer Versorgungsstufe, meist in ein Transplantationszentrum verlegt.

Univariat identifiziert wurde elf Parameter, die signifikant mit dem Überleben assoziiert waren. Multivariat erwiesen sich nur vier als unabhängige Prädiktoren: das Alter, der Nachweis eines malignen Tumors, die Leukozyten und die Child-Klassifikation.

In der vorliegenden Kohorte von Aszitespatienten eines Krankenhauses der Regelversorgung waren ungefähr 80 % der Aszitesfälle durch eine - meist alkoholbedingte - Lebererkrankung bedingt. Obwohl ein Großteil der Aszitespatienten in gebessertem Zustand entlassen werden konnte, waren Krankenhaus- und Gesamtleblichkeit hoch. Nur wenige Patienten wurden in ein Krankenhaus der Maximalversorgung verlegt, die meisten davon in ein Transplantationszentrum. Die klinische Child-Klassifikation hatte auch in dieser Studie einen besseren prädiktiven Wert als einzelne klinische oder laborchemische Parameter. Die Prognose von Aszitespatienten ist zudem vor allem von der jeweiligen Grunderkrankung abhängig.

6. Literaturverzeichnis

Alaniz C, Regal RE (2009) Spontaneous Bacterial Peritonitis: A review of treatment options. *Pharmacy and Therapeutics* 34: 204-210

AL-Shaiba R, Mcmillan DC, Angerson WJ, Leen E, Mcardle CS, Horgan P (2004) The relationship between hypoalbuminaemia, tumour volume and the systemic inflammatory response in patients with colorectal liver metastases. *Br J Cancer* 91: 205-207

Angeloni S, Nicolini G, Merli M, Nicolao F, Pinto G, Aronne T, Attili AF, Riggio O (2003) Validation of automated blood cell counter for the determination of polymorphonuclear cell count in the ascitic fluid of cirrhotic patients with or without spontaneous bacterial peritonitis. *Am J Gastroenterol* 98: 1844-1848

Arroyo V, Bosch J, Gaya-Beltran J, Kravetz D, Estrada L, Rivera F, Rodes J (1981) Plasma renin activity and urinary sodium excretion as prognostic indicators in nonazotemic cirrhosis with ascites. *Ann Intern Med* 94: 198-201

Arroyo V, Gines P (1992) Arteriolar vasodilation and the pathogenesis of the hyperdynamic circulation and renal sodium and water retention in cirrhosis. *Gastroenterology* 102: 1077-85

Barbara L, Benzi G, Gaiani , Fusconi F, Zironi G, Siringo S, Rigamonti A, Barbara C, Grigioni W, Mazziotti A (1992) Natural history of small untreated hepatocellular carcinoma in cirrhosis: a multivariate analysis of prognostic factors of tumor growth rate and patient survival. *Hepatology* 16: 132-137

Bari K, Garcia-Tsao G (2012) Treatment of portal hypertension. *World J Gastroenterol* 18: 1166-1175

Berg T, Bechstein WO, Müller AR, Neuhaus P, Hopf U (1998) Lebertransplantation. *Der Internist* 39: 1237-1245

Bergk A, Schott E (2011) HCC Prävention und Diagnostik bei Leberzirrhose. *Hepatitis & more* 1: 48-52

Bernardi M, Laffi G, Salvagnini M, Azzena G, Bonato S, Marra F, Trevisani F, Gasbarrini G, Naccarato R, Gentilini P (1993) Efficacy and safety of the stepped care medical treatment of ascites in liver cirrhosis: a randomized controlled clinical trial comparing two diets with different sodium content. *Liver* 13: 156-162

Biecker E (2011) Diagnosis and therapy of ascites in liver cirrhosis. *World J Gastroenterology* 17: 1237-1248

Brüning A (2008) Leber. Leberzirrhose und ihre Komplikationen. In: Renz-Polster H, Krautzig S (Hrsg.) *Basislehrbuch Innere Medizin*. 4. Aufl. Elsevier GmbH, Urban & Fischer Verlag, München, S. 708-720

Cavazzoni E, Bugiantella W, Graziosi L, Franceschini MS, Donini A (2013) Malignant ascites: pathophysiology and treatment. *Int J Clin Oncol* 18: 1-9

- Child CG, Turcotte JG (1964) Surgery and portal hypertension. In: Child CG (Hrsg.) The liver and portal hypertension. Volume 1. Major problems in clinical surgery. Philadelphia, Saunders, S. 1-85
- Chung TR, Podolsky KD (2003) Die Leberzirrhose und ihre Komplikationen. In: Dietel et al (Hrsg). *Harrisons Innere Medizin* 2. 15. Aufl. ABW, Wiss.-Verl., Berlin, S. 1929-1942
- Cichoż-Lach H, Celiński K, Słomka M, Kasztelan-Szczerbińska B (2008) Pathophysiology of portal hypertension. *J Physiol Pharmacol* 59: 231-238
- Collins JC, Sarfeh IJ (1995) Surgical management of portal hypertension. *Western J Medicine* 162: 527-535
- Conn HO, Fessel JM (1971) Spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: variations on a theme. *Medicine (Baltimore)* 50: 161-197
- D'Amico G, Morabito A, Pagliaro L, Marubini E (1986) Survival and prognostic indicators in compensated and decompensated cirrhosis. *Dig Dis Sci* 31: 468-475
- De Mitri MS, Poussin K, Baccarini P, Pontisso P, D'errico A, Simon N, Grigioni W, Alberti A, Beaugrand M, Pisi E et al. (1995) HCV-associated liver cancer without cirrhosis. *Lancet* 345: 413-15
- Degos F, Christidis C, Ganne-Carrie N, Farmachidi JP, Degott C, Guettier C, Trinchet JC, et al. (2000) Hepatitis C virus related cirrhosis: time to occurrence of hepatocellular carcinoma and death. *Gut* 47: 131-136
- Denker BM, Brenner BM (2003) Niereninsuffizienz und Störungen der Harnausscheidung. In: Dietel et al. (Hrsg.) *Harrisons Innere Medizin* 1. 15. Aufl. ABW, Wiss.-Verl., Berlin, S. 296-339
- Dennebaum R (2005) Extravasale Körperflüssigkeiten. Aszites. In: Thomas L (Hg.) *Labor und Diagnose. Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik*. 6. Aufl. TH-Books, Frankfurt/Main, S. 1785-1800
- Dienstag JL, Isselbacher KJ, Oettle H, Dörken B (2003) Tumoren von Leber und Gallenwegen. In: Dietel G et al (Hrsg). *Harrisons Innere Medizin* 2. 15. Aufl. ABW, Wiss.-Verl., Berlin, S. 649-652
- El-Serag HB (2012) Epidemiology of viral hepatitis and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 142: 1264-1273
- Everson GT (1995) Dt. Bearb. von Klör HU, Oehler G. Koagulopathie bei Lebererkrankungen. In: Levine JS (Hrsg.) *Gastroenterologische Differentialdiagnostik*, 2. Aufl. Schattauer, Stuttgart, New York, S. 442-458
- Fattovich G, Stroffolini T, Zagni I, Donato F (2004) Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: incidence and risk factors. *Gastroenterology* 127: 35-50
- Ferenci P (2011) Hepatische Enzephalopathie. *Hepatitis & more* 1: 38-41
- Fernández J, Bauer TM, Navasa M, Rodés J (2000) Diagnosis, treatment and prevention of spontaneous bacterial peritonitis. *Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol* 14: 975-990

Fernandez-EG, Sanchez-FA, Gines P, Uriz J, Quinto, Ventura PJ, Cardenas A, Guevara M, Sort P, Jimenez W, Bataller R, Arroyo V, Rodes J (2001) A prognostic model for predicting survival in cirrhosis with ascites. *J Hepatol* 34: 46-52

Francoz C, Glotz D, Moreau R, Durand F (2010) The evaluation of renal function and disease in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 52: 605-613

Gauthier A, Levy VG, Quinton A, Michel H, Rueff B, Descos L, Durbec JP, Fermanian J, Lancrenon S (1986) Salt or no salt in the treatment of cirrhotic ascites: a randomised study. *Gut* 27: 705-709

Gerbes AL, Gülberg V, Sauerbruch T, Wiest R, Appenrodt B, Bahr MJ, Dollinger MM, Rössle M, Schepke M (2011) S3-Leitlinie „Aszites, spontan bakterielle Peritonitis, hepatorenales Syndrom“ *Z Gastroenterol* 49: 749-779

Gerbes AL, Gülberg V (2004) Aszites-Diagnostik und Therapie. *Dtsch Med Wochenschr* 129: 63-65

Ghany M, Hoofnagle JH. Dt. Bearb. von Herbert L (2003) Zugang zum leberkranken Patienten. In: Dietel G et al (Hrsg). *Harrisons Innere Medizin* 2. 15. Aufl. ABW, Wiss.-Verl., Berlin, S. 1876-1880

Ginès P, Arroyo V, Vargas V, Planas R, Casafont F, Panés J, Hoyos M, Viladomiu L, Rimola A, Morillas R et al. (1991) Paracentesis with intravenous infusion of albumin as compared with peritoneovenous shunting in cirrhosis with refractory ascites. *N Engl J Med* 325: 829-835

Gines P, Cardenas A, Arroyo V, Rodes J (2004) Management of Cirrhosis and Ascites. *N Engl J Med* 350: 1646-1654

Ginès P, Guevara M (2008) Hyponatremia in cirrhosis: pathogenesis, clinical significance, and management. *Hepatology* 48: 1002-1010

Glickmann RM, Baumgart DC, Wiedenmann B (2003) Zunahme des Bauchumfanges und Aszites. In: Dietel et al. (Hrsg.) *Harrisons Innere Medizin* 2. 15. Aufl. ABW, Wiss.-Verl., Berlin, S. 293-295

Gordon FD (2012) Ascites. *Clin Liver Dis* 16: 285-299

Grünhage F, Heller J, Appenrodt B, Schmitz V, Sauerbruch T (2007) Medikamentöse Therapie der Komplikationen der Leberzirrhose. *Internist* 48: 1349-1357

Guevara M, Cardenas A, Uriz J, Gines P (2005) Prognosis of patients with cirrhosis and ascites. In: Gines P, Arroyo V, Rodes J, Schrier R (Hrsg.). *Ascites and renal dysfunction in liver disease: pathogenesis, diagnosis, and treatment*. Malden, Mass: Blackwell Science; S. 260-271

Gülberg V, Gerbes AL (2003) Medikamentöse Therapie bei Aszites und hepatorenalem Syndrom. *Dtsch Med Wochenschr* 128: 375-377

- Häussinger D, Görg B (2010) Interaction of oxidative stress, astrocyte swelling and cerebral ammonia toxicity. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 13: 87-92.
- Helzberg JH, Spiro HM (1986) "LFTs" test more than liver. *J Am Med Assoc* 256: 3006-3007
- Herold G (2010) Lebererkrankungen. Leberzirrhose. In Herold G (Hrsg.) *Innere Medizin*. Eigenverlag, Köln, S. 461-463
- Hilgard P, Gerken G (2004) Hepatische Enzephalopathie. *Medizinische Klinik* 99: 591-602
- Hütteroth TH (1998) Gastroenterologische Operationsindikationen: Portale Hypertonie. In: *Bauchchirurgie: Operationslehre mit topografischer Anatomie-Standards der Viszeralchirurgie*. 2. Aufl. Schattauer, Stuttgart, New York, S. 122-124
- Karlsen S, Nielsen DT, Grønbaek H (2012) Chronic Budd-Chiari syndrome can cause liver cirrhosis. *Ugeskr Laeger* 174: 1677-1679
- Kim WR, Biggins SW, Kremers WK, Wiesner RH, Kamath PS, Benson JT, Edwards E, Therneau TM (2008) Hyponatremia and mortality among patients on the liver-transplant waiting list. *N Engl J Med* 359: 1018-1026
- Kirchner G, Kirovski G, Hebestreit A, Schölmerich J, Schlitt HJ, Stoeltzing O, Hellerbrand C (2010) Epidemiology and survival of patients with hepatocellular carcinoma in Southern Germany. *Int J Clin Exp Med* 3: 169-179
- Kostreva DR, Castaner A, Kampine JP (1980) Reflex effects of hepatic baroreceptors on renal and cardiac sympathetic nerve activity. *Am J Physiol* 238: R390-R394
- Koulaouzidis A, Bhat S, Karagiannidis A, Tan WC, Linaker BD (2007) Spontaneous bacterial peritonitis. *Postgrad Med J* 83: 379-383
- Lata J, Stiburek O, Kopacova M (2009) Spontaneous bacterial peritonitis: a severe complication of liver cirrhosis. *World J Gastroenterol* 15:5505-5510
- Lee YM, Fernandez M, DA Costa M, Lee KH, Sutedja DS, Tai BC, Tan KC, Isaac J, Prabhakaran K, Lim SG (2006) MELD may not be the better system for organ allocation in liver transplantation patients in Singapore. *Singapore Med J* 47: 592-594
- Lieberman FL, Denison EK, Reynolds TB (1970) The relationship of plasma volume, portal hypertension, ascites and renal sodium retention in cirrhosis: the "overflow" theory of ascites formation. *Ann N Y Acad Sci* 170: 202-206
- Lohr M, Keppler B (2000) Verdauungsorgane. Leber. In: Lohr M, Keppler B (Hrsg.) *Innere Medizin. Kompendium für Studium und Klinik*. 3. Aufl. Urban & Fischer, München, Jena S. 331-366
- Lotterer E (2011) Spontane bakterielle Peritonitis. *Hepatitis & more* 1: 33-37
- Martell M, Coll M, Ezkurdia N, Raurell I, Genescà J (2010) Physiopathology of splanchnic vasodilation in portal hypertension. *World J Hepatol* 2: 208-220.

Mcgovern DR, Lemon SM (2011) Virus-specific mechanisms of carcinogenesis in hepatitis C virus associated liver cancer. *Oncogene* 30: 1969-1983

Merkel C, Bolognesi M, Sacerdoti D, Bombonato G, Bellini B, Bighin R, Gatta A (2000) The hemodynamic response to medical treatment of portal hypertension as a predictor of clinical effectiveness in the primary prophylaxis of variceal bleeding in cirrhosis. *Hepatology* 32: 930-934

Moore KP, Wong F, Gines P, Bernardi M, Ochs A, Salerno F, Angeli P, Porayko M, Moreau R, Garcia-Tsao G, Jimenez W, Planas R, Arroyo V (2003) The management of ascites in cirrhosis: report on the consensus conference of the International Ascites Club. *Hepatology* 38: 258-266.

Nasta P (2011) "Immune activation, aging and gender" and progression of liver disease. *Acta Biomed* 82: 115-123

Niederau C (2011) Epidemiologie der Leberzirrhose. *Hepatitis & more* 1: 11-14

Niederau C, Lange S, Heintges T, Erhardt A, Buschkamp M, Hürter D, Nawrocki M, Kruska L, Hensel F, Wolfgang P, Häussinger D (1998) Prognosis of chronic hepatitis c: Results of a large, prospective cohort study. *Hepatology* 28: 1687-1695

Nounou J (2006) Peritoneocystic shunting for ascites. *Am Surg* 72: 544-545

Okuda H (2007) Hepatocellular carcinoma development in cirrhosis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 21: 161-173

Ollivier I, Dauvois B, Guittet L, Bouteux S, Dupont B, Launoy G, Dao T (2010) Survival improvement in Child-Pugh C cirrhotic patients with hepatocellular carcinoma diagnosed during 1990-2002. *Gastroenterol Clin Biol* 34: 288-296

Pan JJ, Chen C, Caridi JG, Geller B, Firpi R, Machicao VI, Hawkins IF Jr, Soldevila-Pico C, Nelson DR, Morelli G (2008) Factors predicting survival after transjugular intrahepatic portosystemic shunt creation: 15 years' experience from a single tertiary medical center. *J Vasc Interv Radiol* 19: 1576-1581

Panther E, Blum HE, Thimme R (2008) Erhöhte Leberwerte: Was tun? *Der Gastroenterologe* 5: 193-198

Papavramidis TS, Marinis AD, Pliakos I, Kesisoglou I, Papavramidou N (2011) Abdominal compartment syndrome - Intra-abdominal hypertension: Defining, diagnosing, and managing. *J Emerg Trauma Shock* 4: 279-291

Pech-Radosavljevic M (2006) Aszites. In: Anton L, Leopold Ö, Matthias P (Hrsg.) *Innere Medizin. Symptome und klinische Probleme*. 6. Aufl. facultas.wuv. Wien, S. 9-15

Pérez-Ayuso RM, Arroyo V, Planas R, Gaya J, Bory F, Rimola A, Rivera F, Rodés J (1983) Randomized comparative study of efficacy of furosemide versus spironolactone in nonazotemic cirrhosis with ascites. Relationship between the diuretic response and the activity of the renin-aldosterone system. *Gastroenterology* 84: 961-968

- Piekarska A, Zboinska J, Szymczak W, Kuydowicz J (2008) Independent prognostic factors in patients with liver cirrhosis. *Hepatogastroenterology* 5: 1034-1040
- Planas R, Montoliu S, Balleste B, Rivera M, Miquel M, Masnou H, Galeras JA, Gimenez MD, Santos J, Cirera I et al. (2006) Natural history of patients hospitalized for management of cirrhotic ascites. *Clin Gastroenterol Hepatol* 4: 1385–1394.
- Preuss R (2008) Leber, Galle, Pankreas. In: Polster-Renz H, Krautzig S. (Hrsg.) *Basislehrbuch Innere Medizin*. 4. Aufl. Urban & Fischer, München, S. 654-763
- Punamiya SJ, Amarapurkar D (2011) Role of TIPS in improving survival of patients with decompensated liver disease. *Int J Hepatol* 2011: 398-201
- Rädle J, Rau B, Kleinschmidt S, Zeuzem S (2007) Operatives Risiko bei hepatologischen und gastroenterologischen Erkrankungen. Teil 3 der Serie zur präoperativen Risikoeinschätzung. *Dtsch Arztebl* 104: 1914-1921
- Rajan DK, Haskal ZJ, Clark TW (2002) Serum bilirubin and early mortality after transjugular intrahepatic portosystemic shunts: results of a multivariate analysis. *J Vasc Interv Radiol* 13: 155-161
- Reddy SK, Steel JL, Chen HW, DeMateo DJ, Cardinal J, Behari J, Humar A, Marsh JW, Geller DA, Tsung A (2012). Outcomes of curative treatment for hepatocellular cancer in nonalcoholic steatohepatitis versus hepatitis C and alcoholic liver disease. *Hepatology* 55: 1809-1819
- Riede UN, Hausen A, Blum HE (2009) Leber. In: Riede UN, Werner M, Freudenberg N (Hrsg.). *Allgemeine und Spezielle Pathologie*. 16. Aufl. Springer, Berlin, Heidelberg, S. 385-405
- Rogha M, Najafi N, Azari A, Kaji M, Pourmoghaddas Z, Rajabi F, Rezaee M (2011) Non-alcoholic steatohepatitis in a sample of Iranian adult population. Age is a risk factor. *Int J Prev Med* 2: 24-27
- Runyon BA (1986) Low-protein-concentration ascitic fluid is predisposed to spontaneous bacterial peritonitis. *Gastroenterology* 91: 1343-1346
- Runyon BA, Montano AA, Akriviadis EA, Antillon MR, Irving MA, Mchutchison JG (1992) The serum-ascites albumin gradient is superior to the exudate-transudate concept in the differential diagnosis of ascites. *Ann Intern Med* 117: 215-220
- Russo MW, Jacques PF, Mauro M, Odell P, Brown RS jr (2002) Predictors of mortality and stenosis after transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Liver Transpl* 8: 271-277
- Russo MW, Sood A, Jacobson IM, Brown RS jr (2003): Transjugular intrahepatic portosystemic shunt for refractory ascites: An analysis of the literature on efficacy, morbidity and mortality. *Am J Gastroenterol* 98: 2521-2527

- Salerno F, Borroni G, Moser P, Badalamenti S, Cassarà L, Maggi A, Fusini M, Cesana B (1993) Survival and prognostic factors of cirrhotic patients with ascites: a study of 134 outpatients. *Am J Gastroenterol* 88: 514-519
- Salerno F, Guevara M, Bernardi M, Moreau R, Wong F, Angeli P, Garcia-Tsao G, Lee SS (2010) Refractory ascites: pathogenesis, definition and therapy of a severe complication in patients with cirrhosis. *Liver Int* 30: 937-947
- Sanchez NC, Tenofsky PL, Dort JM, Shen LY, Helmer SD, Smith RS (2001) The american surgeon. What is normal intra-abdominal pressure? *Am Surg* 67: 243-248
- Sangisetty SL, Miner TJ (2012) Malignant ascites: A review of prognostic factors, pathophysiology and therapeutic measures. *World J Gastrointest Surg* 4: 87-95
- Schölmerich J (1991) Differenzierung der Aszitesformen. In: Schölmerich J (Hrsg.) *Aszites: Pathophysiologie-Diagnostik-Therapie*. 1. Aufl., Springer Verlag, Berlin Heidelberg, S. 51-53
- Schölmerich J (1991) Therapie. In: Schölmerich J (Hrsg.) *Aszites: Pathophysiologie-Diagnostik-Therapie*. 1. Aufl., Springer Verlag, Berlin Heidelberg, S. 77-175
- Schreier E, Radun D, Neuhauser H, Stark K (2003) Hepatitis C. In: Robert Koch-Institut (Hg) *Gesundheitsberichterstattung des Bundes*. Heft 15: S. 11-12. <http://www.gbe-bund/gbe>
- Schrier RW, Arroyo V, Bernardi M, Epstein M, Henriksen JH, Rodés J (1988) Peripheral arterial vasodilation on hypothesis: a proposal for the initiation of renal sodium and water retention in cirrhosis. *Hepatology* 8: 1151-1157
- Senousy BE, Draganov P (2009) Evaluation and management of patients with refractory ascites. *World Journal of Gastroenterology* 15: 67-80
- Sersté T, Gustot T, Rautou PE, Francoz C, Njimi H, Durand F, Valla D, Lebre C, Moreau R (2012) Severe hyponatremia is a better predictor of mortality than MELD in patients with cirrhosis and refractory ascites. *J Hepatol* 57: 274-280
- Sezgin A, Uguz E, Akay T, Aşlamaci S (2008) Massive ascites due to right heart failure after cardiac transplantation and its treatment: a case report. *Transplant Proc* 40: 326-327
- Sherlock S, Shaldon S (1963) The aetiology and management of ascites in patients with hepatic cirrhosis: a review. *Gut* 4: 95-195
- Sherman DS, Fish DN, Teitelbaum I (2003) Assessing renal function in cirrhotic patients: problems and pitfalls. *Am J Kidney Dis* 41: 269-278
- Siegmund-Schultze N (2012) Gastroenterologie: Wie sich Therapien fortentwickeln. *Dtsch Arztebl* 109: A863-864
- Sigal SH (2012) Hyponatremia in cirrhosis. *J Hosp Med* 7: 14-17

Somsouk M, Kornfield R, Vittinghoff E, Inadomi JM, Biggins SW (2011) Moderate ascites identifies patients with low model for end-stage liver disease scores awaiting liver transplantation who have a high mortality risk. *Liver Transpl* 17: 129-136

Stehman FB, Ehrlich CE (1984) Peritoneo-cystic shunt for malignant ascites. *Gynecol Oncol* 18: 402-407

Strahl S, Maier KP (2006) Risikoklassifikationen bei Leberzirrhose. *Praxis* 95: 1275-1281

Tacke F, Trautwein C (2011) Auf dem Weg zur Zirrhose. Pathophysiologie und Diagnostik der Leberfibrose. *Hepatitis & more* 1: 15-17

Thomas L (2005) Enzyme. Lactat-Dehydrogenase (LDH). In: Thomas L (Hrsg.) *Labor und Diagnose. Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik*. 6. Aufl. TH-Books, Frankfurt/Main, S. 106-113

Thomas L (2005) Plasmaproteine. Albumin. In: Thomas L (Hrsg.) *Labor und Diagnose. Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik*. 6. Aufl. TH-Books, Frankfurt/Main, S. 939-941

Thomas L (2005) Plasmaproteine. Gesamt (Total) protein (TP). In: Thomas L (Hrsg.) *Labor und Diagnose. Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik*. 6. Aufl. TH-Books, Frankfurt/Main, S. 930-934

Udayakumar N, Subramaniam K, Umashankar L, Verghese J, Jayanthi V (2007) Predictors of mortality in hepatic encephalopathy in acute and chronic liver disease: a preliminary observation. *J Clin Gastroenterol* 41: 922-926

URL: <http://www.maligner-aszites.de/maligner-aszites.html> (Stand: 30.08.2012)

URL: http://www.internisten-im-netz.de/de_was-ist-eine-leberzirrhose_100.html
(Stand: 30.08.2012)

URL: <http://www.leberinfo.de/leber/webpage/17> (Stand: 30.08.2012)

URL: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01438970> (Stand: 30.08.2012)

Venzin C, Kook P, Jenni S, Wilhelm S, Degen T, Braun A, Rütten M, Glaus TM (2012) Symptomatic treatment of ascites with a peritoneo-vesical automated fluid shunt system in a dog. *J Small Anim Pract* 53: 126-131

Wettstein M, Kircheis G, Häussinger D (2003) Hepatic encephalopathy - diagnostics. *Dtsch Med Wochenschr* 128: 2654-2657

Wiesner R, Edwards E, Freeman R, Harper A, Kim R, Kamath P, Kremers W, Lake J, Howard T, Merion RM, Wolfe RA, Krom R (2003) Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. *Gastroenterology* 124: 91-96

Wiest R, Lock G, Schölmerich J (2000) Portale Hypertension. *Der Internist* 41: 1077-1095

Wiest R, Schölmerich J (2006) Diagnostik und Therapie des Aszites. Dtsch Arztebl 103: A1972-1981

Wiest R, Schölmerich J (2008) Aktuelle Diagnostik und Therapie des Aszites. Der Gastroenterologe 3: 57-67

Wong F, Liu P, Allidina Y, Blendis L (1995) Pattern of sodium handling and its consequences in patients with preascitic cirrhosis. Gastroenterology 108: 1820-1827

Yoneyama K, Taniguchi H, Kiuchi Y, Shibata M, Mitamura K (2004) Prognostic index of liver cirrhosis with ascites with and without hepatocellular carcinoma. Scand J Gastroenterol 39: 1272-1279

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|-----------------|---|
| ADH | Anti-diuretisches Hormon |
| ALFA | Automated Low-Flow Ascites |
| ANOVA | analysis of variance |
| CRP | C-reaktives Protein |
| CSP | corrected sinusoidal pressure |
| FHVP | free hepatic vein pressure |
| Gamma-GT | γ -Glutamyltranspeptidase |
| GFR | glomerulären Filtrationsrate |
| GOT | Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (AST Aspartat-Aminotransferase) |
| GPT | Glutamat-Pyruvat-Transaminase (ALT Alanin-Aminotransferase) |
| HBV | Hepatitis B-Virus (synonym Hepatitis B) |
| HCC | Hepatocellular carcinoma (Leberzellkarzinom) |
| HCV | Hepatitis C-Virus (synonym Hepatitis C) |
| Hrsg. | Herausgeber |
| LDH | Laktatdehydrogenase |
| MELD | Model for End-stage Liver Disease |
| n | Patientenanzahl |
| NASH | Nicht Alkoholische Steato-Hepatitis |
| NO | Stickstoffmonoxid |
| PMN | polymorphonukleäre Zellen |
| RAAS | Renin-Angiotensin-Aldosteron-System |
| SBP | Spontan bakterielle Peritonitis |
| SNS | sympathisches Nervensystem |
| SPSS | Statistical Package for Social Sciences |
| TIPS | transjugulärer intrahepatischer portosystemischer (Stent-)Shunt |
| WHVP | wedged hepatic vein pressure |

Abbildungsverzeichnis

| | |
|----------------|---|
| Abb. 1 | Kumulatives Überleben in den jeweiligen Child-Klassifikationen |
| Abb. 2 | Kumulatives Überleben in den jeweiligen Ätiologien |
| Abb. 3 | Kumulatives Überleben in Abhängigkeit von Tumoren |
| Abb. 4 | Kumulatives Überleben in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation |
| Abb. 5 | Ätiologien gesamt (Zahl der Patienten) |
| Abb. 6 | sekundäre/zusätzliche Tumorerkrankungen |
| Abb. 7 | nur an Tumoren erkrankte Patienten |
| Abb. 8 | Patientenalter |
| Abb. 9 | Altersdurchschnitt mit Standardabweichung |
| Abb. 10 | Patientenanzahl und jeweilige Child Klassifikation |
| Abb. 11 | Klinisches Ergebnis |

Tabellenverzeichnis

| | |
|-------------------|--|
| Tabelle 1 | Kriterien zur Erstellung des Child-Pugh-Score |
| Tabelle 2 | Child-Pugh-Stadien |
| Tabelle 3 | Punktatparameter Gesamteiweiß und LDH, diagnostische Zuordnung |
| Tabelle 4 | univariat signifikante Parameter |
| Tabelle 5 | multivariat signifikante Parameter |
| Tabelle 6 | nicht signifikante Parameter |
| Tabelle 7 | Verstorbene Patienten in der jeweiligen Child-Klassifikation |
| Tabelle 8 | Zuordnung der Ätiologie zu den Patientenzahlen |
| Tabelle 9 | verstorbene Patienten der verschiedenen Ätiologien |
| Tabelle 10 | mittlere Überlebenszeiten der verschiedenen Ätiologien |
| Tabelle 11 | mittlere Überlebenszeiten Tumore |
| Tabelle 12 | Anzahl der verstorbenen Tumorpatienten entsprechend der Tumorlokalisation |
| Tabelle 13 | Mittlere Überlebenszeiten der Tumorpatienten entsprechend der Tumorlokalisation |
| Tabelle 14 | Ätiologien und prozentuale Anteile an der Gesamtpopulation |
| Tabelle 15 | Darstellung der Zuordnung ursächlicher und begleitender Tumorerkrankungen |
| Tabelle 16 | Tumorarten bei ausschließlich an Tumoren erkrankten Patienten |
| Tabelle 17 | Geschlechterverteilung innerhalb der Ätiologien |
| Tabelle 18 | verstorbene Patienten im Gesamtkollektiv und innerhalb der einzelnen Ätiologien |
| Tabelle 19 | verstorbene Patienten im Kollektiv tumorfreier Patienten und innerhalb der einzelnen, tumorfreien Ätiologien |
| Tabelle 20 | Tumorerkrankungen |
| Tabelle 21 | Tod und Tumorerkrankungen |
| Tabelle 22 | Verstorbene Patienten im Kollektiv der zusätzlich/begleitend an Tumoren erkrankten Patienten und innerhalb der einzelnen mit Tumoren assoziierten Ätiologien |
| Tabelle 23 | Signifikant mit hepatischer Enzephalopathie verbundene Parameter |
| Tabelle 24 | Zuordnung Child Pugh-Score zum Punktateiweiß |
| Tabelle 25 | Blutungen |
| Tabelle 26 | Zuordnung hepatische Enzephalopathie und Versterben |
| Tabelle 27 | Übersicht der Laborwerte |
| Tabelle 28 | Punktatparameter Übersicht |
| Tabelle 29 | Spontan bakterielle Peritonitis, Versterben und antibiotische Behandlung |

11. Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Claus Niederau für die Überlassung des Themas, der Hilfe bei der statistischen Auswertung, das Korrekturlesen und die wertvollen fachlichen Hinweise. Den Mitarbeitern des Archivs der Klinik ein Dankeschön für die Bereitstellung der Patientenakten.

Ich danke meiner Familie, die mich während der ganzen Zeit immer unterstützt hat und besonders meinem Schwiegervater, Herrn Migo Roth, für das geduldige orthografische und grammatikalische Korrekturlesen.

Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere an Eides statt, dass die Dissertation selbstständig und ohne unzulässige fremde Hilfe erstellt worden ist und die hier vorgelegte Dissertation nicht von einer anderen Medizinischen Fakultät abgelehnt worden ist.