

Technische Universität München

II. Medizinische Klinik und Poliklinik
Klinikum rechts der Isar
(Direktor: Prof. Dr. R. M. Schmid)

Einfluss der kompletten Aszitespunktion auf hämodynamische und respiratorische Parameter bei internistischen Intensivpatienten

Christina Elsenbruch

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin
der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades
eines Doktors der Medizin
genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Prof. Dr. E. J. Rummeny

Prüfer der Dissertation:

1. apl. Prof. Dr. W. L. E. Huber

2. Prof. Dr. R. M. Schmid

Die Dissertation wurde 24.08.2016 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die promotionsführende Einrichtung 06.12.2017 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	IV
Abbildungsverzeichnis	VI
Tabellenverzeichnis.....	VII
1. Einleitung	1
1.1 Aszites.....	1
1.1.1 Definition.....	1
1.1.2 Diagnostik.....	3
1.1.3 Ätiologie.....	4
1.1.4 Pathophysiologie	5
1.1.5 Komplikationen	7
1.1.6 Prognose	9
1.2. Aszitestherapie.....	9
1.2.1 Konservative Therapie.....	9
1.2.2 Transjugulärer-Intrahepatischer-Portosystemischer-Shunt	10
1.2.3 Aszitespunktion	11
1.3 Erfassung hämodynamischer und respiratorischer Veränderungen.....	12
1.3.1 Grundlagen PiCCO-Technologie	13
1.3.2 Respiratorische Parameter.....	16
2. Fragestellung und Zielsetzung.....	17
3. Studiendesign, Material und Methoden.....	18
3.1 Studiendesign.....	18
3.1.1 Studienart	18
3.1.2 Studienpopulation	18
3.2 Material.....	19
3.2.1 PiCCO _{plus} - Messapparatur	19
3.2.2 Indikator.....	20
3.3 Methodik.....	21
3.3.1 Datenerhebung zur Patientencharakteristik	21
3.3.2 Parazentese	23

3.3.3	Thermodilutionsmessung	24
3.3.4	Datenerhebung respiratorischer Parameter	25
3.3.5	Verlaufsbeobachtung der Nieren-, Lungen- und Kreislauffunktion	26
3.4	Statistische Auswertung	27
4.	Ergebnisse	28
4.1	Patientencharakteristika	28
4.1.1	Demographische Daten	28
4.1.2	Scoring-Systeme	29
4.1.3	Ätiologie des Aszites	30
4.1.4	Punktionsrelevante Daten	30
4.1.5	Hämodynamische Basisdaten	33
4.1.6	Respiratorische Basisdaten	34
4.1.7	Mortalität	36
4.1.8	Nierenfunktion	36
4.2	Hämodynamische Parameter	37
4.2.1	Veränderung des Herzindex	38
4.2.2	Veränderung des globalen enddiastolischen Volumenindex	40
4.2.3	Veränderung des systolischen Blutdrucks	41
4.2.4	Veränderung des diastolischen Blutdrucks	42
4.2.5	Veränderung des mittleren arteriellen Blutdrucks	43
4.2.6	Veränderung des systemisch vaskulären Widerstandsindex	44
4.2.7	Veränderung des extravaskulären Lungenwasserindex	46
4.2.8	Vasopressor Dependency Index	47
4.3	Respiratorische Parameter	49
4.3.1	Veränderung des arteriellen Sauerstoffpartialdrucks	50
4.3.2	Veränderung des Oxygenierungsindex nach Horovitz	52
4.3.3	Veränderung des arteriellen Kohlendioxidpartialdrucks	54
4.3.4	Veränderung des Oxygenierungsindex bei beatmeten Patienten	55
4.3.5	Veränderung der Compliance der Lunge	56
4.3.6	Veränderung des Lung injury score	57
4.3.7	Ergebnisse der bivariaten Datenanalyse	58
4.3.8	Ergebnisse der multivariaten Analyse	60

5. Diskussion	61
5.1 Patientencharakteristik	61
5.2 Hämodynamische Auswirkungen	62
5.2.1 Vorlastparameter	63
5.2.2 Blutdruck und SVRI	63
5.2.3 Herzindex	65
5.2.4 Vasopressor Dependency Index	65
5.2.5 Extravaskulärer Lungenwasserindex.....	66
5.3. Respiratorische Auswirkungen	67
5.3.1 Dynamische Compliance.....	67
5.3.2 Oxygenierung	69
5.3.3 Lung injury score	72
5.4 Klinische Relevanz	72
5.4.1 Reduktion von punktionsassoziierten Komplikationen	73
5.4.2 Reduktion der Diuretikatherapie	73
5.4.3 Reduktion von beatmungsassoziierten Lungenschäden	74
5.4.4 Nierenfunktion	74
5.5 Limitationen der Studie	75
6. Zusammenfassung	76
7. Literaturverzeichnis	78
8. Danksagung	89

Abkürzungsverzeichnis

ADH	antidiuretisches Hormon
AF	Atemfrequenz
AIDS	acquired immune deficiency syndrome
Apache II	acute physiology and chronic health evaluation II
ARDS	acute respiratory distress syndrom
BGA	Blutgasanalyse
BMI	Body-Mass-Index
CFI	kardialer Funktionsindex
Core-TISS-10	therapeutic intervention scoring system
DIC	disseminierte intravasale Koagulopathie
EEVL	endexpiratorisches Lungenvolumen
EKG	Elektrokardiogramm
EVLWI	extravaskulärer Lungenwasserindex
EVLW	extravaskuläres Lungenwasser
FiO ₂	inspiratorische Sauerstofffraktion
FRC	funktionelle Residualkapazität
GEDVI	globaler enddiastolischer Volumenindex
GEF	globale Auswurfraction
HF	Herzfrequenz
HI	Herzindex
HRS	hepatorenales Syndrom
HZV	Herzzeitvolumen
IAP	intraabdomineller Druck
ICA	International Club of Ascites
ICU	Intensivstation (care unit)
INR	International Normalized Ratio
IQR	Interquartilsabstand
ITBV	intrathorakales Blutvolumen
LIS	lung injury score nach Murray
LVP	large volume paracentesis
M	Median
MAD	mittlerer arterieller Blutdruck
MELD	model for end-stage liver disease
MV	Minutenvolumen
NE	Norepinephrin
NO	Stickstoffmonoxid
IV	

OI	Oxygenierungsindex
P max	maximaler inspiratorischer Druck
P mean	mittlerer inspiratorischer Druck
PaCO ₂	partieller Kohlenstoffdioxidgehalt
PaO ₂	Sauerstoffpartialdruck
PCR	Polymerase Kettenreaktion
PEEP	positiver endexpiratorischer Druck
PiCCO	puls induced contour cardiac output
PPCD	post paracentesis circulatory dysfunction
PPV	Pulsdruckvariation
PRA	Plasmareninaktivität
PTT	partielle Thromboplastinzeit
PVPI	pulmonalvaskulärer Permeabilitätsindex
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
RR dia	diastolischer Blutdruck
RR Sys	systolischer Blutdruck
S	Schläge
SAAG	Serum-Aszites-Albumin-Gradient
SaO ₂	Sauerstoffsättigung
SAPS II	simplified acute physiology score II
SBP	spontan bakterielle Peritonitis
SD	Standardabweichung
SVI	Schlagvolumenindex
SVRI	systemischer vaskulärer Widerstandsindex
SVV	Schlagvolumen Variation
TIPS	transjugulärer-intrahepatischer-portsystemischer-Shunt
TLC	totale Lungenkapazität
TPTD	transpulmonale Thermodilution
VC	Vitalkapazität
VDI	Vasopressor Dependency Index
Vt	Tidalvolumen, Atemzugvolumen
ZVK	zentraler Venenkatheter
ZVD	zentraler Venendruck

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Ätiologie des Aszites.....	4
Abbildung 2: Pathogenese des Aszites	14
Abbildung 3: Schematische Darstellung der Komponenten bei der Thermodilution.....	14
Abbildung 4: Verlauf der transkardialen Thermodilutionskurve	14
Abbildung 5: Schematische Darstellung - Aufbau des PiCCO _{plus} -Systems	19
Abbildung 6: Altersverteilung	28
Abbildung 7: Ätiologie des Aszites.....	30
Abbildung 8: Punktierte Aszitesmenge	31
Abbildung 9: Lung injury score in Punkten (ohne Röntgenthorax).....	35
Abbildung 10: Boxplot: Veränderung des Herzindex, Gesamtkollektiv	38
Abbildung 11: Boxplot: Veränderung des GEDVIs, Gesamtkollektiv	40
Abbildung 12: Boxplot: Veränderung des systolischen Blutdrucks, Gesamtkollektiv.....	41
Abbildung 13: Boxplot: Veränderung des diastolischen Blutdrucks, Gesamtkollektiv.....	42
Abbildung 14: Boxplot: Veränderung des mittleren arteriellen Drucks, Gesamtkollektiv	43
Abbildung 15: Boxplot: Veränderung des SVRIs, Gesamtkollektiv	44
Abbildung 16: Boxplot: Veränderung des EVLWIs, Gesamtkollektiv	46
Abbildung 17: Boxplot: Veränderung des VDIs, Gesamtkollektiv	47
Abbildung 18: Boxplot: Veränderung des PaO ₂ , Gesamtkollektiv.....	50
Abbildung 19: Boxplot: Veränderung des PaO ₂ /FiO ₂ , Gesamtkollektiv.....	52
Abbildung 20: Boxplot: Veränderung des PaCO ₂ , Gesamtkollektiv	54
Abbildung 21: Boxplot: Veränderung des Oxygenierungsindex, beatmete Patienten.....	55
Abbildung 22: Boxplot: Veränderung der Compliance der Lunge, beatmete Patienten.....	56
Abbildung 23: Boxplot: Veränderung des Lung injury scores (ohne Röntgenthorax)	57
Abbildung 24: Regressionsanalyse Δ LIS und abpunktierte Aszitesmenge	59
Abbildung 25: Regressionsanalyse Δ LIS und PaO ₂ /FiO ₂	59
Abbildung 26: Regressionsanalyse Δ LIS und LIS vor Punktion	60

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Einteilung unkomplizierter Aszites	2
Tabelle 2: Diagnosekriterien refraktärer Aszites	2
Tabelle 3: APACHE II Auswertung: Wahrscheinlichkeit der Krankenhaus-Letalität.....	22
Tabelle 4: Hämodynamische Parameter, Normwerte	25
Tabelle 5: Respiratorische Parameter, Normwerte	26
Tabelle 6: Körpermaße.....	29
Tabelle 7: Scores	29
Tabelle 8: Punktionsrelevante Daten	31
Tabelle 9: Gerinnungsparameter.....	32
Tabelle 10: Laborwerte der Leber und Nierenfunktion.....	32
Tabelle 11: Hämodynamische Basisdaten, Gesamtkollektiv	33
Tabelle 12: Hämodynamische Basisdaten, beatmete Patienten.....	34
Tabelle 13: Respiratorische Basisdaten, Gesamtkollektiv	34
Tabelle 14: Respiratorische Basisdaten, beatmete Patienten	35
Tabelle 15: Mortalität.....	36
Tabelle 16: Hämodynamische Veränderungen, Gesamtkollektiv	37
Tabelle 17: Subgruppenanalyse Herzindex	39
Tabelle 18: Subgruppenanalyse GEDVI	40
Tabelle 19: Subgruppenanalyse systolischer Blutdruck.....	41
Tabelle 20: Subgruppenanalyse diastolischer Blutdruck	42
Tabelle 21: Subgruppenanalyse mittlerer arterieller Druck	44
Tabelle 22: Subgruppenanalyse SVRI	45
Tabelle 23: Subgruppenanalyse EVLWI	46
Tabelle 24: Subgruppenanalyse VDI	47
Tabelle 25: Subgruppenanalyse Terlipressindosis	48
Tabelle 26: Respiratorische Veränderungen, Gesamtkollektiv	49
Tabelle 27: Respiratorische Veränderungen, beatmete Patienten	49
Tabelle 28: Subgruppenanalyse PaO ₂	51
Tabelle 29: Subgruppenanalyse Horovitz-Oxygenierungsindex	53
Tabelle 30: Subgruppenanalyse PaCO ₂	54
Tabelle 31: Univariate Regressionsanalyse : Faktoren, die mit einer Veränderung des LIS vor und nach Punktion assoziiert sind.....	58
Tabelle 32: Multivariate Regressionsanalyse : Faktoren, die mit einer Veränderung des LIS vor und nach Punktion assoziiert sind.....	60

1. Einleitung

Aszites ist ein häufiges Krankheitsbild, dem verschiedene Erkrankungen zu Grunde liegen. Als häufigste Ursache der Aszitesentstehung wird die dekompenzierte Leberzirrhose beschrieben (Runyon, 2009).

Etwa 50% der Zirrhotiker entwickeln innerhalb der ersten 10 Jahre einen Aszites, der oft für einen Krankenhausaufenthalt ursächlich ist (Gerbes et al., 2011, Lucena et al., 2002, Gines et al., 1987b). Diese Patienten haben darüber hinaus ein hohes Risiko, an weiteren Komplikationen wie einer spontanen bakteriellen Peritonitis (SBP) oder einem hepatorenalen Syndrom (HRS) zu erkranken. Die Komplexität des Krankheitsbildes und die lebensbedrohlichen Komplikationen erfordern zum Teil intensivmedizinische Betreuung. Dabei ist ein gutes Aszitesmanagement unabdingbar. Insbesondere die Therapieoption der Parazentese gewinnt in den letzten Jahren an Bedeutung, da klare Vorteile gegenüber der Diuretikabehandlung und der Anlage eines transjugulären-intrahepatischen-portosystemischen-Shunts (TIPS) beschrieben wurden (Gines and Arroyo, 1993, Runyon, 2004).

In der vorliegenden Arbeit soll der Einfluss der totalen Parazentese auf das Kreislauf- und Atmungssystem bei schwerkranken Patienten unter intensivmedizinischer Betreuung untersucht werden.

1.1 Aszites

1.1.1 Definition

Der Begriff Aszites leitet sich von dem griechischen Wort „*ασκιησις*“ ab und bedeutet Bauchwassersucht. In der Medizin versteht man unter Aszites eine seröse pathologische Flüssigkeitsansammlung in der freien Peritonealhöhle.

Die Aszitesklassifikation kann nach unterschiedlichen Aspekten erfolgen (Ätiologie, Asziteszusammensetzung, Flüssigkeitsmenge oder Therapie). Der International Club of Ascites (ICA) differenziert zwischen einem unkomplizierten und einem refraktären Aszites. An dieser Einteilung orientieren sich die aktuellen Therapieempfehlungen (Moore et al., 2003, Gerbes et al., 2011).

Unkomplizierter Aszites

Der unkomplizierte Aszites ist ein medikamentös behandelbarer, nicht infizierter Aszites, der kein hepatorenales Syndrom hervorruft. Er wird in drei Schweregrade unterteilt (Moore et al., 2003).

Aszitesgrad	Definition
Grad 1	wenig Aszites, nur mit Ultraschall verifizierbar
Grad 2	mäßiger Aszites mit symmetrisch gespanntem Abdomen
Grad 3	ausgedehnter Aszites mit prall gespanntem Abdomen

Tabelle 1: Einteilung unkomplizierter Aszites (Moore et al., 2003)

Refraktärer Aszites

Der refraktäre Aszites ist definiert als ein nicht durch medikamentöse Therapie mobilisierbarer Aszites (Arroyo et al., 1996). Diese Form zeigt sich bei 5-10% der Aszitespatienten (Salerno et al., 1993).

Arroyo et al. definierten zwei Untergruppen, den diuretikaresistenten Aszites, der trotz intensiver Diuretikagabe nicht rückläufig ist, und den intractablen Aszites, bei dem eine Diurektitherapie auf Grund ihrer Nebenwirkung nicht möglich ist. In der folgenden Tabelle sind weitere Diagnosekriterien für den refraktären Aszites aufgelistet.

Diagnosekriterien	
1. Behandlungszeitraum	seit mind. 1 Woche intensive Diuretika Therapie (Spironolacton 400mg/d und Furosemid 160 mg/d) und Salzrestriktion
2. Fehlendes Ansprechen	innerhalb von 4 Tagen Gewichtsverlust von < 0,8 kg und Unrinnatriumausscheidung < Natriumaufnahme
3. Rezidivrate	Aszitesrezidiv Grad 2 oder 3 innerhalb von 4 Wochen nach Mobilisierung
4. Diuretikanebenwirkungen	hepatische Enzephalopathie
	Serumkreatinin > 10 mmol/l
	Hyponatriämie: Serum Natriumkonzentration < 125 mmol/l
	Hypo- oder Hyperkaliämie: Kaliumkonzentration < 3mmol/l oder > 6 mmol/l

Tabelle 2: Diagnosekriterien refraktärer Aszites (Arroyo et al., 1996)

1.1.2 Diagnostik

Klinisch

Die Anamnese und Inspektion des Patienten liefern wichtige diagnostische und ätiologische Hinweise. Kleinere Mengen Aszites können symptomlos bleiben, während sich größere Mengen phänotypisch mit einer Abdomenumfang- und Gewichtszunahme, verstrichenem Nabel, einem Missverhältnis zwischen abgemagerten Extremitäten und ausladendem Abdomen und einer eventuell bestehenden Dyspnoe präsentieren.

Bei der körperlichen Untersuchung liegt die untere Nachweisgrenze für einen Aszites bei etwa einem Liter und ist durch Ballottement, Klopfeschalländerung der Flanken bei Lageänderung oder in Knie-Ellbogen-Lage feststellbar. Die Untersuchungsmethode der wandernden Dämpfungsgrenze weist nach Cattau et al. nur eine diagnostische Genauigkeit von 58% auf (Cattau et al., 1982), sodass der Goldstandard für die genaue Aszitesdiagnostik die Sonographie ist. Flüssigkeiten ab 50-100 ml können mit diesem Verfahren problemlos nachgewiesen werden (Inadomi et al., 1996). Die häufigsten Aszitesansammlungen befinden sich paravesikal, perisplenisch oder perihepatisch.

Labor

Die diagnostische Parazentese dient zur Differenzierung einer malignen oder benignen, nicht infizierten oder infizierten Aszitesflüssigkeit und sollte bei allen Patienten mit Aszites Grad 2 oder 3 durchgeführt werden (Gines et al., 2010).

Standardmäßig erfolgt die Bestimmung der Zellzahl mit Zelldifferenzierung sowie des Albumingehaltes und des Gesamteiweißes.

Mit Hilfe des Serum-Aszites-Albumin-Gradienten (SAAG), kann eine Aussage über die Genese des Aszites getroffen werden. Ein SAAG > 11 g/l entspricht einem Transsudat und weist mit einer Genauigkeit von 97% auf eine portale Hypertension hin (Runyon et al., 1992).

Eine Neutrophilenzahl von > 250 Zellen/ μ l spricht für das Vorliegen einer SBP (Rimola et al., 2000).

Zur Risikoabschätzung einer SBP sollte neben der Bestimmung der Gesamteiweißkonzentration und der Zellzahl noch die Anlage von Bakterienkulturen veranlasst werden. Bei negativen Kulturen können neuere Tests einen infizierten Aszites detektieren. Die Messung des Lactoferrins und die Detektion bakterieller DNA in der

Aszitesflüssigkeit mittels Polymerase Kettenreaktion (PCR) müssen allerdings noch weiter prospektiv evaluiert werden (Parsi et al., 2008, Such et al., 2002).

Andere Bestimmungen wie Zytologie, Amylase, und Glukose oder Amylase/Lipase sollten nur bei klinischem Verdacht auf ein Malignom beziehungsweise auf eine Pankreaserkrankung veranlasst werden (Runyon, 2004, Moore and Aithal, 2006).

1.1.3 Ätiologie

Es können verschiedene Ursachen für die Entstehung des Aszites verantwortlich gemacht werden. Die weitaus häufigste Ursache mit 75% ist die Leberzirrhose.

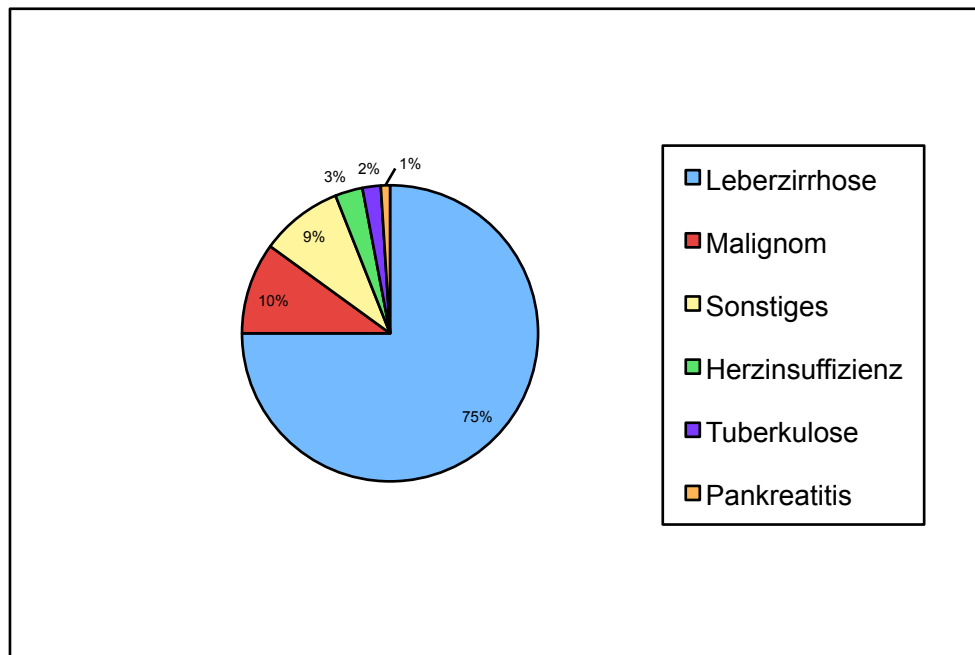


Abbildung 1: Ätiologie des Aszites (Reynolds, 2000)

1.1.4 Pathophysiologie

Die Aszitesentstehung als Folge einer Leberzirrhose (portaler Aszites) ist ein multifaktorielles Geschehen und bislang nicht vollständig geklärt. Es werden drei pathophysiologische Hauptmechanismen für die Aszitesbildung verantwortlich gemacht, erstens die portale Hypertension, zweitens die arterielle Vasodilatation im Splanchnikusgebiet und drittens die Natrium- und Wasserretention aus der Niere (Moore and Aithal, 2006, Sanyal et al., 2008). Laut Moor et al. ist die Annahme, dass eine verminderte Albuminsynthese der Leber hauptsächlich zur Aszitesbildung beiträgt, veraltet (Moore and Aithal, 2006).

Das Primärereignis für die Aszitesentstehung ist die **portale Hypertension**. Im folgenden Abschnitt wird genauer auf die intrahepatischen Ursachen der portalen Hypertension eingegangen. Aufgrund von einer Leberzellschädigung kommt es zu **strukturellen Umbauten** des Leberparenchyms bis zur Ausbildung einer Leberzirrhose. Die progressive Kollagensynthese der transformierten Ito-Zellen führt zur Bildung von Regeneratknoten und Bindegewebssepten und damit zu einer starren mechanischen Obstruktion des hepatischen Gefäßsystems (Bosch et al., 1992). Zusätzlich kommt es durch veränderte Endothelzellen, die weniger vasodilative Substanzen wie Stickstoffmonoxid (NO) synthetisieren (Iwakiri, 2011) sowie durch morphologisch veränderte Sternzellen (Ramadori, 1991) zu einer dynamischen sinuoiden Lumenreduktion. Daraus folgt ein gesteigerter intrahepatischer Gefäßwiderstand und ein erhöhter sinusoidaler hydrostatischer Druck, der zu einer vermehrten, nicht mehr kompensierbaren Lymphbildung führt (Bosch et al., 1992, Sanyal et al., 2008). Die Umbauten führen zu einer sogenannten „Kapillarisation“ der Leber, welche die Umwandlung der permeablen Sinusoide zu proteinundurchlässigen Membranen beschreibt und erklären somit die Entstehung eines eiweißarmen Aszites (Transsudat) (Hoefs, 1983).

Neben der portalen Hypertension kommt es zu einer vermehrten **peripheren Vasodilatation** der Gefäße im Splanchnikusgebiet (Schrier, Arroyo et al. 1988). Der Zusammenhang zwischen lokaler Vasodilatation und portaler Hypertension ist bislang noch ungeklärt. Rodriguez-Perez et al. konnten 1993 nachweisen, dass im Gegensatz zu den hypoaktiven Endothelzellen in der Leber die Endothelzelle im Splanchnikusgebiet lokal Vasodilatoren wie NO, Calcitonin, Plättchen-aktivierenden

Faktor und Substanz P vermehrt freisetzen, die zu einer peripheren Vasodilatation der Gefäße im Splanchnikusgebiet führen (Rodriguez-Perez et al., 1993).

Aus der Vasodilatation im Splanchnikusgebiet resultiert eine verstärkte splanchnische Mikrozirkulation. Die daraus folgende Volumenverschiebung bewirkt eine Abnahme des effektiven zentralen Blutvolumens und damit eine arterielle Hypotonie im zentralen Gefäßsystem. Die arteriellen Barorezeptoren registrieren die inadäquate Füllung und lösen kompensatorische Gegenregulationen aus. Diese beinhalten eine Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) sowie eine gesteigerte Sekretion des antidiuretischen Hormons (ADH) und eine Aktivierung des Sympathikus mit gesteigerter Noradrenalin-Ausschüttung.

Die hormonellen und neuronalen Mediatoren bewirken eine **kontinuierliche Wasser- und Natriumretention** in der Niere sowie eine renale Vasokonstriktion, die im schlimmsten Fall zu einem HRS führen kann (Bernardi et al., 1985).

Schrier et al. beschrieben den herabgesetzten peripheren Gefäßwiderstand und das kompensatorisch gesteigerte Herzzeitvolumen (HZV) als hyperdynamisches Zirkulationssyndrom (Schrier et al., 1988).

Diese Gegenregulationsmechanismen korrigieren teilweise die zirkulatorischen Dysfunktionen, aber das vergrößerte Plasmavolumen im Splanchnikusgebiet führt zu einem Missverhältnis aus Lymphbildung und Lymphabfluss und ist so verantwortlich für die kontinuierliche Aszitesbildung (Gerbes, 2011).

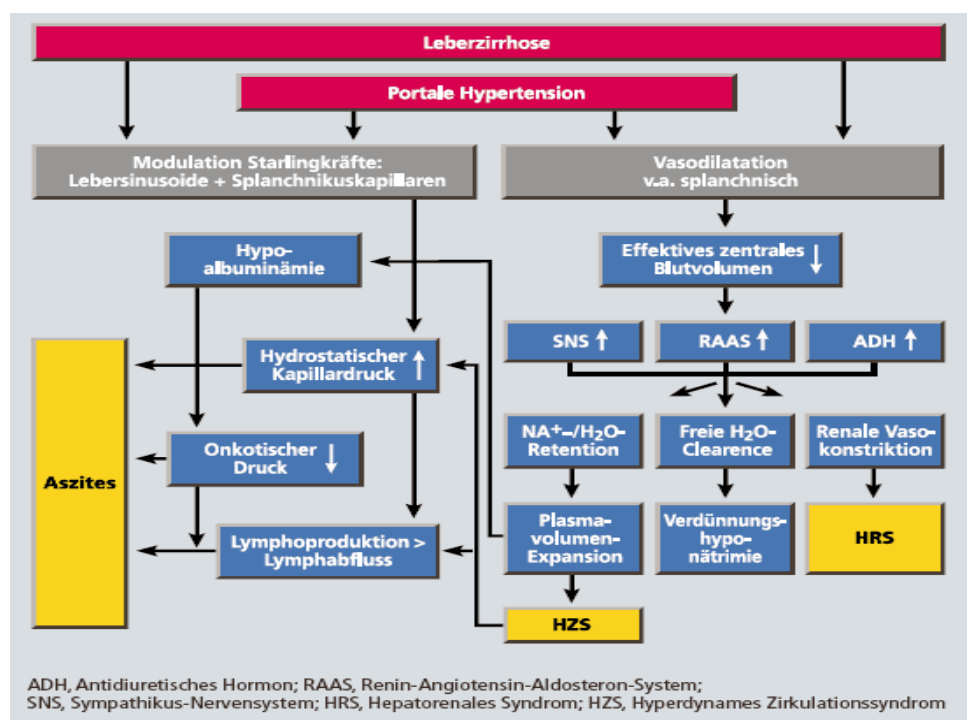


Abbildung 2: Pathogenese des Aszites (Wiest, 2006)

1.1.5 Komplikationen

Die Mechanismen der Aszitesentstehung können zu schwerwiegenden Komplikationen führen. Wie unter 1.1.4 beschrieben können die Gegenregulationsmechanismen des gesunkenen effektiven Blutvolumens zu einem HRS und einer Verdünnungshyponatriämie führen. Zusätzlich bewirkt die Volumenzunahme im Abdomen einen erhöhten intraabdominellen Druck und beeinflusst so das abdominelle und thorakale Organsystem (Thevenot et al., 2009).

In 10-30% der Fälle kann das lebensbedrohliche Bild einer spontan bakteriellen Peritonitis (SBP) entstehen (Caly and Strauss 1993).

1.1.5.1 Erhöhter intraabdomineller Druck

Auf Grund des erhöhten intraabdominellen Druckes kommt es im Bauchraum zur Kompression des intraabdominellen und retroperitonealen Gefäßsystems und damit zu einer Einschränkung der arteriellen Perfusion wichtiger Organe. Die Perfusion der A. renalis und die renale Mikrozirkulation sind besonders früh eingeschränkt (Harman et al., 1982). Durch die verminderte Durchblutung der **Niere** kommt es zu einer Aktivierung des RAAS und einer vermehrten ADH Ausschüttung (Le Roith et al., 1982).

Auch die **Leber** (Schachtrupp et al., 2002) und der **Darm** (Knichwitz et al., 2005) können von einer Minderperfusion betroffen sein. Durch die verminderte mesenteriale Durchblutung ist eine bakterielle Translokation leichter möglich.

Des Weiteren kommt es durch die Druckerhöhung zu einer kraniellen Verlagerung des Zwerchfells und somit zu einer verminderten Compliance der Thoraxwand (Mutoh et al., 1992). Die Kompression des Lungenparenchyms führt zur Ausbildung basaler Atelektasen mit einer verminderten Ventilation und einem erhöhten intrapulmonalen Shuntvolumen. Die Perfusion der Lunge kann einerseits durch mechanische Ursachen oder wegen der lokalen Hypoxie durch eine reflektorische Vasokonstriktion gestört sein. Diese Mechanismen resultieren in einem Ventilations-Perfusions- Mismatch (Sussman et al., 1991). Die daraus resultierende schlechtere Belüftung der **Lunge** kann die Entstehung von Pneumonien begünstigen und in einer respiratorischen Insuffizienz (Hypoxämie) enden (Schreiter, 2009).

Eine weitere Asziteskomplikation, die zu einer verschlechterten respiratorischen Situation beiträgt, ist die Entwicklung eines hepatischen Hydrothorax. Dazu kommt es durch einen Shift der Aszitesflüssigkeit durch kleine Muskelläsionen im

Diaphragma in den Thoraxraum. Eine erhöhte Permeabilität des Ductus thoracicus wird ebenfalls diskutiert (Kinasewitz and Keddissi, 2003, Huang et al., 2005).

Der entstandene erhöhte Druck im Thoraxraum bewirkt neben der Kompression der Lunge auch eine Kompression anderer im Thorax befindlicher Strukturen. Der erhöhte Druck auf die V. cava inferior kann zu einem verminderten venösen Rückstrom zum **Herzen** führen (von Delius et al., 2007a, von Delius et al., 2007b). Die Folge ist eine Rückstauung des Blutes in die untere Körperhälfte und somit eine inadäquate Füllung des rechten Herzens (Aljiffry et al., 2008). Die Reduktion der Vorlast (Cullen et al., 1989, Richardson and Trinkle, 1976) kann schon bei intraabdominellen Drücken von 10 mmHg beobachtet werden (Richardson and Trinkle 1976). Durch das verminderte Schlagvolumen kommt es zu einer reflektorischen Tachykardie um das HZV konstant zu halten (Reske et al., 2009).

Bei Prädisposition kann ein gastroösophagealer Reflux und die Bildung von Umbilikalhernien begünstigt werden (Cheyron et al., 2007, Butt et al., 1998).

Der erhöhte thorakale und abdominelle Druck kann außerdem zu einem venösen Rückstau in das Gehirn führen und damit eine intrazerebrale Druckerhöhung bewirken (Citerio et al., 2001, Malbrain and Wilmer, 2007).

1.1.5.2 Spontan bakterielle Peritonitis

Die SBP ist definiert als das Auftreten einer plötzlichen monomikrobiellen Infektion der Aszitesflüssigkeit ohne identifizierbare intraabdominelle Infektionsquelle (Gines et al., 2010). Das Auftreten der SBP ist eine häufige und schwerwiegende Komplikation bei Patienten mit Aszites, die bei 10-30% der Aszitespatienten im Laufe ihres Krankenhausaufenthalts auftritt (Rimola et al., 2000).

Die Pathophysiologie der SBP beinhaltet verschiedene Faktoren. Die aufgrund des erhöhten intraabdominellen Drucks verminderte mesenteriale Durchblutung kann zu einer erhöhten Permeabilität der Darmwände führen und somit zu einer Translokation der überwiegend gram-negativen Darmbakterien in das abdominale Lymphsystem (Runyon et al., 1994). Bei eingeschränkter Infektabwehr des Patienten kann es zu einer Bakteriämie kommen. Die Bakterien können sich sekundär im Bauchraum ausbreiten und aufgrund der erniedrigten opsonierenden Aktivität im Aszites (Komplement C3b verringert) verstärkt vermehren (Runyon et al., 1985). Die Krankenhausmortalität einer ersten SBP Infektion variiert je nach

Begleiterkrankungen um 35% (Nobre et al., 2008, Toledo et al., 1993, Runyon, 2009).

1.1.6 Prognose

Haben Powell et al. und Gines et al. 30 Jahre zuvor noch eine 5-Jahresmortalität von etwa 60% der Patienten mit Leberzirrhose und Aszites beschrieben (Powell and Klatskin, 1968, Gines et al., 1987b, Salerno et al., 1993), zeigen neuere Studien einen Rückgang der 5-Jahresmortalität auf 44% (Planas et al., 2006, D'Amico et al., 2006).

Planas et al. sieht die Ursache der gesunkenen Mortalitätsrate in einer optimierten Aszitestherapie unter anderem durch eine Albuminsubstitution und eine prophylaktische Antibiotikatherapie (Planas et al., 2006).

Eine deutlich erhöhte Mortalität bei der Entwicklung von Komplikationen konnten von Guardiola und D'Amico nachgewiesen werden (Guardiola et al., 2002, D'Amico et al., 2006).

Deshalb steht bei Aszitespatienten in erster Linie die Symptomkontrolle und die Vermeidung von folgenschweren Komplikationen im Vordergrund. Eine verbesserte Lebensqualität der Patienten durch eine abgestimmte Therapie ist von großer Bedeutung.

1.2. Aszitestherapie

Die beschriebene Therapie orientiert sich an den Vorschlägen des Internationalen Club of Ascites und wird in den deutschen S3-Leitlinien, die 2011 von Gerbes et al. verfasst wurden, aufgegriffen. Je nach Schweregrad des Aszites wird die Therapie stufenweise der Patientensituation angepasst (Moore et al., 2003, Gerbes et al., 2011). Die Lebertransplantation ist als einzig kurative Maßnahme bei Patienten mit dekompenzierter Leberzirrhose anzustreben.

1.2.1 Konservative Therapie

Für die meisten Patienten wird eine **nicht medikamentöse Basistherapie** empfohlen, die auf einer eiweißhaltigen Ernährung (Eiweißzufuhr: 1,2-1,5g /kg*d), Bettruhe und einem ausreichenden Energiegehalt (25 kcal/kg*d) basiert (Kearns et

al., 1992). Trotz umstrittener Studienlage wird eine Natriumrestriktion (NaCl: max 5g/d) von den Experten empfohlen (Garcia-Pagan et al., 1994, Gerbes et al., 2011). Bei Auftreten einer ausgeprägten Hyponatriämie (<125 mmol/l)(Angeli et al., 2006) soll eine Flüssigkeitsrestriktion auf 1,5 l/d unter Beachtung der Serumnatriumkonzentration angestrebt werden (Gerbes et al., 2011, Runyon, 2004).

Ab einem Aszitesgrad 2 wird die **medikamentöse Therapie** des Aszites favorisiert. Als Diuretikum der ersten Wahl hat sich der Aldosteronantagonist Spironolacton (Dosierung 100mg/d) etabliert (Perez-Ayuso et al., 1983, Santos et al., 2003). Bei einem Nichtansprechen von Spironolacton in den ersten 2-3 Wochen kann ein Schleifendiuretikum (Furosemid 20-40mg/d oder Torasemid 20mg/d) adaptiv hinzugefügt werden (Santos, Planas et al. 2003, (Abecasis et al., 2001). Die Dosierung beider Medikamente lässt sich bis auf 400mg/d Spironolacton und 160mg/d Furosemid erhöhen. Bei klinisch manifester hepatischer Enzephalopathie oder einer deutlichen Niereninsuffizienz sollte kein Diuretikum verschrieben werden. Die Kombination aus Diät, Spironolacton und Furosemid erzielt bei 90% der Patienten mit moderatem Azites und Leberzirrhose einen Therapieerfolg (Perez-Ayuso et al., 1983).

1.2.2 Transjugulärer-intrahepatischer-portosystemischer-Shunt

Als Therapieoptionen bei refraktärem Aszites haben sich die Parazentese oder die Anlage eines **transjugulären-intrahepatischen-portosystemischen-Shunts (TIPS)** etabliert.

Bei Vorliegen eines TIPS wird eine lang anhaltende, signifikante Verbesserung der Aszitesituation beschrieben, als Komplikation aber eine Zunahme der Enzephalopathierate (Gines et al., 2002, Moore et al., 2003, Salerno et al., 2004). Eine verbesserte Überlebenswahrscheinlichkeit durch eine TIPS Behandlung wird in den Studien kontrovers beschrieben und konnte nicht durchgängig bestätigt werden (Sanyal et al., 2003, Gerbes, 2011, Salerno et al., 2004).

Die höheren Kosten, zahlreiche Kontraindikationen und aufwendige Durchführung des TIPS lässt deshalb der Aszitespunktion einen hohen Stellenwert im klinischen und ambulanten Alltag zukommen (Gines, Uriz et al. 2002).

1.2.3 Aszitespunktion

Die Aszitespunktion gehört seit vielen Jahren zur Routinetherapie bei nicht konservativ zu behandelndem Aszites oder bei Grad 3 Aszites (Moore and Aithal, 2006). Eine großangelegte Studie mit einem Patientenkollektiv aus fast 100 Krankenhäusern aus 35 Ländern belegte, dass bei therapierefraktärem Aszites 93% der Krankenhäuser eine Parazentese durchführten (Ascione A, 1990).

Außerdem zeigen Studien einen deutlichen Benefit der Aszitespunktion mit Albuminsubstitution gegenüber der konservativen Diuretikatherapie. Die Punktion scheint effektiver (Effizienzrate 97% vs. 73%) und nebenwirkungsärmer (Komplikationsrate 17% vs. 61%) zu sein als der alleinige Einsatz von Diuretika (Quintero et al., 1985, Gines et al., 1987a).

Des Weiteren ist nach Gines et al. die Krankenhausaufenthaltszeit deutlich reduziert (Gines et al., 1987a), was zu einer verbesserten Lebensqualität der Patienten und einer Senkung der Behandlungskosten beiträgt (Gines and Arroyo, 1993).

Absolute **Kontraindikationen** für die Parazentese werden in den aktuelleren Leitlinien nicht beschrieben (Runyon, 2009, Gerbes et al., 2011).

Als relative Kontraindikation gilt eine disseminierte intravasale Koagulopathie (DIC) (Gerbes et al., 2011).

Zu den häufigsten **Komplikationen** gehört die Blutung, die aber bei nur 0,19 – 1% der durchgeführten Parazentesen auftritt (De Gottardi et al., 2009, Webster et al., 1996). Lebensbedrohliche Blutungen wurden nur in ganz vereinzelt Fällen bei Patienten mit Nierenversagen oder Thrombozytopenie beobachtet (Gerbes, 2011).

Über die abzapfende Aszitesmenge gibt es allerdings eine uneinheitliche Studienlage.

Lange Zeit galt zur Vorbeugung von Kreislaufkomplikationen eine Restriktion der Punktatmenge auf 5 Liter. Neuere Leitlinien empfehlen die komplette Ablassung des Aszites mit Substitution von Albumin (i.v. 6 bis 8 g/l Aszitespunktat) bei Punktatmenge von mehr als 5 Litern Flüssigkeit (Appenrodt et al., 2008, Nasr et al., 2010, Gerbes et al., 2011). Durch die Substitution können weitgehend Kreislaufkomplikationen und Nierenversagen, auch bezeichnet als Postparazentese-Zirkulationsversagen, verhindert werden (Gines et al., 1988).

Weitere Daten belegen, dass eine totale Parazentese mit Albuminsubstitution hinsichtlich der Kreislaufstabilität genauso sicher ist wie repetitive Punktionen von kleineren Mengen (Peltekian et al., 1997, Tito et al., 1990, Moore and Aithal, 2006).

Inwieweit diese Daten auch bei Intensivpatienten Gültigkeit haben, wurde bisher nicht untersucht. Auch die Auswirkungen auf die Atmung bei Intensivpatienten wurden bisher kaum analysiert.

1.3 Erfassung hämodynamischer und respiratorischer Veränderungen

Knauer et al. beschrieben, dass die Parazentese bei Patienten ab Punktionen von 250 ml schon charakteristische Veränderungen in der Hämodynamik bewirken kann (Knauer and Lowe, 1967).

Die genaue Erfassung der komplexen hämodynamischen und respiratorischen Veränderungen nach der Parazentese ist schwierig. Besonders bei Intensivpatienten ist die Durchführung diagnostischer Methoden, welche die Mitarbeit des Patienten erfordern, oft nicht möglich. Heutzutage kommt multimorbiden Intensivpatienten aber eine immer bessere und kontinuierlichere Überwachung ihres Krankheitszustands zu Gute. Auf den Intensivstationen werden neben klassischen Methoden wie arterieller Blutdruckmessung und ZVD Messung mit Hilfe von verschiedenen invasiven und nicht-invasiven Methoden weitere Parameter bestimmt, die in der Beurteilung der Patientensituation eine zentrale Rolle spielen. An invasiven Verfahren zur hämodynamischen Überwachung werden auf der Intensivstation der Pulmonalkatheter und die transpulmonale Thermodilution verwendet. Als nicht invasives Verfahren ist die Echokardiographie etabliert.

Die Kombination der Pulsconturanalyse mit der Thermodilution führt zu einem neuen erweiterten hämodynamischen und volumetrischen Patientenmanagement und ist in der PiCCO-Technologie vereint. Die Abkürzung PiCCO steht für Puls (induced) Contour Cardiac Output.

In der vorliegenden Studie konnten die relevanten hämodynamischen Daten mit Hilfe dieser Methode erhoben werden.

1.3.1 Grundlagen der PiCCO-Technologie

Die Grundsätze der in der PiCCO-Technologie verwendeten Thermodilution basieren auf dem seit A. Fick 1870 bekannten Prinzip der **Indikatorverdünnung** und des Massenerhalts und erlauben die Bestimmung von Blutfluss und Verteilungsvolumen. Dazu wird eine bestimmte Indikatormenge (z.B. O₂, Indocyanin, Evans Blau, Glucoselösung, Lithiumchlorid) dem strömenden Blutfluss zugegeben, was zu einer Verdünnung des Indikators abhängig vom HZV führt. Der Konzentrationsverlauf wird stromabwärts aufgezeichnet, damit an Hand der Verdünnungskurve auf den Fluss bzw. das HZV geschlossen werden kann.

Diese Grundidee wird seit 1970 durch Swan and Ganz mit ihrer Entwicklung des Pulmonalkatheters klinisch angewendet und als Standardverfahren zur Errechnung des HZV herangezogen (Swan et al., 1970, Ganz and Swan, 1972).

Dabei hat sich als Indikator eisgekühlte Kochsalzlösung etabliert. Die Methode wird deshalb als **Thermodilution** beschrieben.

Eine Weiterentwicklung ist das heute klinisch zu Verfügung stehende PiCCO-Monitoringsystem, das ebenfalls einen eisgekühlten Indikator verwendet. Bei diesem System liegt der Temperatursensor nicht in der Pulmonalisarterie sondern in der A. femoralis. Daraus resultiert eine transpulmokardiale Thermodilution mit dem Vorteil, keine Komplikationen des Pulmonalarterienkatheters hervorzurufen und somit weniger invasiv zu sein (Della Rocca et al., 2002, Felbinger et al., 2002). Generell stimmt die PiCCO-Methodik mit der pulmonal arteriellen Thermodilution gut überein (Sakka et al., 1999).

Zu Beginn der Messung wird ein definiertes Volumen (15ml) einer <8°C kalten NaCl-Indikatorflüssigkeit zentralvenös appliziert. Die kalte Indikatorlösung durchmischt sich mit dem warmen vorbeiströmenden Blut und passiert folgende Komponenten:

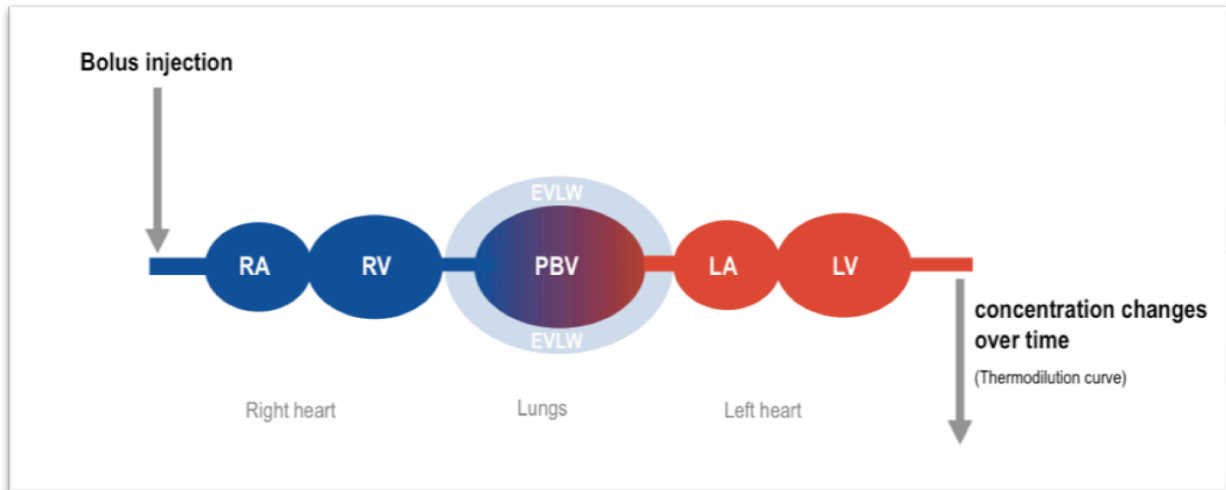


Abbildung 3: Schematische Darstellung der Komponenten bei der Thermodilution (Pulsion Medical System SE, 2013)

Die Temperaturdifferenz wird an dem Thermosensor des PiCCO-Katheters in der A. femoralis oder alternativ in der A. radialis/ brachialis aufgezeichnet.

Die Kurve in Abbildung 4 stellt dar, in welcher Zeit die Indikatorlösung sich mit dem Blutvolumen verdünnt beziehungsweise sie das Blut abkühlt und lässt damit indirekt Rückschlüsse auf das Herzzeitvolumen und weitere volumetrische Parameter zu (Burchell et al., 1997).



Abbildung 4: Verlauf der transkardialen Thermodilutionskurve (Pulsion Medical System SE, 2013)

Dabei gilt, je flacher die Kurve desto höher ist das HZV, da die Kälteinjektion schneller verdünnt wurde. Folglich ist das HZV indirekt proportional zur Fläche unter der Kurve und kann mit Hilfe der Stewart-Hamilton-Gleichung berechnet werden (Stewart, 1897).

Stewart-Hamilton Gleichung:

$$HZV_{TD} = \frac{(T_b - T_i) \times V_i \times K}{\left(\int_0^{\infty} \Delta T_b \times dt \right)}$$

T_b = Bluttemperatur;

T_i = Injektattemperatur;

V_i = Injektatvolumen

$\int \Delta T_b \times dt$ = Fläche unter der Thermodilutionskurve;

K = Konstante unter Berücksichtigung der spezifischen Wärmekapazität des Injektates und des Blutes und katheterspezifischer Verlust der Temperaturdifferenz bei der Injektion

Neben dem HZV können weitere volumetrische Parameter berechnet werden wie der Herzindex (HI), das globale enddiastolische Volumen (GEDV), der globale enddiastolische Volumenindex (GEDVI), das intrathorakale Blutvolumen (ITBV), das extravaskuläre Lungenwasser (EVLW), der extravaskuläre Lungenwasserindex (EVLWI), der pulmonalvaskuläre Permeabilitätsindex (PVPI), der kardiale Funktionsindex (CFI), die Schlagvolumenvariation (SVV), die globale Auswurffraktion (GEF) und der systemische vaskuläre Widerstandsindex (SVRI).

Zusätzlich ermöglicht die PiCCO Technologie eine kontinuierliche Messung des HZV, basierend auf dem Prinzip der arteriellen Pulsconturanalyse. Der PiCCO-Katheter enthält neben dem Thermistor ein Lumen für die arterielle Pulsconturdruckkurve. Die Berechnung des Schlagvolumens aus der alleinigen Pulsconturdruckkurve ist nur ungenau möglich, da die Druckkurve von der Compliance der Aorta abhängt, die wiederum multifaktoriell beeinflusst werden kann. Somit können Faktoren wie Geschlecht, Alter, Aortendurchmesser, Blutdruck und Arteriosklerosegrad die Druckkurve maßgeblich verändern und damit ein falsches HZV suggerieren.

Eine Kalibrierung der Pulsconturanalyse durch die Thermodilution ermöglicht die genauere Berechnung des kontinuierlichen HZV. Der Algorithmus ermittelt sich aus der Fläche unter dem systolischen Teil der arteriellen Kurve, der Herzfrequenz, dem Kalibrationskoeffizienten, der transkardiopulmonalen Thermodilution und einer differenzierten Analyse der Form der Druckkurve.

Viele Studien zeigen eine gute Genauigkeit der kontinuierlichen HZV-Bestimmung mittels des PiCCO Pulsconturalgorithmus gegenüber der herkömmlichen

pulmonalarteriellen Thermodilution (Felbinger et al., 2002, Sakka et al., 1999, Della Rocca et al., 2002).

Auch intraindividuell können hämodynamische Veränderungen auftreten, sodass eine Neukalibrierung alle 8 Stunden empfohlen wird (Felbinger et al., 2002).

1.3.2 Respiratorische Parameter

Die Erfassung der respiratorischen Parameter gestaltet sich bei Intensivpatienten als schwierig, da eine aktive Mitarbeit des Patienten oft nicht möglich ist. Ohne diese ist aber die Beurteilung mittels Spirometrie oder Bodyplethysmographie nicht möglich. Deshalb erfolgt die Erfassung der respiratorischen Situation auf der Intensivstation mittels invasiverer Verfahren wie der Blutgasanalyse und der Parameter der Beatmungsmaschine. In der Intensivmedizin ist des Weiteren die Erhebung von Scores ein wichtiges Maß zur Einschätzung von Verlauf und Schwere der Erkrankung. Für die Einschätzung der Lungenfunktion wurde mit den Daten der Beatmungseinstellungen und der Blutgasanalyse der Lung injury score nach Murray (LIS) berechnet. Dieser wurde 1988 von Murray und seinen Kollegen etabliert. Der LIS nach Murray umfasst folgende Parameter: $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, positiv endexpiratorischer Druck (PEEP), Compliance der Lunge und radiologische Pathologien. Anhand dieses Scores kann eine gute Beurteilung der aktuellen Lungenfunktion erfolgen (Murray et al., 1988).

2. Fragestellung und Zielsetzung

Aszites ist ein komplexes Krankheitsbild, welches einer umfassenden Therapie bedarf. Die verschiedenen Therapiekonzepte sind Gegenstand umfangreicher Forschungen. In aktuellen Studien wird über die Nebenwirkungen und Komplikationen der totalen Parazentese kontrovers diskutiert. Die hämodynamischen und respiratorischen Veränderungen nach Parazentese stellen dabei ein zentrales Thema dar. Die Mehrheit der bisherigen Studien, die sich mit dieser Thematik befassten, beinhalteten in ihrem Protokoll zahlreiche Ausschlusskriterien und schlossen keine Intensivpatienten mit ein (Ruiz-del-Arbol et al., 1997, Panos et al., 1990, Gines and Arroyo, 2000).

Im klinischen Alltag, insbesondere auf der Intensivstation, sind hauptsächlich Aszitespatienten anzutreffen, die viele Begleiterkrankungen aufweisen. Besonders bei diesen Patienten sind auftretende Kreislaufveränderungen und respiratorische Veränderungen für den Krankheitsverlauf von großer Bedeutung.

Ziel dieser Studie ist es, bei einem schwer kranken, zum Teil kreislaufinstabilen und invasiv beatmetem Patientenkollektiv die Auswirkungen der Parazentese auf Kreislauf und Atmung zu analysieren. Im Vergleich zu früheren Studien kann mittels hämodynamischen Monitoring mit der Thermodilutionsmessung ein genaueres Bild des Volumenstatus der Intensivpatienten erhoben werden und gezielte Aussagen über die Veränderung der kardialen Vorlast, des SVRI und des EVLWI getroffen werden.

3. Studiendesign, Material und Methoden

3.1 Studiendesign

3.1.1 Studienart

Zur Analyse der hämodynamischen und respiratorischen Auswirkungen der Aszitespunktion wurde prospektiv im Rahmen der Routinearbeit auf der Intensivstation eine Datenbank erhoben, die retrospektiv ausgewertet wurde.

Die in der Datenbank enthaltenen hämodynamischen Parameter wurden mittels transkardiopulmonaler Thermodilution erfasst.

An Hand der dokumentierten Blutgasanalysen und Beatmungseinstellungen der maschinellen Beatmung konnte die respiratorische Situation beurteilt werden.

Die kontinuierliche Aufzeichnung der Nieren-, Lungen- und Kreislaufsituation in der Intensivakte des Patienten ermöglichte eine Beobachtung dieser Parameter im Verlauf.

Die Ethikkommission der Technischen Universität München bewilligte diese Studie.

3.1.2 Studienpopulation

Für die Datenauswertung standen 81 Aszitespunktionen bei 50 Patienten, die im Zeitraum Januar 2009 bis Juli 2012 auf der internistischen Intensivstation der II. Medizinischen Klinik des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München durchgeführt wurden, zur Verfügung. Für die endgültige Auswertung wurde jeweils nur die erste Punktion eines Patienten berücksichtigt, sodass 50 Parazentesen bei 50 verschiedenen Patienten analysiert wurden. Bei der Population handelte es sich um multimorbide Patienten, die eine intensive Überwachung benötigten. Voraussetzung für die Gewinnung hämodynamischer Daten waren Patienten, die mit einem erweiterten invasiven hämodynamisches Monitoring (PiCCO-Katheter, zentraler Venenkatheter) überwacht wurden.

Das Patientenkollektiv bestand aus 27 Männern und 23 Frauen im Alter zwischen 28 und 79 Jahren.

Ausgewertet wurden die Daten unmittelbar vor und nach der Punktion sowie zwei und sechs Stunden nach der Punktion. Zur weiteren Beurteilung der Patienten wurden die Daten der Kreislauf-, Nieren- und Lungenfunktion der Patienten ein Tag vor und ein Tag nach der Punktion analysiert.

3.2 Material

Voraussetzung für die Erfassung der hämodynamischen Parameter war die Installation des PiCCO_{plus}-Systems (PULSION Medical System, Feldkirchen) und die Verwendung eines geeigneten Thermodilutionsindikators.

3.2.1 PiCCO_{plus}- Messapparatur

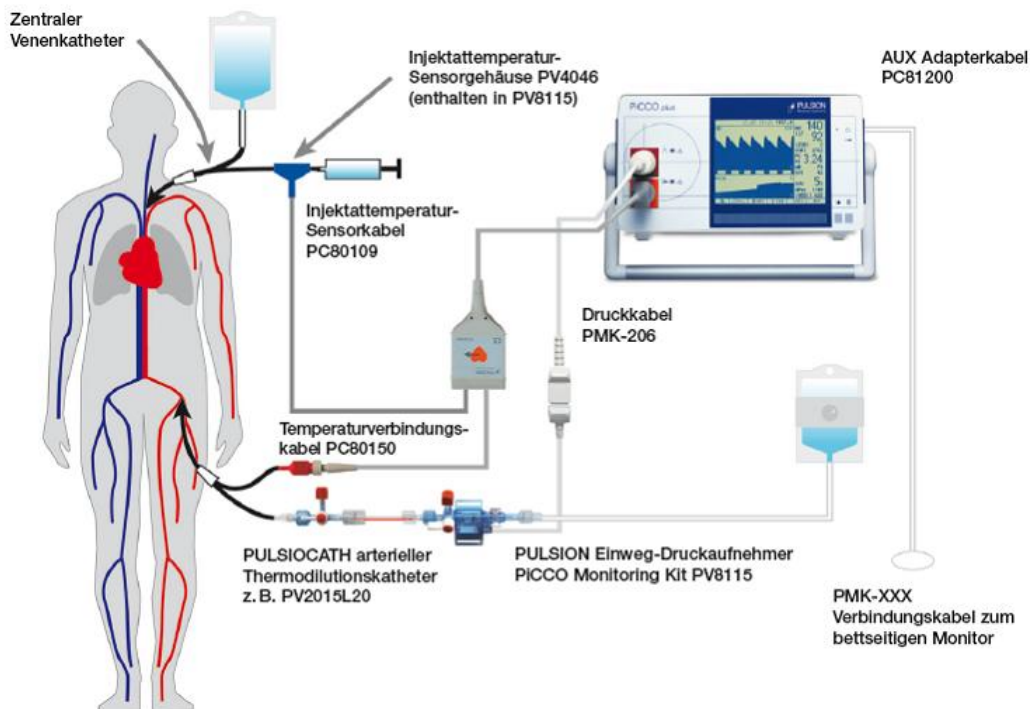


Abbildung 5: Schematische Darstellung - Aufbau des PiCCO_{plus}-Systems (Pulsion Medical System SE, 2012a)

Unter sterilen Bedingungen und nach Lokalanästhesie wurde der arterielle Thermodilutionskatheter Pulsioncath PV2015L20-N, (PULSION Medical System, München) in der Seldinger Technik in der A. femoralis platziert. Für die Platzierung in der A. radialis wurde der Katheter PV2014L50LGW-N (PULSION Medical System, München) verwendet.

Der Femoraliskatheter hatte eine intravasale Länge von 20 cm und einen Durchmesser von 5 French und war somit nicht erheblich dicker als normale (4 French) arterielle Katheter. Die Katheterspitze mit eingebautem Temperatursensor wurde in die Aorta descendens vorgeschoben. Die Informationen des Temperatursensors leitete das Temperaturverbindungskabel PC80150 an den PiCCO-Monitor weiter.

Ein zweiter Schenkel des PiCCO-Katheters wurde mit einem Verbindungsschlauch an den Druckaufnehmer (PiCCO Monitoring Kit PV8115) des PiCCO-Geräts angeschlossen, der sich auf Herzhöhe des Patienten befand. Über das Druckkabel PKM-206 wurden die Informationen des Druckaufnehmers an den PiCCO-Monitor weitergeleitet.

Voraussetzung für die Applikation des für die Thermodilution benötigten Injektats war ein herkömmlicher Zentralvenenkatheter-Zugang, der vom zuständigen Intensivarzt üblicherweise in die V. jugularis interna gelegt wurde. Eine radiologische Überprüfung der korrekten Lage vor Inbetriebnahme des PiCCO-Systems wurde angestrebt. An den distalen Zentralvenenkatheter-Schenkel wurde das mit physiologischer Kochsalzlösung entlüftete Injektattemperatur-Sensorgehäuse PV4046 angeschlossen und über das Injektattemperatur-Sensorkabel PC80109 mit dem PiCCO-Monitor verbunden.

Die ermittelten Daten konnten mit einem weiteren Kabel (AUX Adapterkabel PC81200) auf den Patientenbettmonitor übertragen werden, der gleichzeitig das Elektrokardiogramm (EKG), die Herzfrequenz (HF), den Zentralvenendruck (ZVD), den Blutdruck und die Sauerstoffsättigung (SaO_2) anzeigte.

Bevor die erste Messung erfolgte, musste der gemessene ZVD, das Körpergewicht und die Körpergröße in den PiCCO-Monitor eingegeben werden, so dass die Index-Werte bezogen auf die Körperoberfläche berechnet werden konnten. Damit aus der aufgezeichneten Pulskonturanalyse kontinuierlich das HZV abgelesen werden konnte, war am Anfang eine Kalibrierung der arteriellen Druckkurve mit der Thermodilution nötig (Pulsion Medical System SE, 2012a).

3.2.2 Indikator

Der Thermodilutionsindikator bestand aus einer 0,9%igen NaCl-Lösung mit einer Temperatur zwischen 4-8°C. Zum Erreichen einer Ausgangstemperatur von < 8°C wurde eine 50ml Flasche Kochsalzlösung mindestens eine Stunde lang in einem Kühlschrank bei 4°C aufbewahrt. Das Injektionsvolumen entsprach exakt 15ml und wurde unter sterilen Bedingungen in einer 20ml Spritze aufgezogen. Jede Messung umfasste drei Thermodilutionen, sodass insgesamt eine NaCl-Menge von 3 x 15 ml injiziert wurde.

3.3 Methodik

Der folgende Abschnitt beschreibt die Methoden, die zur Erhebung der relevanten Studienparameter durchgeführt wurden.

Im Anhang befindet sich das erstellte Studienprotokoll, welches die erhobenen Parameter auflistet.

3.3.1 Datenerhebung zur Patientencharakteristik

Die Datenerhebung zur besseren Charakterisierung des Patientenkollektivs erfolgte mittels der Intensivakte des Patienten sowie mit Hilfe des elektronischen Datenerfassungssystems des Krankenhauses (SAP-Systems). Neben den Basisdaten wie Größe in cm, Gewicht in kg, Body-Mass-Index (BMI) in kg/m^2 , Alter und Geschlecht wurde die Aufnahmediagnose auf der Intensivstation sowie relevante Vorerkrankungen der Patienten erfasst. In diesem Zusammenhang wurde besonders auf Hinweise einer Leberzirrhose und deren Genese geachtet.

Des Weiteren wurden die EKGs der Patienten auf das Vorliegen eines Sinusrhythmus überprüft.

Die Erhebung der medizinischen Scores (APACHE II, Core-TISS-10, SAPS II, MELD-Score) ermöglichten einen besseren Vergleich der Patienten und dienen der Objektivierung des Krankheitsschweregrads, der Prognosestellung und der Verlaufskontrolle. Die in der Studie ermittelten Scores APACHE II und SAPS II sind in ihrer Einschätzung des Erkrankungsschweregrads äquivalent (Suter, 1994). Der TISS Score hingegen quantifiziert den Aufwand der intensivmedizinischen Maßnahmen.

Der Apache II - Score (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation) ist ein Scoringssystem, welches die Krankenhaus-Letalitätswahrscheinlichkeit ermittelt. Er setzt sich aus drei Komponenten zusammen, zwölf aktuellen physiologischen Parametern (Temperatur rektal $^{\circ}\text{C}$, mittlerer arterieller Blutdruck (MAP), HF, Atemfrequenz (AF), Oxygenierung, pH, Na^+ , K^+ , Kreatinin, Hämatokrit, Leukozyten, Glasgow Coma Scale), dem Alter (≤ 44 J. = 0 Punkte, 45-54 J. = 2 Punkte, 55-64 J. = 3 Punkte, 65-74 J. = 5 Punkte, ≥ 75 J. = 6 Punkte) und dem chronischen Gesundheitszustand (immunsuppressiver Status und Organinsuffizienz). Herangezogen wird der schlechteste Wert innerhalb der letzten 24 Stunden. Je

höher die Abweichung von den Normalwerten, desto höher die Punktzahl. Es können maximal 71 Punkte erreicht werden. Mit der folgenden Tabelle können die Werte hinsichtlich der Krankenhausletalität interpretiert werden (Knaus et al., 1985).

Punkte	0 - 4	5 - 9	10 - 14	15 - 19	20 - 24	25 - 29	30 - 34	> 34
Letalität	~4%	~ 8%	~ 15%	~ 25%	~ 40%	~ 55%	~ 75%	~ 85%

Tabelle 3: APACHE II Auswertung: Wahrscheinlichkeit der Krankenhaus-Letalität (Knaus, Draper et al. 1985)

Le Gall entwickelte 1993 den **SAPS II** (Simplified Acute Physiology Score II). Dieser setzt sich ebenfalls aus physiologischen Variablen wie Alter, Einweisungsgrund, Glasgow Coma Scale und chronischen Vorerkrankungen (metastasierende Neoplasie, hämatologische Neoplasie, AIDS) zusammen und ermöglicht eine Einschätzung der Erkrankungsschwere von Intensivpatienten im Verlauf sowie die Berechnung des Letalitätsrisikos. Der SAPS ist ein einfach zu berechnender Score, in den diejenigen Parameter einfließen, die innerhalb von 24 Stunden am weitesten von den Normalwerten abweichen (Le Gall et al., 1993).

Der **Core- TISS- 10** (Therapeutic Intervention Scoring System) ist ein therapieorientiertes Scoresystem. Dabei werden die intensivmedizinischen Maßnahmen je nach Aggressivität und Komplexität mit steigenden Punktwerten von 1-4 bewertet. Insgesamt werden 10 Items bewertet. Dieser Score lässt vor allem Rückschlüsse auf den Pflegeaufwand zu. Zusätzlich lässt sich über den Therapieaufwand auf die Schwere der Erkrankung schließen (Cullen et al., 1974, Abdulla, 2009, Keene and Cullen, 1983, Miranda et al., 1996).

Des Weiteren wurde der **MELD-Score** (Model for end-stage liver disease) erhoben, damit der Schweregrad der Lebererkrankung der Patienten evaluiert werden konnte. Dem MELD-Score kommt eine wichtige Aufgabe zu, da er für die Einordnung von Patienten mit Leberzirrhose auf der Transplantationsliste eine entscheidende Rolle spielt (Wiesner et al., 2003, Kamath et al., 2001). Für die Berechnung des Scores werden folgende drei Variablen herangezogen: das Serum-Kreatinin in mg/dl, das Gesamt-Bilirubin im Serum in mg/dl und die International Normalized Ratio (INR). Die maximal erreichbare Punktzahl liegt bei 40, die niedrigste bei 6 Punkten. Dabei gilt, wie bei den anderen Scores, je höher der Punktwert, desto schwerer die Lebererkrankung.

3.3.2 Parazentese

Die Indikation zur Parazentese stellte der behandelnde Intensivmediziner nach aktueller S3-Leitlinie (Gerbes et al., 2011, Gines et al., 1987b) sowie nach Überprüfung der Gerinnungsfaktoren (Quick, INR, Thrombozyten, partielle Thromboplastinzeit (PTT)). Nach Aufklärung des Patienten über den Eingriff erfolgte die Festlegung der Punktionsstelle mittels Ultraschallkontrolle (Nazeer et al., 2005, Sakai et al., 2005). Bevorzugte Punktionsstelle war der untere linke Quadrant des Abdomens unter Berücksichtigung der epigastrischen Gefäße (Sakai et al., 2005). Abhängig vom Sedierungsgrad des Patienten war die Gabe von Lokalanästhetika indiziert. Unter strengen sterilen Bedingungen (Robert-Koch-Institut, 2000) wurde die Parazentese mit der Kanüle (16-18 Gauge), die mit einem Abflusssystem ohne Vakuum verbunden wurde, durchgeführt. Die Kanüle blieb solange im Bauchraum des Patienten, bis keine Aszitesflüssigkeit mehr abfloss. Der Stichkanal wurde verbunden und die Einstichstelle im Verlauf kontrolliert. Die Notwendigkeit der Albuminsubstitution wurde von dem behandelnden Intensivmediziner entschieden (Umgelter et al., 2008).

Die Gesamtmenge der abpunktierten Aszitesflüssigkeit und die Punktionsdauer wurden in der Patientenkurve festgehalten. Aus diesen beiden Daten ließ sich die Geschwindigkeit berechnen, mit der der Aszites abfloss.

Zusätzlich wurde die Asziteszusammensetzung von dem Institut für klinische Chemie und Pathobiochemie des Klinikums Rechts der Isar (Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. D. Neumeier) untersucht. Die Analyse der Zellzahl, der Zelldifferenzierung und des Eiweißgehalts ergaben wichtige diagnostische Hinweise über die Krankheitssituation. Bei Verdacht auf ein infektiöses Geschehen wurde eine weitere Untersuchung der Aszitesflüssigkeit auf Bakterien vom Institut für Medizinische Mikrobiologie, Immunologie und Hygiene des Klinikums rechts der Isar durchgeführt. Bei Verdacht auf ein malignes Geschehen untersuchte das Institut für Allgemeine Pathologie und Pathologische Anatomie der Technischen Universität München die Aszitesflüssigkeit

3.3.3 Thermodilutionsmessung

Mittels der Thermodilutionsmessung wurden die hämodynamischen und volumetrischen Parameter durch das PiCCO-System registriert. Für die Auswertung wurden die Daten der Thermodilutionsmessung unmittelbar vor und nach der Punktion sowie 2 und 6 Stunden nach der Punktion herangezogen. Die Thermodilutionsmessung wurde nach der Empfehlung des PiCCO-Herstellers durchgeführt (Pulsion Medical System SE, 2012). Die Patienten befanden sich in einer liegenden Ausgangsposition. Zuerst erfolgte die Messung des ZVDs und Eingabe dieses Wertes in das PiCCO-System. Der arterielle Nullabgleich wurde durchgeführt, indem der Druckaufnehmer zur Atmosphäre hin geöffnet wurde. Sobald die Druckanzeige stabil war, konnte die Nulltaste auf dem PiCCO-Monitor und am Bettmonitor gedrückt werden und der Druckaufnehmer wieder geschlossen werden. Bevor der Indikator appliziert wurde, fand eine Kontrolle des Zentralvenenkatheters (ZVK) statt, damit während der Messung keine weiteren Medikamente oder Elektrolyte über diesen Zugang in den Patienten gelangten. Nach Abschluss dieser Schritte wurde auf dem PiCCO-Monitor die Taste „Thermodilution starten“ gedrückt und die 15ml gekühlte NaCl-Lösung in den distalen Schenkel des ZVKs injiziert. Dabei wurde darauf geachtet, dass eine Injektionszeit von 2-4 Sekunden eingehalten wurde (Ganz and Swan, 1972). Sobald das PiCCO-Gerät wieder „bereit“ anzeigte, konnte der Vorgang weitere zwei Male wiederholt werden. Die erhaltenen Daten wurden gemittelt und die Endergebnisse auf dem Bildschirm angezeigt. Messungen, die vom Gerät als fehlerhaft bewertet wurden, wurden verworfen und wiederholt (Levett and Replogle, 1979). Bei jeder Messung wurden die in der folgenden Tabelle gelisteten Daten aufgezeichnet und in der erstellten Datenbank gespeichert.

Parameter	Abkürzung	Formel	Normwert	Einheit
Herzfrequenz	HF	$HF = \text{Schläge}/\text{Zeit}$	60-80	Schläge/min
Herzzeitvolumen	HZV	$HZV = SV * HF$	5-6	l/min
Systolischer Blutdruck	RR sys		<130	mmHg
Diastolischer Blutdruck	RR dia		<85	mmHg
Mittlerer arterieller Blutdruck	MAD	$MAD = RR_{dia} + 1/3 (RR_{sys} - RR_{dia})$	70-90	mmHg
Herzindex	HI	$HI = HZV / KÖ$	3-5	l/min/m ²

Zentraler Venendruck	ZVD		1-9	mmHg
Systemischer vaskulärer Widerstandsindex	SVRI		1700-2400	dyn × s/cm ⁵ /m ²
Globaler enddiastolischer Volumenindex	GEDVI		680-800	ml/m ²
Schlagvolumenvariation	SVV		0-10	%
Globale Auswurfraction	GEF		25-30	%
Cardiac Power Index	CPI		0,5-0,7	W/m ²
Schlagvolumenindex	SVI		40-60	ml/m ²
Pulsdruckvariation	PPV		0-13	%
Pulmonalvaskulärer Permeabilitätsindex	PVPI		1,0-3,0	
Extravaskulärer Lungenwasserindex	EVLWI		3-7	ml/m ²

KÖ = Körperoberfläche = $71,48 \cdot \text{Gewicht}^{0,425} \cdot \text{Größe}^{0,725}$ [m²]
 SV = Schlagvolumen

Tabelle 4: Hämodynamische Parameter, Normwerte (Pulsion Medical System SE, 2012b)

3.3.4 Datenerhebung respiratorischer Parameter

Zur Erfassung der respiratorischen Situation des Patienten wurde bei jeder Thermodilutionsmessung, soweit vorhanden, die Daten der Blutgasanalyse (BGA) und bei beatmeten Patienten die Beatmungseinstellungen des maschinellen Beatmungsgeräts Evita XL (Dräger Medical GmbH, Lübeck, Germany) oder SERVO-i (Maquet, Rastatt, Deutschland) dokumentiert. Folgende respiratorische Parameter wurden registriert: Tidalvolumen (Vt), Atemfrequenz (AF), maximaler inspiratorischer Druck (Pmax), mittlerer inspiratorischer Druck (Pmean), positiver endexpiratorischer Druck (PEEP), inspiratorische Sauerstofffraktion (FiO₂).

Unter Einsatz des vollautomatischen Blutgasanalysegerätes RAPIDPOINT400 (Siemens Healthcare Diagnostics GmbH, Eschborn, Deutschland) wurde vor jeder PiCCO-Messung eine BGA durchgeführt. Die daraus resultierenden interessanten Kenngrößen waren der partielle Sauerstoffgehalt (PaO₂), der partielle Kohlenstoffdioxidgehalt (PaCO₂) und die Sauerstoffsättigung (SaO₂).

Parameter	Abkürzung	Normalbereich	Einheit
Arterieller Sauerstoffpartialdruck	PaO ₂	72-100	mmHg
Arterieller Kohlenstoffdioxidpartialdruck	PaCO ₂	35-46	mmHg
Sauerstoffsättigung	SaO ₂	95-99	%
Oxygenierungsindex nach Horovitz	PaO ₂ /FiO ₂	>450	mmHg
Inspiratorische Sauerstofffraktion	FiO ₂	0,21	
Oxygenierungsindex bei beatmeten Patienten	FiO ₂ x (Pmean/PaO ₂)		
Tidalvolumen	Vt	0,4-0,5	l
Compliance	Vt/Pmax-PEEP	50-70	ml/cm H ₂ O
Atemfrequenz	AF	12-20	min ⁻¹
Lung injury score	LIS		Punkte

*Die angegebenen Werte gelten für eine Körpertemperatur von 37 °C und eine Hb-Konzentration von 15g/dl Blut

Tabelle 5: Respiratorische Parameter, Normwerte

3.3.5 Verlaufsbeobachtung der Nieren-, Lungen- und Kreislauffunktion

Neben den Ergebnissen der PiCCO-Technologie, der BGA und den Beatmungsparametern wurden weitere Parameter am Vortag der Punktion, am Puktionstag und am Tag nach der Punktion dokumentiert, um den Verlauf von Lungen-, Nieren- und Kreislauffunktion noch besser verfolgen zu können.

Zur Verlaufsbeurteilung der Nierenfunktion vor und nach Parazentese wurde die 24h Urinausscheidung und die 24h Flüssigkeitsbilanz der Patienten für drei Tage aufgezeichnet.

Der Verlauf der Lungenfunktion wurde bei beatmeten Patienten anhand der Veränderung des Pmax und der FiO₂ beurteilt.

Auf weitere Veränderungen der Kreislaufsituation am Puktionstag und am darauffolgenden Tag konnte indirekt durch den Verbrauch der benötigten Katecholaminen (Noradrenalin µg/h, Terlipressin mg/h) und Diuretika (Furosemid mg/d, Torasemid mg/d, Hydrochlorothiazid mg/d, Spironolacton mg/d) geschlossen werden. Des Weiteren erfolgte die Berechnung des *Vasopressor Dependency Index* (VDI) aus dem Quotienten Inotropic score und MAD.

Der Inotropic Score berechnet sich aus der Formel: (Dopamin x 1) + (Dobutamin x 1) + (Epinephrine x 100) + (Norepinephrine x 100) + (Phenylephrine x 100) (Cruz et al., 2009).

3.4 Statistische Auswertung

Die statistischen Analysen wurden in Zusammenarbeit mit dem Institut für medizinische Statistik und Epidemiologie (IMSE) des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München durchgeführt. Die Auswertung erfolgte mit Hilfe der Statistiksoftware IBM SPSS für Windows (Version 20; SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA).

Normalverteilte statistische Daten wurden an Hand ihres Mittelwertes \pm Standardabweichung (SD) ausgewertet. Für die nicht normalverteilten Daten wurde zur Analyse der Median, die Spannweite (Range) und der Interquartilsabstand (IQR) verwendet.

Der Vergleich der hämodynamischen und respiratorischen Parameter vor und nach der Parazentese wurde mit Hilfe des Wilcoxon-Vorzeichen-Tests durchgeführt.

Als statistisch signifikant wurde eine p-Wert von kleiner als 0,05 definiert.

Bivariate Beziehungen wurden mit dem Spearmans-Korrelationskoeffizienten und der univariaten Regressionsanalyse untersucht. Mit den Parametern, die in der univariaten Analyse einen p-Wert $< 0,1$ erreichten (und einer limitierten Anzahl von Parametern mit hoher Einflusswahrscheinlichkeit) wurde eine multivariable lineare Regressionsanalyse durchgeführt. Für den schrittweisen Einschluss der Variablen in die Regression wurde der Likelihood Ratio Test herangezogen.

Sämtliche statistische Tests waren zweiseitig konzipiert und auf ein Signifikanzniveau von 5% getestet.

4. Ergebnisse

Insgesamt wurden 50 Parazentesen bei 50 verschiedenen Patienten statistisch ausgewertet. Die Indikation zur Parazentese stellte der behandelnde Intensivarzt. Bei allen Patienten lag ein sonographisch feststellbarer Aszites vor.

Die Daten basieren auf 167 Thermodilutionsmessungen, wobei eine Thermodilutionsmessung aus 3 Einzelmessungen bestand aus denen der Mittelwert berechnet wurde. Zusätzlich wurde zu jeder Thermodilutionsmessung eine Blutgasanalyse durchgeführt und die respiratorische Situation der Patienten dokumentiert.

4.1 Patientencharakteristika

Bei den 50 Patienten handelte es sich um schwer erkrankte Menschen, bei denen eine intensivmedizinische Betreuung indiziert war. Die Patienten befanden sich in Behandlung auf der Station 2/11 der II. Medizinischen Klinik und Poliklinik des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München.

4.1.1 Demographische Daten

Das Geschlechterverhältnis war mit 27 männlichen Patienten (54%) zu 23 weiblichen Patienten (46%) fast ausgeglichen. Das mittlere Alter des Patientenkollektivs lag bei 58 (SD±10) Jahren. Dabei lag das Durchschnittsalter der Männer mit 57 (SD±10) Jahren leicht unter dem der Frauen mit 58 Jahren (SD±10). Der jüngste Patient war 28 Jahre, der älteste 79 Jahre.

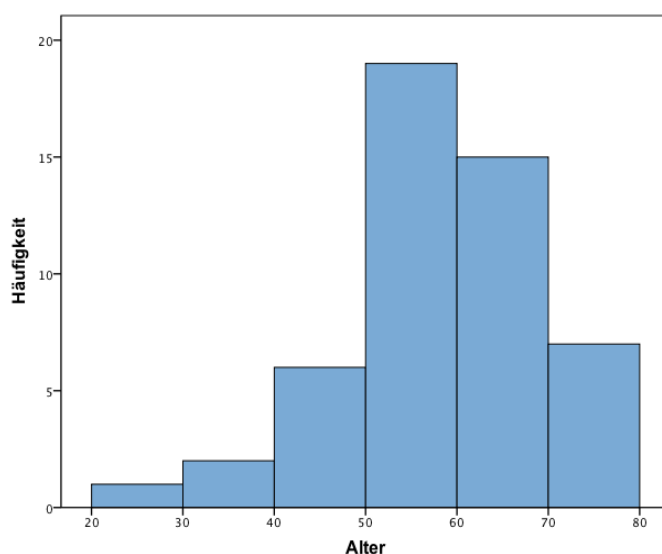


Abbildung 6: Altersverteilung

Die Patienten wiesen eine mittlere Größe von 171 (± 8) cm mit einem durchschnittlichen Körpergewicht von 78 (± 18) kg auf. Der mittlere BMI betrug 26,6 ($\pm 5,3$) kg/m² und lag somit über der oberen Normgrenze von 25,0 kg/m².

Körpermaße (n=50 Patienten)	Mittelwert \pm SD
Körpergröße, cm	171 \pm 8
Gewicht, kg	78 \pm 18
Body Mass index, kg/m ²	26,6 \pm 5,3

Tabelle 6: Körpermaße

4.1.2 Scoring-Systeme

Zur Objektivierung der Schwere der Erkrankung wurden verschiedene Scoring-Systeme angewandt.

Ein APACHE II – Score mit einer Punktzahl zwischen 20-24 entspricht einer Krankenhausletalität von etwa 40% (Knaus et al., 1985). Die durchschnittliche Punktzahl des APACHE II – Scores in dem vorliegenden Patientenkollektiv lag bei 22 (± 7) Punkten.

Die durchschnittliche Punktzahl des SAPS II betrug 42 (± 13) Punkte, die der TISS-Werte 19 (± 7) Punkte.

Der MELD-Score wurde zur Einschätzung der Schwere der Lebererkrankung erhoben und lag in dieser Studie im Mittel bei 27 Punkten. Der niedrigste MELD-Score lag bei 8 Punkten, der höchste bei 45 Punkten. Die 3-Monats-Mortalitätsrate liegt bei einem MELD-Score von 27 Punkten bei 19,9% (Wiesner, Edwards et al. 2003).

Scores	Mittelwert \pm SD
APACHE II	22 \pm 7
TISS	19 \pm 7
SAPS II	42 \pm 13
MELD Score	27 \pm 10

Tabelle 7: Scores

4.1.3 Ätiologie des Aszites

Die mit Abstand häufigste Ursache des Aszites in diesem Patientenkollektiv war bei 44 von 50 Patienten die Leberzirrhose (88,0 %).

Als Ursache der Leberzirrhose wurde bei 86,4% der Patienten (38/44) ein Alkoholabusus und in 9,1% (4/44) eine Virushepatitis diagnostiziert. In 4,5% (2/44) der Fälle war die Ursache unbekannt.

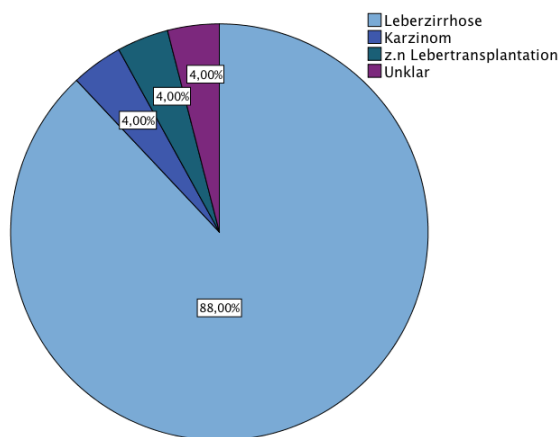


Abbildung 7: Ätiologie des Aszites

Bei 12,0% der Patienten (6/50) lag eine andere Genese zu Grunde. Zwei Patienten litten an einer malignen Erkrankung (Pankreaskopfkarcinom; Ovarialkarcinom), zwei weitere befanden sich im Zustand nach Lebertransplantation. Zwei Patienten konnte keine klare Ätiologie zugewiesen werden.

4.1.4 Punktionsrelevante Daten

Abbildung 8 zeigt die statistische Verteilung der abpunktierten Aszitesmenge bei den Patienten. Bei 32 Parazentesen (64%) erfolgte eine Abpunktion von über 5 l, bei 6 Patienten (14%) von mehr als 10 l.

Die mittlere Aszitesmenge lag bei 5,99 l (Range, 0,49-17,06 l; IQR, 3,33-7,88 l). Die kleinste Menge betrug 490 ml, die größte Menge 17060 ml.

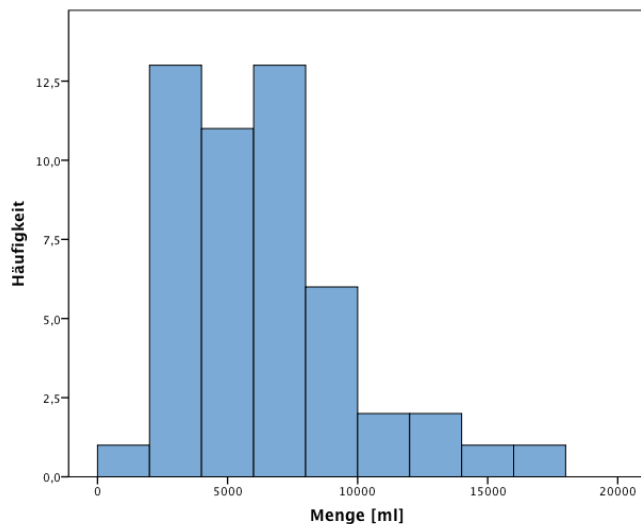


Abbildung 8: Punktierte Aszitesmenge

Die Dauer der Punktion variierte zwischen 45 min und 300 min. Der Median lag bei 130 min (Range, 45-300 min; IQR 100-173 min). Daraus errechnete sich eine mediane Geschwindigkeit der abgelassenen Aszitesflüssigkeit von 44 ml/min (Range, 4-122 ml/min; IQR 28-61 ml/min)

Bei jeder Aszitespunktion wurde eine Aszitesprobe in das Labor geschickt, um Zellzahl und Gesamteiweiß zu untersuchen. Bei 17% (8/47) der Laboruntersuchungen zeigte sich eine Zellzahl > 250 pro μl , was diagnostisch auf eine SBP hinweist. Bei 4 Parazentesen wurde keine Zellzahl untersucht.

Punktionsrelevante Daten (n=70 Parazentesen)	Median (Range; IQR)
Aszitesflüssigkeit, l	5,99 (0,49-17,06; 3,33-7,68)
Punktionsdauer, min	130 (45-300; 100-173)
Geschwindigkeit, ml/min	44 (4-122; 28-61)

Tabelle 8: Punktionsrelevante Daten

Vor jeder Punktion erfolgte eine Laborkontrolle der Gerinnungsparameter. Der berechnete Median der INRs (International Normalized Ratio) lag mit 1,8 (Range, 1,1-4,1; IQR, 1,4-2,6) weit über dem Normbereich (INR 0,9-1,15).

Die PTT mit einem Median von 57 Sekunden (Range, 31-123 sek; IQR, 47-75 sek) und die Thrombozytenzahl mit einem Median von $58 \times 10^9/l$ (Range, $19-359 \times 10^9/l$; IQR, $37-82 \times 10^9/l$) lagen ebenfalls deutlich außerhalb der Referenzbereiche (PTT 20-38 sek, Thrombozyten $150-350 \times 10^9/l$).

Gerinnungsparameter	Median (Range; IQR)
International normalized ratio (INR)	1,8 (1,1-4,1; 1,4-2,6)
Thrombozyten, $\times 10^9/l$	58 (19-359; 37-82)
Partielle Thromboplastinzeit (PTT), sek	57 (31-132; 45-75)

Tabelle 9: Gerinnungsparameter

Auch das Bilirubin und das Serumkreatinin als Indikator für die Leber- und Nierenfunktion waren im Mittel deutlich erhöht.

Laborwerte	Median (IQR)
Bilirubin, mg/dl	4,7 (2,0-13,7)
Serumkreatinin, mg/dl	3,2 (1,4-4,0)

Tabelle 10: Laborwerte der Leber und Nierenfunktion

Nach der Punktion wurde nach Maßgabe des Intensivmediziners bis zu 200 ml einer 20%-Humanalbuminlösung substituiert (Median, 100 ml; Range, 0-500 ml; IQR, 0-200 ml). Zusätzlich wurden kristalloide Infusionen verabreicht (Median, 350 ml; Range, 0-830 ml; IQR, 203-565 ml).

Das Serumprotein wurde innerhalb von 72 Stunden vor Punktion (Median, 5,2 g/dl; Range, 3,8-7,1 g/dl; IQR, 4,8-5,9 g/dl) und 72 Stunden nach Punktion (Median, 5,4 g/dl; Range, 3,7-6,6 g/dl; IQR, 4,5-5,7 g/dl) bei 68% der Patienten bestimmt und zeigte keine statistisch signifikante Veränderung ($p= 0.068$). Die Berechnung des SAAG konnte bei 39 von 50 Patienten erfolgen und lag im Median bei 4,1 g/dl (Range, 2,5-6,5 g/dl; IQR, 3,3-4,8 g/dl) und damit deutlich oberhalb des Normwertes von $< 1,1$ g/dl als Zeichen einer vorliegenden portalen Hypertension.

4.1.5 Hämodynamische Basisdaten

Die Erfassung der hämodynamischen Ausgangssituation der Patienten erfolgte mittels transkardiopulmonaler Thermodilution (PiCCO-System) unmittelbar vor der Punktion. Tabelle 11 listet die Ergebnisse des Gesamtkollektivs auf. Für die einzelnen Parameter wurden jeweils der Median mit Interquartilsabstand berechnet.

Parameter	N	Median (IQR)
HF S/min	49	88 (78,5-101,0)
RR sys, mmHg	49	130 (117-142)
RR dia, mmHg	49	60 (52-66)
MAD, mmHg	49	84 (76-92,5)
HI, l/min/m ²	50	4,6 (3,7-5,4)
ZVD, mmHg	50	16 (12-23)
SVRI, dyn × s/cm ⁵ /m ²	50	1163 (883-1606)
GEDI, ml/m ²	50	817 (697-909)
SVV, %	44	13 (9-19)
ELWI, ml/m ²	50	10 (7-12)
GEF, %	31	28 (23-34)
CPI, W/m ²	48	0,871 (0,645-1,017)
SVI, ml/m ²	49	52 (42-63)
PPV, %	22	10,5 (7,5-15,5)
PVPI	48	1,75 (1,5-2,4)

Tabelle 11: Hämodynamische Basisdaten, Gesamtkollektiv

Tabelle 12 spiegelt die hämodynamische Ausgangssituation der beatmeten Patienten des Gesamtkollektivs wider.

Parameter	N	Median (IQR)
HF S/min	27	93 (86-106)
RR sys, mmHg	27	125 (116-140)
RR dia, mmHg	27	57 (51-62)
MAD, mmHg	27	79 (74-89)
HI, l/min/m ²	28	4,8 (4,1-5,8)
ZVD, mmHg	28	18 (12-25)
SVRI, dyn × s/cm ⁵ /m ²	28	936 (763-1331,8)
GEDI, ml/m ²	28	822,5 (685,8-886,5)
SVV, %	24	10,5 (6,3-15)

ELWI, ml/m ²	28	11 (9-14)
GEF, %	18	30,5 (22,5-34,3)
CPI, W/m ²	26	0,9 (0,593-1,025)
SVI, ml/m ²	28	50,5 (40-62)
PPV, %	12	9 (6-16)
PVPI	26	2,1 (1,7-2,5)

Tabelle 12: Hämodynamische Basisdaten, beatmete Patienten

4.1.6 Respiratorische Basisdaten

Die für das Gesamtkollektiv geltenden respiratorischen Parameter sind in Tabelle 13 aufgeführt. Die Werte PaO₂, SaO₂ und PaCO₂ entstammen aus den kurz vor Punktion durchgeführten Blutgasanalysen. Der FiO₂ konnte bei den beatmeten Patienten an den Beatmungseinstellungen abgelesen werden, für spontan atmende Patienten wurde ein FiO₂ von 0,3 berechnet.

Parameter	N	Median (IQR)
PaO ₂ , mmHg	49	82,5 (72,9-98,6)
SaO ₂ , %	49	96,0 (93,3-97,5)
PaCO ₂ , mmHg	49	39,0 (31,0- 51,3)
PaO ₂ /FiO ₂ , mmHg	36	220,1 (160,7-329,3)
AF, Zug/min	43	20,0 (15,0- 24,0)

Tabelle 13: Respiratorische Basisdaten, Gesamtkollektiv

56% der Patienten (28/50), bei denen eine Parazentese durchgeführt wurde, waren beatmet.

Aufgrund der dokumentierten Beatmungseinstellungen konnten noch weitere Zusatzinformationen betreffend der respiratorischen Ausgangssituation der Patienten gewonnen werden. Die Berechnung des Oxygenierungsindex (FiO₂xPmean/PaO₂), der Compliance (Vt/Pmax-PEEP) und des Lung injury scores dienten dazu, ein umfassendes Bild von der respiratorischen Situation der Patienten zu gewinnen. In

Tabelle 14 befinden sich die Ergebnisse der respiratorischen Ausgangssituation der beatmeten Patienten.

Parameter	N	Median (IQR)
PaO ₂ , mmHg	28	84,6 (73,5- 96,6)
PaCO ₂ , mmHg	28	45,1 (37,0- 53,7)
PaO ₂ /FiO ₂ , mmHg	28	188,1 (135,6- 232,8)
FiO ₂	28	0,48 (0,40- 0,64)
Oxygenierungs Index	28	4,9 (3,7- 9,5)
Vt	28	488,5 (360,0-624,0)
MV	28	8,9 (8,1-10,4)
Pmax	28	22 (18,3-25,8)
Vt/Pmax-PEEP, ml/cm H ₂ O	28	30,1 (21,2-57,6)
Lung injury score	28	6,0 (4,0-7,0)

Tabelle 14: Respiratorische Basisdaten, beatmete Patienten

Mit einem medianen LIS von 6 (IQR, 4-7) und einem medianen PaO₂/FiO₂ Verhältnis von 188 mmHg (IQR, 136-233 mmHg) zeigte sich eine respiratorische Dysfunktion bei beatmeten Patienten vor Punktion. Abbildung 4 zeigt die Verteilung des berechneten LIS ohne Röntgenthorax der beatmeten Patienten (n=28).

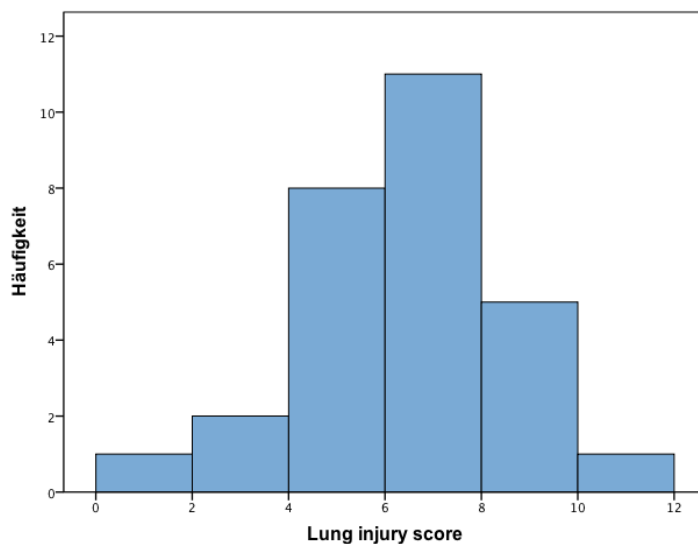


Abbildung 9: Lung injury score in Punkten (ohne Röntgenthorax)

4.1.7 Mortalität

Die Mehrzahl der Patienten befand sich zum Zeitpunkt der Messungen in einem kritischen Allgemeinzustand. 52% (26/50) von ihnen verstarben noch auf der Intensivstation 2/11 des Klinikums rechts der Isar. Die Krankenhausmortalität im weiteren Verlauf belief sich insgesamt auf 66% (33/50).

Mortalität	
ICU Mortalität, n/gesamt (%)	26/50 (52)
Krankenhausmortalität, n/gesamt (%)	33/50 (66)

Tabelle 15: Mortalität

4.1.8 Nierenfunktion

Die zur Beurteilung der Nierenfunktion gemessene Urinausscheidungsmenge zeigte am Tag nach der Punktion (Median, 800 ml; IQR, 250-1850 ml) einen um +200ml signifikant höheren Wert ($p= 0.015$) als am Tag vor der Punktion (Median, 600 ml IQR, 200-1300 ml).

Dieser positive Effekt zeigte sich trotz einer durch die Punktion verursachten negativen 24-Stunden-Bilanz von -4,2 Liter (IQR, -6,0l – -1,8l) im Vergleich zum Tag vor der Punktion.

4.2 Hämodynamische Parameter

Die Veränderungen der hämodynamischen Parameter während des Beobachtungszeitraums wurden, wie im Methodenteil beschrieben, mittels PiCCO-System erhoben. Tabelle 16 gibt eine Übersicht über die wichtigsten Daten.

Die Ausgangsdaten wurden unmittelbar vor der Punktion als Referenzwert erhoben. Unmittelbar nach der Punktion, nach zwei Stunden und nach sechs Stunden wurden weitere Messungen aufgezeichnet. Zwei Stunden nach Punktion standen 66% (33/50) und 6 Stunden nach Punktion 68 % (34/50) der Daten für die Auswertung zur Verfügung. Die Daten wurden statistisch als Median mit der jeweiligen medianen Veränderung nach Punktion dargestellt. Der dazugehörige p-Wert wurde mit dem Wilcoxon Test errechnet. Ein p-Wert < 0.05 wurde als statistisch signifikant angesehen und mit einem * gekennzeichnet.

	vor Punktion	Unmittelbar nach Punktion	2h nach Punktion		6h nach Punktion		
	Median		p-Wert		p-Wert	p-Wert	
HF, S/min	88	±0	0.340	+3	0.152	+2	0.530
RRsys, mmHg	130	-7	0.039*	-6,5	0.048*	-8	0.077
RRdia, mmHg	60	-6	0.006*	-7	0.002*	-1	0.220
MAD, mmHg	84	-5	0.060	-7	0.041*	-4	0.213
ZVD, mmHg	16	-1	0.005*	-1	0.036*	-2	0.141
HI, l/min/m²	4,6	±0	0.211	+0,1	0.304	+0,3	0.402
GEDVI, ml/m²	817	+3	0.787	-33	0.943	-25	0.669
SVRI, dyn × s/cm⁵/m²	1163	-43	0.118	-116	0.016*	-47	0.270
EVLWI, ml/m²	10	±0	0.442	±0	0.129	±0	0.338
PVPI	1,750	+50	0.558	+50	0.913	-150	0.967
SVI, ml/m²	52	±0	0.673	+2	0.089	+2	0.341
CPI, W/m²	0,871	+0,02	0.352	-0,071	0.452	-0,04	0.369
Norepinephrine, µg/h	0,00	±0	0.812	±0	0.979	±0	0.905
Terlipressin, mg/h	0,00	±0	0.273	±0	0.180	±0	0.317
Vasopressor Dependency Index	0,0	±0	0.876	±0	0.650	±0	0.711

Tabelle 16: Hämodynamische Veränderungen, Gesamtkollektiv

Die Übersicht zeigt eine hämodynamisch stabile Situation der Patienten. Sechs Stunden nach der Punktion ist keine statistisch signifikante Veränderung eines Parameters gegenüber der Ausgangssituation feststellbar.

Die folgenden Boxplot-Graphiken veranschaulichen die einzelnen hämodynamischen Parameter während der Parazentese.

4.2.1 Veränderung des Herzindex

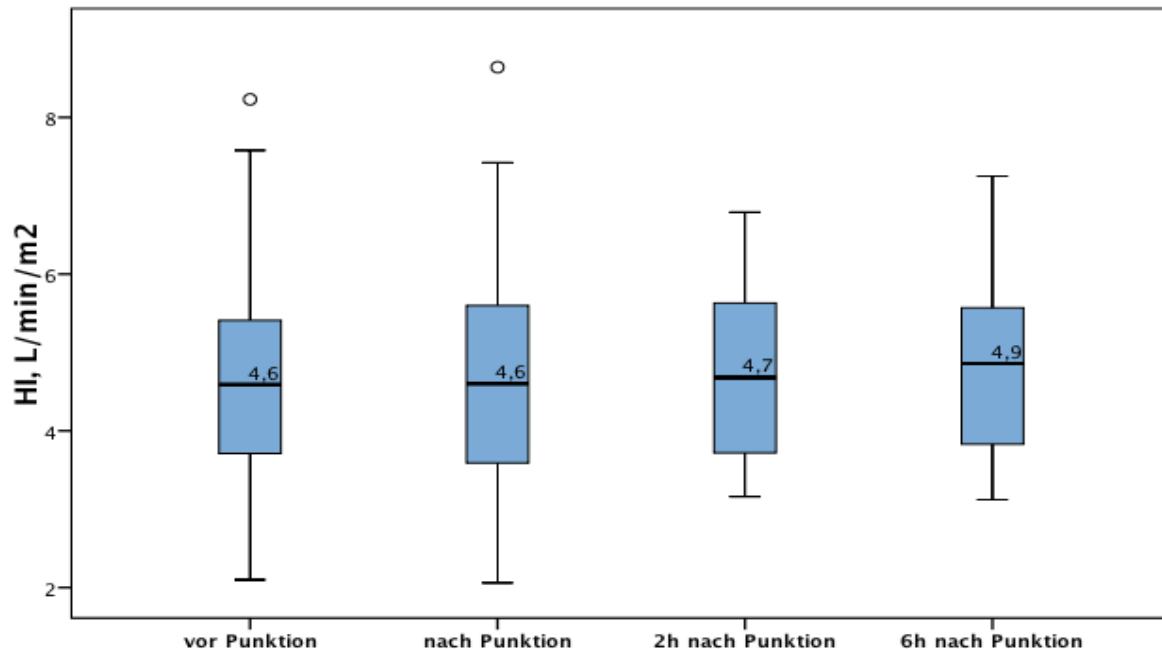


Abbildung 10: Boxplot: Veränderung des Herzindex, Gesamtkollektiv

Der gemessene mediane Ausgangswert des Herzindex vor Punktion lag bei 4,6 l/min/m² (IQR, 3,7-5,4 l/min/m²). Unmittelbar nach der Punktion blieb der mediane Wert mit 4,6 l/min/m² (IQR, 3,6-5,6 l/min/m²) gleich (p= 0.211). Auch zwei Stunden nach der Punktion veränderte sich der Herzindex nicht signifikant (p= 0.304). Er stieg leicht auf 4,7 l/min/m² (IQR, 3,7-5,7 l/min/m²). Bei der letzten Messung stieg der mediane Herzindex weiter leicht auf 4,9 l/min/m² (IQR, 3,8-5,7 l/min/m²), zeigte aber auch hier keine statistisch signifikante Veränderung gegenüber dem Ausgangswert (p= 0.402).

In der Subgruppenanalyse der beatmeten Patienten (n=28) zeigten sich ähnliche Ergebnisse. Der mediane Ausgangswert war mit 4,8 l/min/m² (IQR, 4,1- 5,8 l/min/m²) nur um 0,2 l/min/m² gegenüber dem medianen Ausgangswert des Gesamtkollektivs erhöht. Es ließen sich auch keine statistisch signifikanten Veränderungen des Herzindex unmittelbar nach der Punktion (p= 0.439), zwei Stunden nach Punktion (p= 0.434) und sechs Stunden nach Punktion (p= 0.181) feststellen.

4. Ergebnisse

Um festzustellen, ob eine signifikante Änderung des HI bei größeren Aszitesmengen auftritt, wurden weitere Subgruppenanalysen durchgeführt. Die Subgruppenanalyse Aszitesmenge > 5 Liter (n=32) zeigte aber ebenfalls keine statistisch signifikante Veränderungen des HI. Der durchgeführte Wilcoxon Test ergab für den Vergleich HI vor und nach Punktion einen p-Wert von 0.200, nach zwei Stunden lag der p-Wert bei 0.158 und nach sechs Stunden bei 0.581.

Die Analyse der Subgruppe Aszitesmenge > 10 Liter (n=6) zeigte weder unmittelbar nach Punktion (p= 0.249), zwei Stunden nach Punktion (p= 0.593) noch sechs Stunden nach Punktion (p= 0.655) eine statistisch signifikante Änderung des HI zum Ausgangswert.

Herzindex l/min/m ²	vor Punktion	nach Punktion	p-Wert	2h nach Punktion	p-Wert	6h nach Punktion	p-Wert
Beatmet	4,8 (4,1-5,8)	5,2 (3,7-6,3)	0.439	5,4 (3,8-6,1)	0.434	5.1 (3,9-6,2)	0,181
Aszitesmenge > 5 Liter	4,4 (3,7-5,4)	4,3 (3,6-5,6)	0.200	4,6 (3,6-6,0)	0.158	4,5 (3,8-5,3)	0.581
Aszitesmenge > 10 Liter	3,9 (3,3-4,2)	3,9 (3,4-5,2)	0.249	4,7 (3,7-6,8)	0.593	4,3 (2,9-5,3)	0.655

Die Daten sind dargestellt als Median (IQR). P-Wert-Berechnungen beziehen sich auf den Ausgangswert. P-Werte <0.05 sind mit * gekennzeichnet.

Tabelle 17: Subgruppenanalyse Herzindex

4.2.2 Veränderung des globalen enddiastolischen Volumenindex

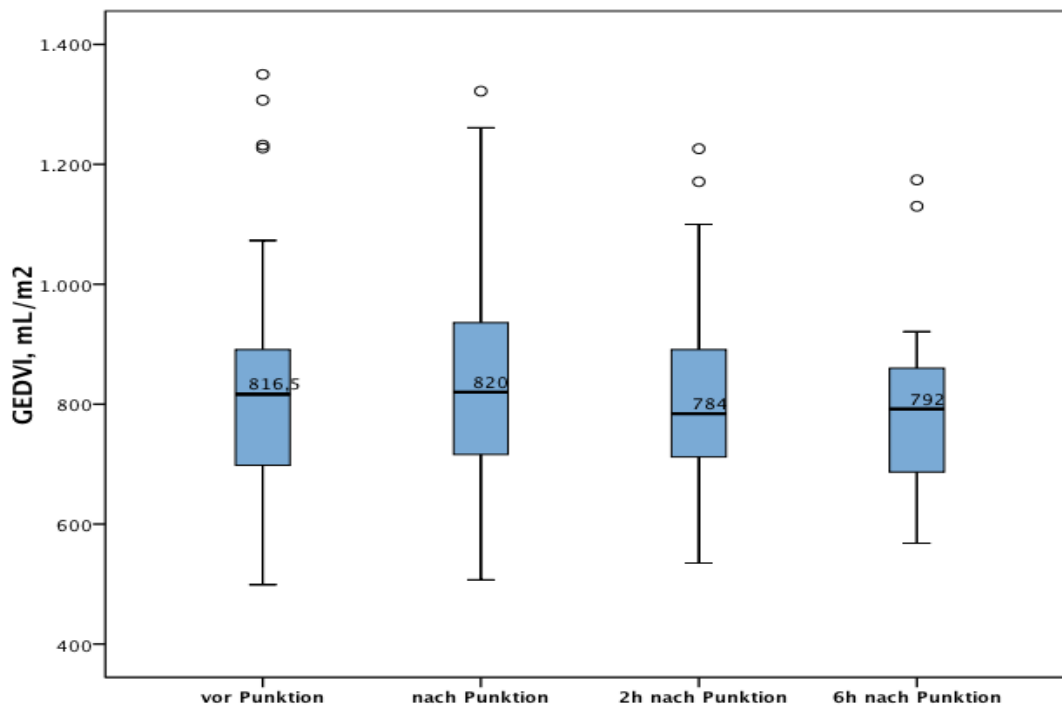


Abbildung 11: Boxplot: Veränderung des GEDVIs, Gesamtkollektiv

Der GEDVI zeigte über die ganze Zeit keine signifikante Veränderung. Ausgehend von einem Basiswert von 817 ml/m² (IQR, 679-909 ml/m²) steigt der GEDVI unmittelbar nach Punction geringfügig auf 820 ml/m² (IQR, 713-941 ml/m²) ohne statistische Signifikanz ($p = 0.787$). Auch zwei Stunden nach der Punction (Median, 784 ml/m²; IQR, 711-900 ml/m²; $p = 0.071$) und sechs Stunden nach der Punction (Median, 792 ml/m²; IQR, 685-861 ml/m²; $p = 0.669$) zeigte der GEDVI keine signifikante Veränderung gegenüber dem Ausgangswert.

Die Analyse der Subgruppen erbrachte ähnliche Ergebnisse. Weder bei den beatmeten Patienten noch bei einer höher abpunktierten Aszitesmenge veränderte sich der GEDVI signifikant.

GEDVI, ml/m ²	vor Punction,	nach Punction	p-Wert	2h nach Punction	p-Wert	6h nach Punction	p-Wert
beatmet	823 (686-887)	801 (723-936)	0.466	784 (702-900)	0.781	794 (707-863)	0.794
Aszitesmenge > 5 Liter	811 (669-887)	801 (682-951)	0.432	769 (705-901)	0.581	794 (718-865)	0.935
Aszitesmenge > 10 Liter	747 (597-858)	728 (596-862)	0.917	784 (736-986)	0.285	746 (548-817)	0.655

Die Daten sind dargestellt als Median (IQR). P-Wert-Berechnungen beziehen sich auf den Ausgangswert. P-Werte <0.05 sind mit * gekennzeichnet.

Tabelle 18: Subgruppenanalyse GEDVI

4.2.3 Veränderung des systolischen Blutdrucks

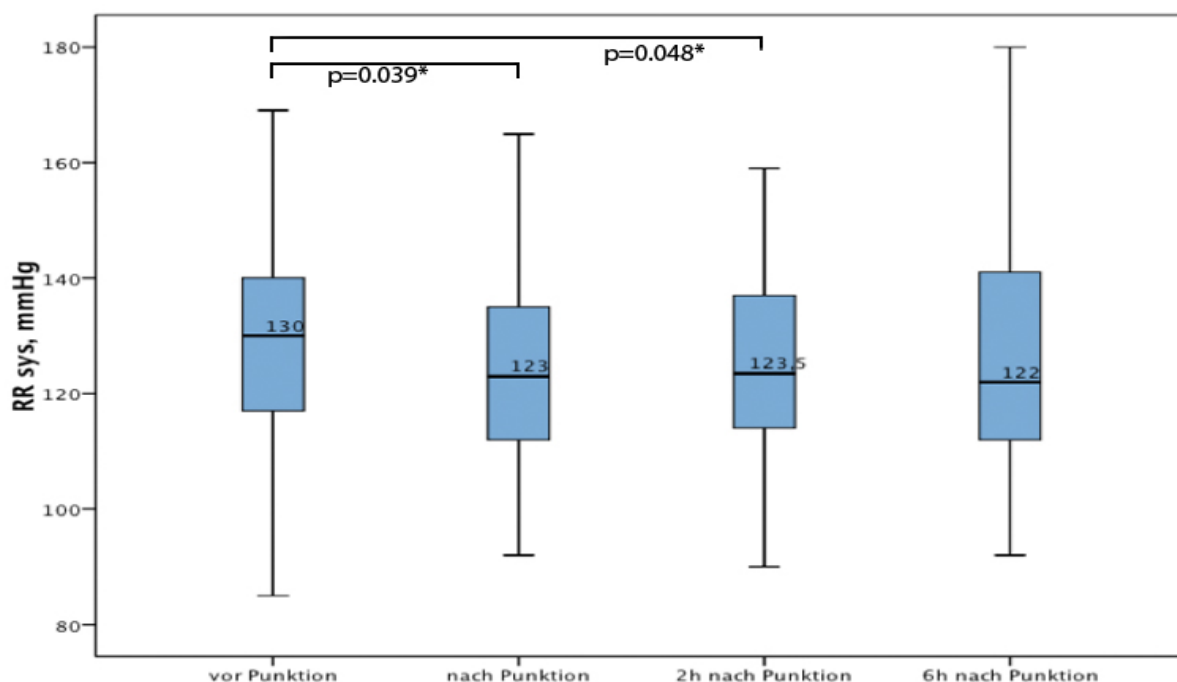


Abbildung 12: Boxplot: Veränderung des systolischen Blutdrucks, Gesamtkollektiv

Der mediane systolische Blutdruckwert vor Punktion lag bei 130 mmHg (IQR, 117-142 mmHg). Unmittelbar nach Punktion sank der Blutdruck statistisch signifikant ($p=0.039$) um -7 mmHg auf 123 mmHg (IQR, 112-135 mmHg). Zwei Stunden später zeigte sich ein ähnlicher medianer systolischer Blutdruckwert mit 124 mmHg (IQR, 114-137 mmHg) und blieb weiterhin signifikant erniedrigt ($p=0.048$). Bei der letzten Messung sechs Stunden nach der Punktion zeigte sich ein medianer Blutdruckwert von 122 mmHg (IQR, 112-142 mmHg) aber ohne signifikante Veränderung zum Ausgangswert ($p=0.077$).

Bei der Analyse der Subgruppen zeigte sich ebenfalls eine fallende Tendenz des systolischen Blutdrucks nach Punktion, es konnte aber keine signifikante Veränderung beobachtet werden. Die Werte sind in Tabelle 19 aufgelistet.

RRsys, mmHg	vor Punktion	nach Punktion	p-Wert	2h nach Punktion	p-Wert	6h nach Punktion	p-Wert
beatmet	125 (116-140)	124 (117-136)	0.572	122 (114-137)	0.185	121 (112-138)	0.198
Aszitesmenge > 5 Liter	123 (113-140)	123 (118-134)	0.673	122 (114-133)	0.526	122 (112-130)	0.224
Aszitesmenge > 10 Liter	121 (111-142)	130 (118-135)	0.917	113 (90-126)	0.593	105 (69-120)	0.655

Die Daten sind dargestellt als Median (IQR). P-Wert-Berechnungen beziehen sich auf den Ausgangswert. P-Werte <0.05 sind mit * gekennzeichnet.

Tabelle 19: Subgruppenanalyse systolischer Blutdruck

4.2.4 Veränderung des diastolischen Blutdrucks

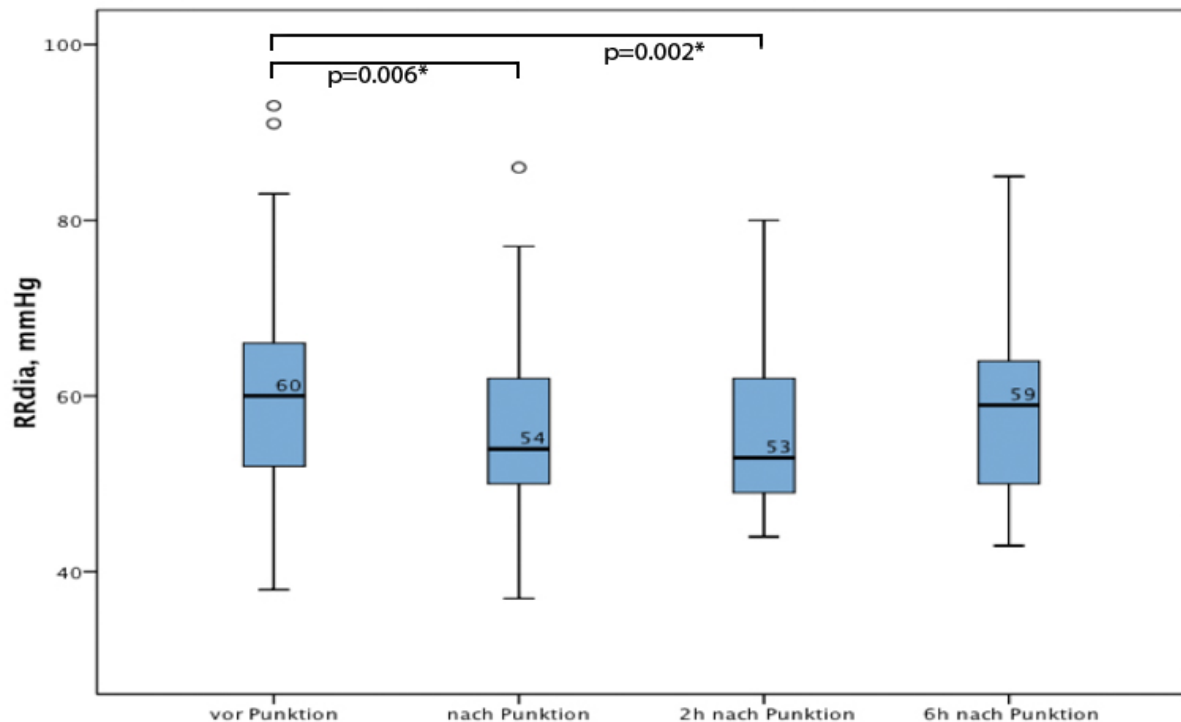


Abbildung 13: Boxplot: Veränderung des diastolischen Blutdrucks, Gesamtkollektiv

Vor Punction wurde ein medianer diastolischer Blutdruck von 60 mmHg (IQR, 52-66 mmHg) dokumentiert. Unmittelbar nach der Punction sank der diastolische Blutdruck signifikant ($p=0.006$) auf 54 mmHg (IQR, 50-62 mmHg) und blieb auch zwei Stunden später noch signifikant ($p=0.002$) auf 53 mmHg (IQR, 49-63 mmHg) reduziert. Sechs Stunden nach Punction näherte sich der mediane diastolische Blutdruckwert mit 59 mmHg (IQR, 50-64 mmHg) wieder seinem Ausgangswert und zeigte somit keine statistisch signifikante Abweichung mehr ($p=0.220$). Die Analyse der Subgruppen zeigte ebenfalls eine fallende Tendenz mit einem Minimum bei 2 Stunden nach Punction. Sechs Stunden nach Punction war wieder eine Annäherung an den Ausgangswert zu beobachten.

RRdia, mmHg	vor Punction	nach Punction	p-Wert	2h nach Punction	p-Wert	6h nach Punction	p-Wert
beatmet	57 (51-62)	54 (51-60)	0.509	51 (48-55)	0.055	53 (48-59)	0.695
Aszitesmenge > 5 Liter	54 (51-65)	54 (50-60)	0.151	52 (48-60)	0.038*	54 (49-62)	0.654
Aszitesmenge > 10 Liter	61 (48-63)	55 (49-63)	0.686	50 (48-61)	0.655	51 (38-54)	0.655

Die Daten sind dargestellt als Median (IQR). P-Wert-Berechnungen beziehen sich auf den Ausgangswert. P-Werte <0.05 sind mit * gekennzeichnet.

Tabelle 20: Subgruppenanalyse diastolischer Blutdruck

4.2.5 Veränderung des mittleren arteriellen Blutdrucks

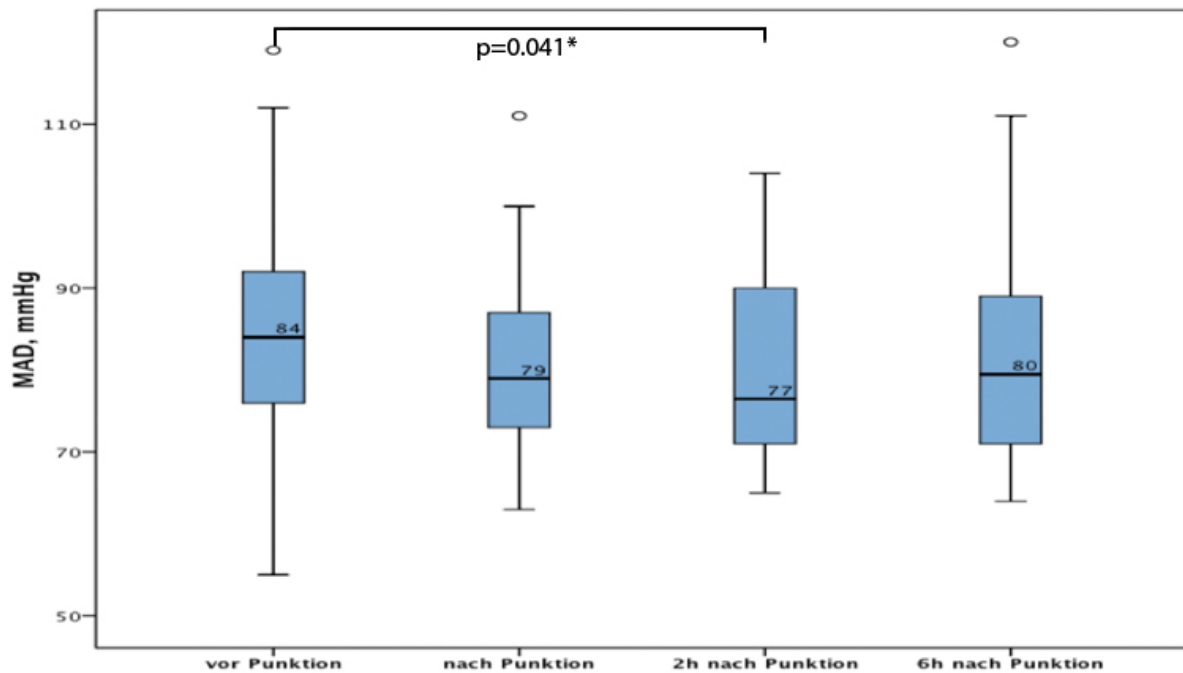


Abbildung 14: Boxplot: Veränderung des mittleren arteriellen Drucks, Gesamtkollektiv

Unmittelbar nach der Punktion sank der **mittlere arterielle Blutdruck** um -5 mmHg von seinem medianen Ausgangswert 84 mmHg (IQR, 76-93 mmHg) auf 79 mmHg (IQR, 73-88 mmHg). Zu diesem Zeitpunkt konnte aber keine statistische Signifikanz festgestellt werden ($p=0.060$). Zwei Stunden nach der Punktion sank der MAD um weitere 2 mmHg auf 77 mmHg (IQR, 71-90 mmHg), nun statistisch signifikant ($p=0.041$).

Die Messung des mittleren arteriellen Blutdrucks 6 Stunden nach der Punktion ergab einen medianen Wert von 80 mmHg (IQR, 71-89 mmHg). Der MAD näherte sich damit dem medianen Ausgangswert wieder an und zeigte nun keine statistisch signifikante Veränderung zu diesem ($p=0.213$).

Die Subgruppenanalyse des mittleren arteriellen Blutdrucks bei den 28 beatmeten Patienten zeigte ähnliche Veränderung wie bei dem Gesamtkollektiv. Zwei Stunden nach Punktion sank der mediane MAD um 4 mmHg von seinem Ausgangswert 79 mmHg (IQR, 74-89 mmHg) auf 75 mmHg (IQR, 70-82 mmHg), jedoch ohne statistisch signifikante Veränderung ($p=0.067$). Sechs Stunden nach Punktion zeigte sich aber wieder ein medianer Wert von 79 mmHg (IQR, 71-86 mmHg) ähnlich dem Ausgangswert.

4. Ergebnisse

Die Analyse des MAD in der Subgruppe Aszitesmenge > 5 Liter (n=31) zeigte ebenfalls diesen Trend, aber keine signifikante Veränderung des MAD nach Punktion ($p= 0.787$), zwei Stunden nach Punktion ($p= 0.217$) und sechs Stunden nach Punktion ($p= 0.370$). Eine ähnliche Tendenz zeigte sich auch bei der Subgruppe (Aszitesmenge > 10 Liter), aber auch hier keine signifikante Veränderung.

MAD, mmHg	vor Punktion	nach Punktion	p-Wert	2h nach Punktion	p-Wert	6h nach Punktion	p-Wert
beatmet	79 (74-89)	79 (74-85)	0.638	75 (70-82)	0.067	79 (71-86)	0.344
Aszitesmenge > 5 Liter	79 (73-89)	78 (73-87)	0.787	75 (71-84)	0.217	78 (70-88)	0.370
Aszitesmenge > 10 Liter	82 (67-86)	76 (71-87)	0.674	66 (65-83)	1.000	69 (48-76)	0.655

Die Daten sind dargestellt als Median (IQR). P-Wert-Berechnungen beziehen sich auf den Ausgangswert. P-Werte <0.05 sind mit * gekennzeichnet.

Tabelle 21: Subgruppenanalyse mittlerer arterieller Druck

4.2.6 Veränderung des systemisch vaskulären Widerstandsindex

Die folgende Graphik stellt die Veränderungen des systemisch vaskulären Widerstandsindex dar.

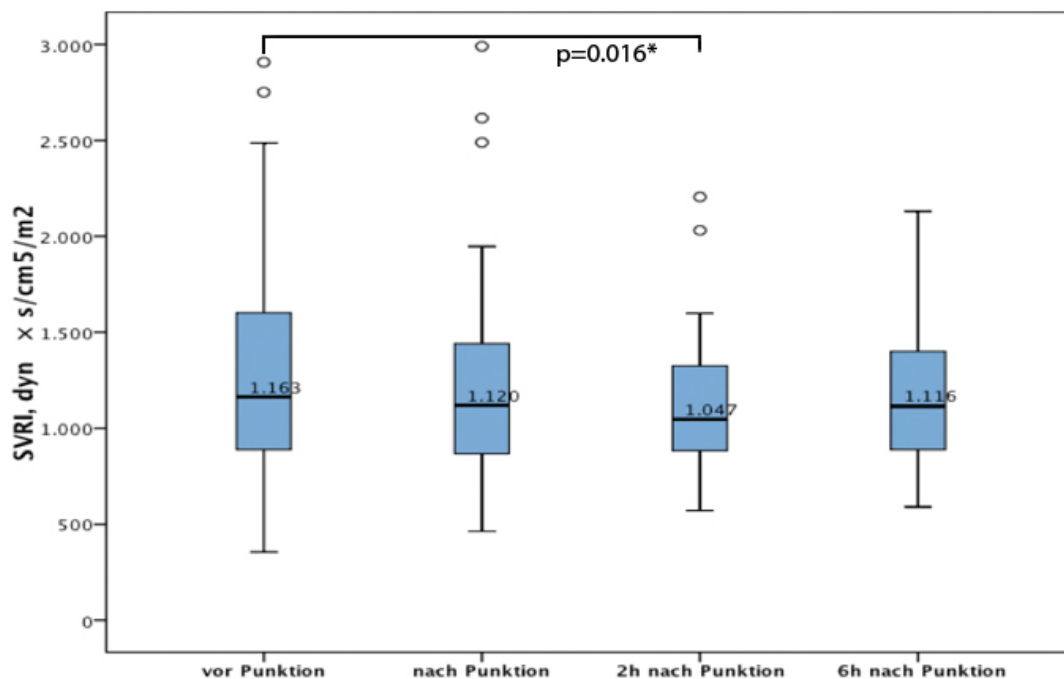


Abbildung 15: Boxplot: Veränderung des SVRIs, Gesamtkollektiv

Die Berechnung aller vorhandenen SVRI vor Punktion ergab einen Median von 1.163 dyn × s/cm⁵/m² (IQR, 883-1606 dyn × s/cm⁵/m²). Unmittelbar nach der Punktion verringerte sich der Median um -43 dyn × s/cm⁵/m² auf 1.120 dyn × s/cm⁵/m² (IQR, 869-1443 dyn × s/cm⁵/m²), jedoch nicht statistisch signifikant (p= 0.118). Bei der nächsten Messung zwei Stunden nach Punktion sank der SVRI nun statistisch signifikant (p= 0.016) um -116 dyn × s/cm⁵/m² auf 1047 dyn × s/cm⁵/m² (IQR, 882-1370 dyn × s/cm⁵/m²). Sechs Stunden nach der Punktion näherte sich der SVRI mit einem medianen Wert von 1.116 dyn × s/cm⁵/m² (IQR, 877-1406 dyn × s/cm⁵/m²) wieder dem Ausgangswert und war nicht mehr signifikant reduziert (p= 0.270).

In der Gruppe der beatmeten Patienten (n=28) zeigte sich für den SVRI unmittelbar nach der Punktion ein statistisch signifikanter Abfall von -41 dyn × s/cm⁵/m² (p= 0.023). Nach zwei und sechs Stunden näherte sich der SVRI wieder seinem Ausgangswert und war nicht mehr statistisch signifikant verändert (p= 0.244, p= 0.543).

Die Analyse des SVRIs bei Patienten mit > 5 Liter Aszites (n=32) ergab ähnliche Ergebnisse wie beim Gesamtkollektiv und bei den beatmeten Patienten. Es zeigte sich eine statistisch signifikante Abnahme (p= 0.039) des SVRIs zwei Stunden nach Punktion. Die Veränderungen des SVRI unmittelbar nach Punktion sowie sechs Stunden nach Punktion im Vergleich zum Ausgangswert waren mit einem p-Wert von 0.588 und einem p-Wert von 0.306 statistisch nicht signifikant.

SVRI, dyn × s/cm ⁵ /m ²	vor Punktion	nach Punktion	p-Wert	2h nach Punktion	p-Wert	6h nach Punktion	p-Wert
beatmet	936 (764-1332)	895 (808-1363)	0.023*	967 (713-1115)	0.244	1002 (824-1286)	0.543
Aszitesmenge > 5 Liter	1201 (841-1613)	1209 (869-1497)	0.588	1115 (840-1420)	0.039*	1116 (873-1408)	0.306
Aszitesmenge > 10 Liter	1474 (864-1979)	1388 (885-1938)	0.674	879 (571-1306)	0.593	1048 (498-1401)	0.655

Die Daten sind dargestellt als Median (IQR). P-Wert-Berechnungen beziehen sich auf den Ausgangswert. P-Werte <0.05 sind mit * gekennzeichnet.

Tabelle 22: Subgruppenanalyse SVRI

4.2.7 Veränderung des extravaskulären Lungenwasserindex

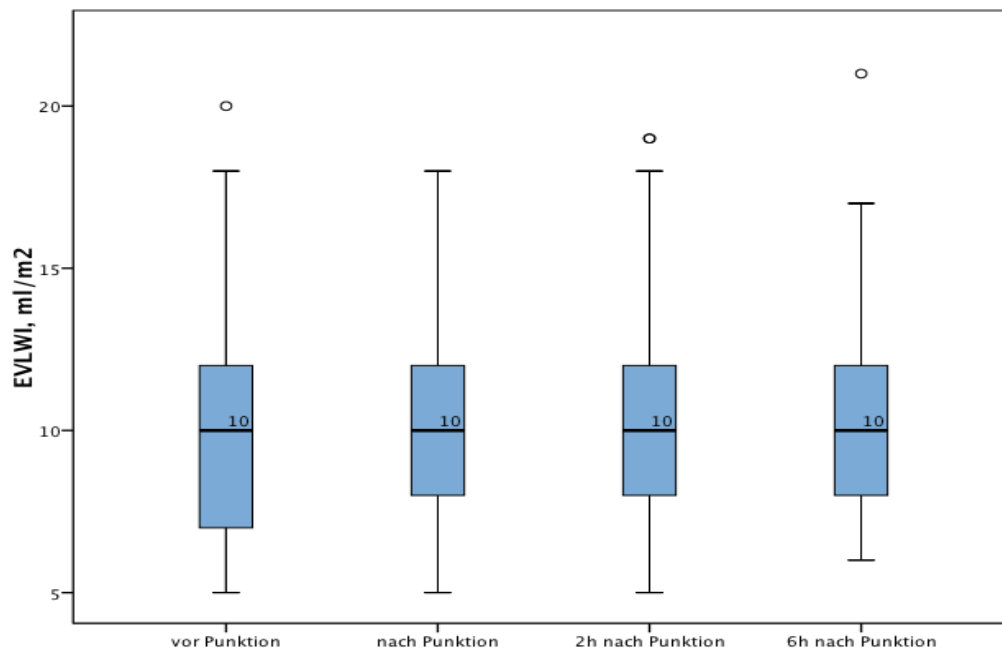


Abbildung 16: Boxplot: Veränderung des EVLWIs, Gesamtkollektiv

Der EVLWI zeigte sich über die 6 Stunden weitgehend unverändert. Unmittelbar vor der Punction zeigte sich ein medianer Wert von 10 ml/m² (IQR, 7-12 ml/m²). Dieser blieb auch nach der Punction mit 10 ml/m² (IQR, 8-12 ml/m²) gleich ($p=0.442$). Zwei Stunden nach der Punction zeigte sich ebenfalls keine signifikante Veränderung ($p=0.129$) mit einem gleichbleibenden medianen Wert von 10 ml/m² (IQR, 8-13 ml/m²). Sechs Stunden nach der Punction blieb der EVLWI bei 10 ml/m² (IQR, 8-12 ml/m²) ($p=0.338$).

Bei den beatmeten Patienten kam es ebenfalls zu keiner signifikanten Veränderung des EVLWI unmittelbar nach Punction ($p=0.792$), nach 2 Stunden ($p=0.190$) und nach 6 Stunden ($p=0.702$). Auch eine größere abpunktierte Aszitesmenge verursachte keinen statistisch signifikanten Unterschied des EVLWIs.

EVLWI, ml/m ²	vor Punction	nach Punction	p-Wert	2h nach Punction	p-Wert	6h nach Punction	p-Wert
Beatmet	11 (9-14)	10 (10-14)	0.792	11 (8,5-14,5)	0.190	10 (8,5-11,5)	0.702
Aszitesmenge > 5 Liter	10 (7-12)	10 (8-11)	0.620	10 (8-11,2)	0.190	10 (8-11,2)	0.413
Aszitesmenge > 10 Liter	7 (6-10,5)	7 (6,8-9,5)	0.785	8 (7-19)	0.180	7,5 (4,5-11,5)	0.655

Die Daten sind dargestellt als Median (IQR). P-Wert-Berechnungen beziehen sich auf den Ausgangswert. P-Werte <0.05 sind mit * gekennzeichnet.

Tabelle 23: Subgruppenanalyse EVLWI

4.2.8 Vasopressor Dependency Index

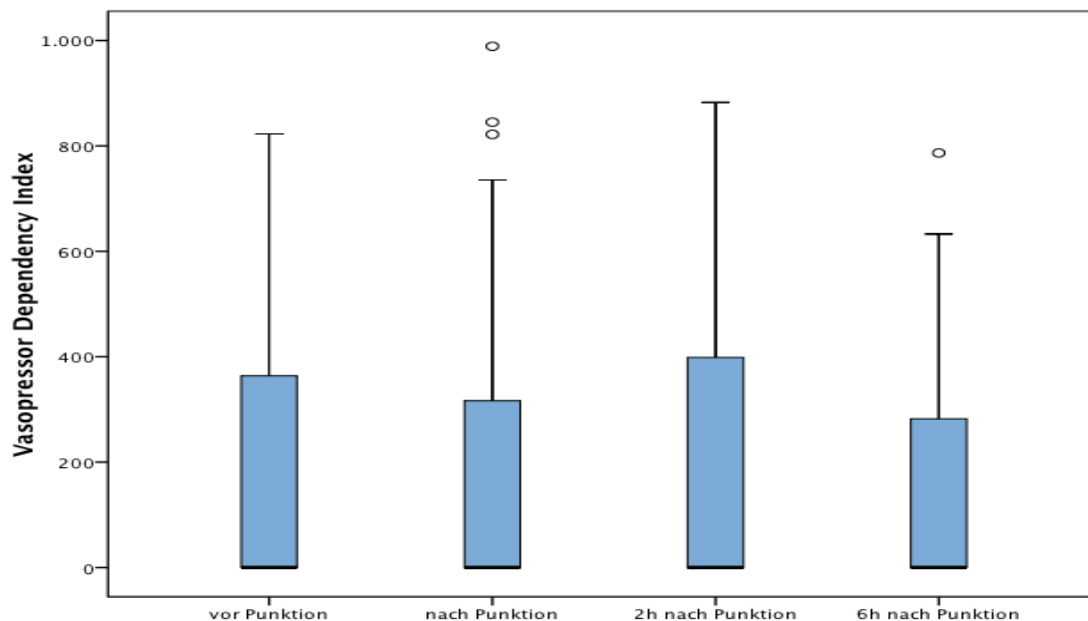


Abbildung 17: Boxplot: Veränderung des VDIs, Gesamtkollektiv

Der vor der Parazentese gemessene Vasopressor Dependency Index (inotropic score/MAD) hatte einen medianen Wert von 0,0 (IQR, 0,0-374,2). Unmittelbar nach der Punktion, 2h nach der Punktion und 6h nach der Punktion konnte ein gleichbleibender medianer Wert von 0,0 dokumentiert werden (0,0 (0,0-343,4), 0,0 (0,0-493,8), 0,0 (0,0-288,2)). Es konnte keine statistisch signifikante Veränderung des Scores nach Punktion ($p= 0.876$), zwei Stunden nach Punktion ($p= 0.650$) und sechs Stunden nach Punktion ($p= 0.711$) festgestellt werden.

Die Subgruppenanalyse der 28 beatmeten Patienten ergaben ähnliche Ergebnisse wie die des gesamten Kollektivs. Der gemessene Median von 243,9 (IQR, 0,0-7,4) vor der Punktion zeigte keine statistisch signifikante Veränderung nach Punktion ($p= 0.679$), nach zwei Stunden ($p= 0.701$) und nach 6 Stunden ($p= 0.776$).

VDI	vor Punktion	nach Punktion	p-Wert	2h nach Punktion	p-Wert	6h nach Punktion	p-Wert
beatmet	243,9 (0,0-735,2)	253,1 (0,0-735,3)	0.679	241,0 (0,0-762,3)	0.701	142,9 (0,0-709,7)	0.776
Aszitesmenge > 5 Liter	0,0 (0,0-540,5)	0,0(0,0-730,3)	0.470	0,0 (0,0-608,1)	0.859	140,9 (0,0-632,9)	0.972
Aszitesmenge > 10 Liter	0,4 (0,0-7,4)	0,3 (0,0-3,8)	0.109	1,4 (0,0-3,0)	0.655	1,3 (0,0-2,8)	0.317

Die Daten sind dargestellt als Median (IQR). P-Wert-Berechnungen beziehen sich auf den Ausgangswert. P-Werte <0.05 sind mit * gekennzeichnet.

Tabelle 24: Subgruppenanalyse VDI

4. Ergebnisse

Die Terlipressingabe wird in dem Vasopressor Dependency Index nicht berücksichtigt, deshalb erfolgte die Analyse der veränderten Terlipressindosen gesondert vom VDI.

Terlipressin, mg/h	vor Punktion	nach Punktion	p-Wert	2h nach Punktion	p-Wert	6h nach Punktion	p-Wert
beatmet	0,0 (0,0-0,0)	0,0 (0,0-0,1)	0.180	0,0 (0,0-1,6)	0.180	0,0 (0,0-1,2)	0.317
Aszitesmenge > 5 Liter	0,0 (0,0-0,0)	0,0 (0,0-0,0)	0.593	0,0 (0,0-0,0)	0.180	0,0 (0,0-0,0)	0.317
Aszitesmenge > 10 Liter	0,0 (0,0-0,2)	0,0 (0,0-0,3)	0.655	0,0 (0,0-0,2)	0.317	0,0 (0,0-0,1)	1.000

Die Daten sind dargestellt als Median (IQR). P-Wert-Berechnungen beziehen sich auf den Ausgangswert. P-Werte <0.05 sind mit * gekennzeichnet.

Tabelle 25: Subgruppenanalyse Terlipressindosis

4.3 Respiratorische Parameter

Neben den hämodynamischen Parametern wurden zusätzlich Daten über die respiratorischen Veränderungen der Patienten nach der Punktion erhoben.

Dazu wurden die gewonnenen Daten aus der Blutgasanalyse (PaO_2 , PaCO_2 , SaO_2) sowie die Beatmungseinstellung der maschinellen Beatmung kurz vor der Punktion als Ausgangsdaten aufgezeichnet. Weitere Werte wurden kurz nach der Punktion, 2h nach der Punktion und 6h nach der Punktion dokumentiert. Die Basisdaten wurden als Median mit Interquartilsabstand berechnet mit der jeweiligen medianen Veränderung und dem dazugehörigen p-Wert.

Tabelle 26 zeigt die respiratorischen Veränderungen des Gesamtkollektivs, Tabelle 27 die respiratorischen Veränderungen bei den beatmeten Patienten.

	vor Punktion	Unmittelbar nach Punktion		2h nach Punktion		6h nach Punktion	
	Median		p-Wert		p-Wert		p- Wert
PaO_2, mmHg	82,5	+7,6	0.001*	+9,1	0.044*	+5,4	0.645
SaO_2 %	96	+1,0	0.001*	+0,7	0.050	-0,1	0.531
PaCO_2, mmHg	39,0	+1,3	0.156	+1,4	0.665	+1,7	0.486
$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, mmHg	220	+58	0.001*	+9,0	0.004*	+6,0	0.050
AF, min^{-1}	20	-3,0	0.424	-3,0	0.314	-2,0	0.894

Die Daten sind dargestellt als Median (IQR). P-Wert-Berechnungen beziehen sich auf den Ausgangswert. P-Werte <0.05 sind mit * gekennzeichnet.

Tabelle 26: Respiratorische Veränderungen, Gesamtkollektiv

	vor Punktion	Unmittelbar nach Punktion		2h nach Punktion		6h nach Punktion	
	Median		p-Wert		p-Wert		p- Wert
PaO_2, mmHg	84,6	+12,4	0.003*	+10,7	0.110	+5,1	0.768
PaCO_2, mmHg	45,0	-2,0	0.210	+0,1	0.394	-1,3	0.030
FiO_2	0,48	-0,03	0.016*	-0,03	0.004*	-0,03	0.007*
$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, mmHg	188	+54	<0.001*	+24	0.001*	+13	0.078
Oxygenation Index	4,9	-0,1	0.001*	-0,2	< 0.001	+0,2	0.020*
Vt	489	+81	0.253	-19	0.737	+38	0.113
MV	8,9	+0,2	0.980	+0,3	0.305	+0,6	0.446
Pmax	22	-3	0.112	-3	0.020*	-2,5	0.057
Vt/Pmax-PEEP, ml/cmH₂O	30,1	+5,5	0.032*	+4,9	0.030*	+5,5	0.062
LIS (ohne Röntgenbild)	6	-1	<0.001*	-1	0.003*	0	0.012*

Die Daten sind dargestellt als Median (IQR). P-Wert-Berechnungen beziehen sich auf den Ausgangswert. P-Werte <0.05 sind mit * gekennzeichnet

Tabelle 27: Respiratorische Veränderungen, beatmete Patienten

4.3.1 Veränderung des arteriellen Sauerstoffpartialdrucks

Mit Hilfe der folgenden Boxplot-Graphik wird die Veränderung des PaO₂ veranschaulicht.

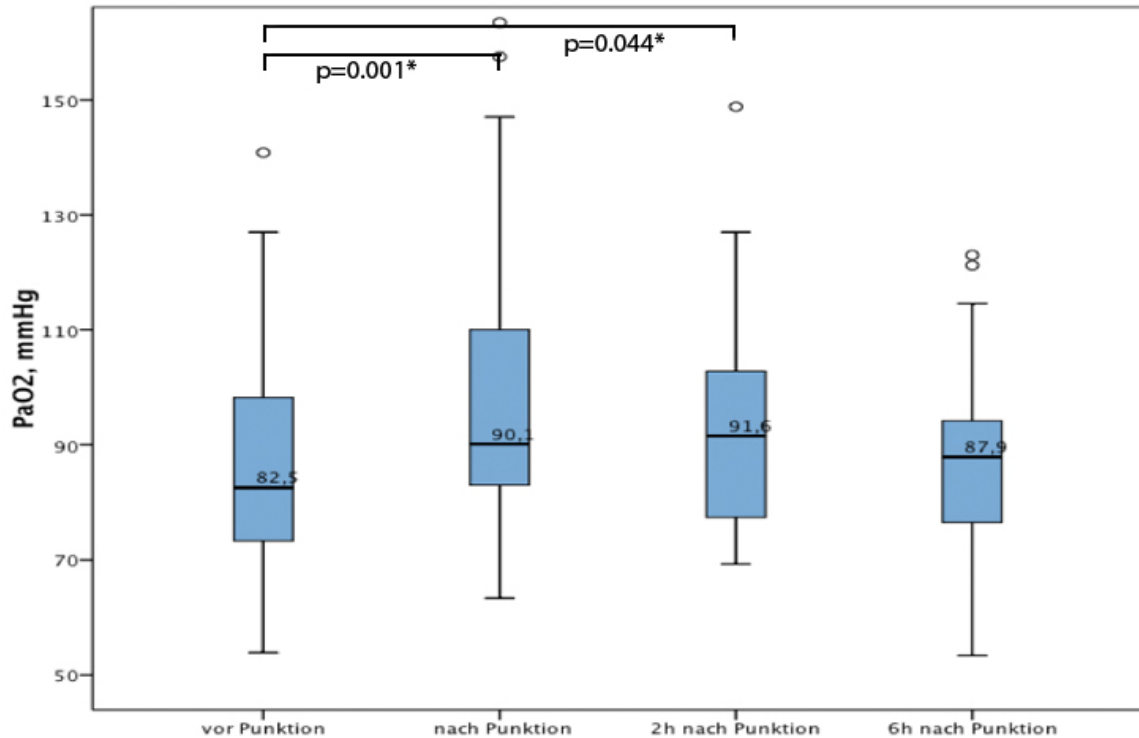


Abbildung 18: Boxplot: Veränderung des PaO₂, Gesamtkollektiv

Die Messung des medianen **partiellen arteriellen Sauerstoffdrucks** aller Patienten nach der Punction ergab einen signifikanten Anstieg ($p=0.001$) um +7,6 mmHg im Vergleich zum Ausgangswert (Median, 82,5 mmHg; IQR, 72,9-98,6 mmHg). Zwei Stunden nach Abschluss der Punction war der mediane PaO₂ weiterhin um +9,1 mmHg höher als der Ausgangswert und blieb dabei statistisch signifikant erhöht ($p=0.044$). Auch sechs Stunden nach der Punction konnte immer noch ein positiver Trend der medianen Veränderung des PaO₂-Werts (+6 mmHg) festgestellt werden, war aber statistisch nicht mehr signifikant ($p=0.645$).

Die Analyse der 28 beatmeten Patienten zeigte auch direkt nach der Punction ein signifikant verbesserten medianen PaO₂-Wert ($p=0.003$), der von 84,6 mmHg (IQR, 73,5-96,6 mmHg) um +12,4 mmHg auf 97,0 mmHg (IQR, 83,5-132,4 mmHg) gestiegen war. Die nachfolgenden Messungen zeigten wie das Gesamtkollektiv ebenfalls einen Anstieg des PaO₂, waren aber mit einem p-Wert von 0.110 zwei

4. Ergebnisse

Stunden und dem nach sechs Stunden errechneten p-Wert von 0.768 nicht mehr signifikant erhöht.

Ein signifikanter Anstieg des PaO₂ unmittelbar nach Punktion (p= 0.001) und 2h nach Punktion (p= 0.007) zeigte sich ebenfalls in der Subgruppenanalyse der Patienten, bei denen mehr als 5 Liter abpunktiert wurden. Aber auch in dieser Gruppe konnte keine signifikante Erhöhung des letzten medianen PaO₂-Werts nachgewiesen werden (p= 0.798).

PaO ₂ , mmHg	vor Punktion	nach Punktion	p-Wert	2h nach Punktion	p-Wert	6h nach Punktion	p-Wert
beatmet	84,6 (73,5-96,6)	97,0 (83,5-123,5)	0.003	95,3 (83,2-102)	0.110	89,7 (79,3-93,6)	0.786
Aszitesmenge > 5 Liter	83,6 (73,5-97,6)	96,6 (83,6-119,0)	0.001	94,3 (81,1-109,2)	0.007	89,2 (80,1-102,8)	0.798

Die Daten sind dargestellt als Median (IQR). P-Wert-Berechnungen beziehen sich auf den Ausgangswert. P-Werte <0.05 sind mit * gekennzeichnet.

Tabelle 28: Subgruppenanalyse PaO₂

4.3.2 Veränderung des Oxygenierungsindex nach Horovitz

Die dargestellte Boxplotgraphik zeigt den Verlauf des Oxygenierungsindex nach Horovitz, der sich aus dem Quotienten von PaO_2 und FiO_2 berechnen lässt.

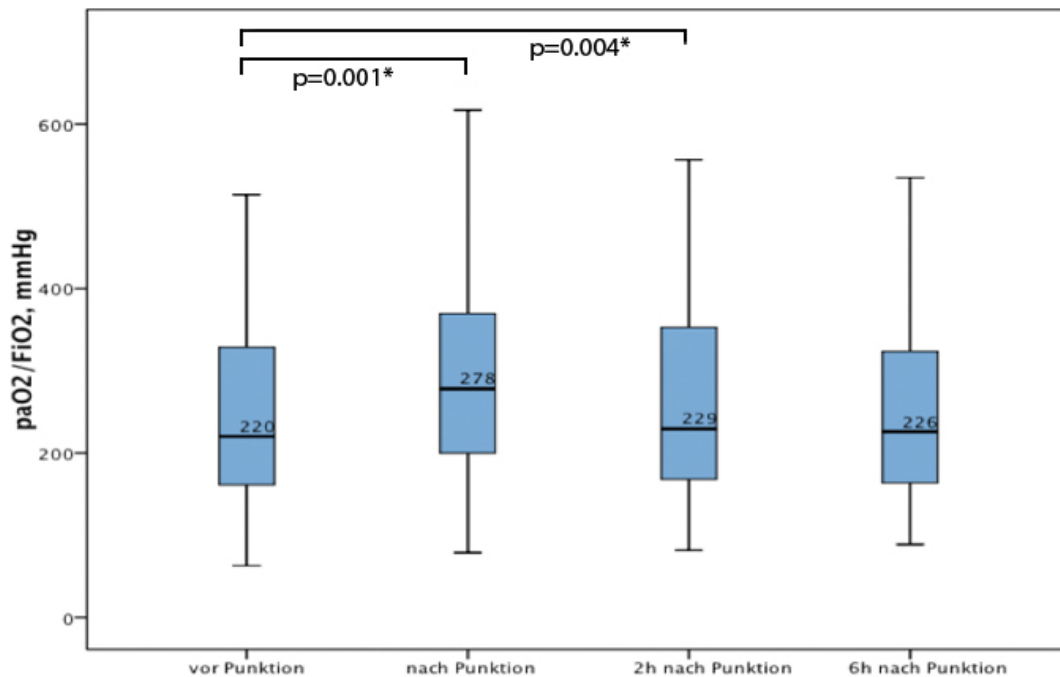


Abbildung 19: Boxplot: Veränderung des $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, Gesamtkollektiv

Die Berechnung der Oxygenierungsindizes nach Horovitz bei 36 Patienten zeigte eine signifikante Verbesserung der Oxygenierung nach Punction. Ausgehend von einem medianen Basiswert von 220,1 mmHg (IQR, 161,0-329,3 mmHg) stieg der Index deutlich um +58,2 mmHg auf einen medianen Indexwert von 278,3 mmHg (IQR, 195,3- 290,0 mmHg) direkt nach der Punction. Zwei Stunden danach blieb der Median weiterhin um +9 mmHg signifikant verbessert ($p= 0.004$).

Sechs Stunden nach der Punction war der Oxygenierungsindex nach Horovitz zwar immer noch um +5,7 mmHg erhöht auf 225,6 mmHg (IQR, 161,8-326,9 mmHg), aber nicht mehr statistisch signifikant ($p= 0.050$).

Der Quotient $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ bei beatmeten Patienten zeigte ähnliche Ergebnisse wie die des Gesamtkollektivs. Ausgehend von einem Basiswert von 188,1 mmHg (IQR, 135,6-232,8 mmHg) stieg der Quotient um +54 mmHg statistisch signifikant ($p < 0.001$) an. Die 2h Messung ergab ebenfalls einen signifikant um +24 mmHg erhöhten medianen Wert ($p= 0.001$). Ähnlich dem Verlauf des Gesamtkollektivs zeigte sich 6

4. Ergebnisse

Stunden nach der Punktion noch eine positive Tendenz von +13 mmHg, aber diese war nicht mehr statistisch signifikant ($p= 0.078$).

Es zeigte sich, im Gegensatz zum Gesamtkollektiv, dass es in der Subgruppe Aszitespunktat > 5 Liter ($n=25$) auch noch 6 Stunden nach Punktion zu einer deutlichen Verbesserung des Oxygenierungsindex kam. Der Index verbesserte sich signifikant unmittelbar nach Punktion ($p< 0.001$), nach zwei Stunden ($p= 0.001$) und nach sechs Stunden ($p= 0.020$).

PaO ₂ /FiO ₂ , mmHg	vor Punktion	nach Punktion	p-Wert	2h nach Punktion	p-Wert	6h nach Punktion	p-Wert
beatmet	88,1 (135,6-232,8)	241,5 (184,4-284,2)	<0.001*	212,3 (163-265,8)	0.001*	201,4 (151,9-273,6)	0.078
Aszitesmenge > 5 Liter	191,4 (151,2-335,0)	278,3 (195,3-398,6)	<0.001*	254,0 (172,4-358,0)	0.001*	269,3 (161,8-327,3)	0.020*

Die Daten sind dargestellt als Median (IQR). P-Wert-Berechnungen beziehen sich auf den Ausgangswert. P-Werte <0.05 sind mit * gekennzeichnet.

Tabelle 29: Subgruppenanalyse Horovitz-Oxygenierungsindex

4.3.3 Veränderung des arteriellen Kohlendioxidpartialdrucks

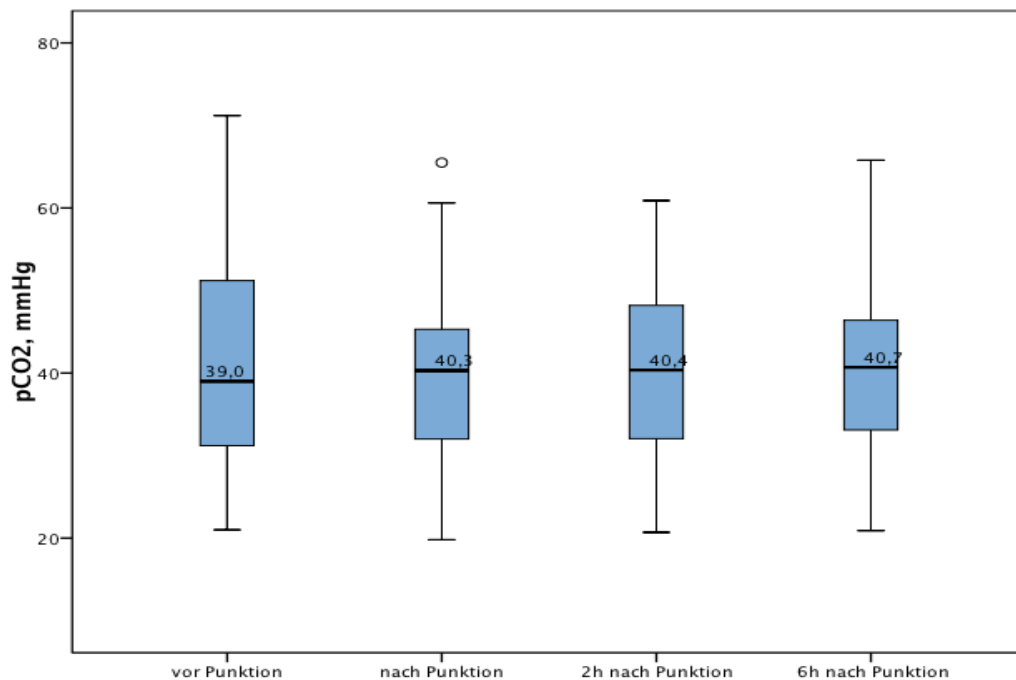


Abbildung 20: Boxplot: Veränderung des PaCO₂, Gesamtkollektiv

Es traten während der 6 Stunden nach Punktion keine signifikanten Veränderungen des PaCO₂ auf. Der mediane Ausgangswert des PaCO₂ des Gesamtkollektivs lag bei 39,0 mmHg (IQR, 31,0-51,3 mmHg). Unmittelbar nach der Punktion zeigte der PaCO₂ mit einem Wert von 40,3 mmHg (IQR, 31,6-45,3 mmHg) keinen signifikanten Unterschied ($p = 0.156$). Zwei Stunden nach der Punktion blieb der PaCO₂ bei 40,4 mmHg (IQR, 31,7-48,6 mmHg) statistisch nicht signifikant verändert ($p = 0.665$). Ebenso konnte auch nach sechs Stunden kein statistisch relevanter Unterschied ($p = 0.486$) mit einem PaCO₂ von 40,7 (IQR, 32,0-47,8 mmHg) dokumentiert werden.

Auch bei den Subgruppen Aszitespunktat > 5 Liter und beatmete Patienten konnten keine statistisch signifikanten Veränderungen gemessen werden.

PaCO ₂ , mmHg	vor Punktion	nach Punktion	p-Wert	2h nach Punktion	p-Wert	6h nach Punktion	p-Wert
beatmet	45,1 (37,0-53,7)	43,0 (36,4-49,7)	0.210	45,1 (39,3-52,3)	0.394	43,7 (38,2-50,4)	0.030
Aszitesmenge > 5 Liter	43,3 (35,3-52,7)	43,0 (33,3-49,3)	0.112	42,7 (34,1-50,7)	0.534	41,8 (36,6-48,7)	0.241

Die Daten sind dargestellt als Median (IQR). P-Wert-Berechnungen beziehen sich auf den Ausgangswert. P-Werte <0.05 sind mit * gekennzeichnet.

Tabelle 30: Subgruppenanalyse PaCO₂

4.3.4 Veränderung des Oxygenierungsindex bei beatmeten Patienten

Bei beatmeten Patienten wurde zusätzlich noch ein Oxygenierungsindex unter Berücksichtigung des mittleren Atemwegsdrucks (P_{mean} ; $\text{FiO}_2 \times P_{\text{mean}}/\text{PaO}_2$) verwendet.

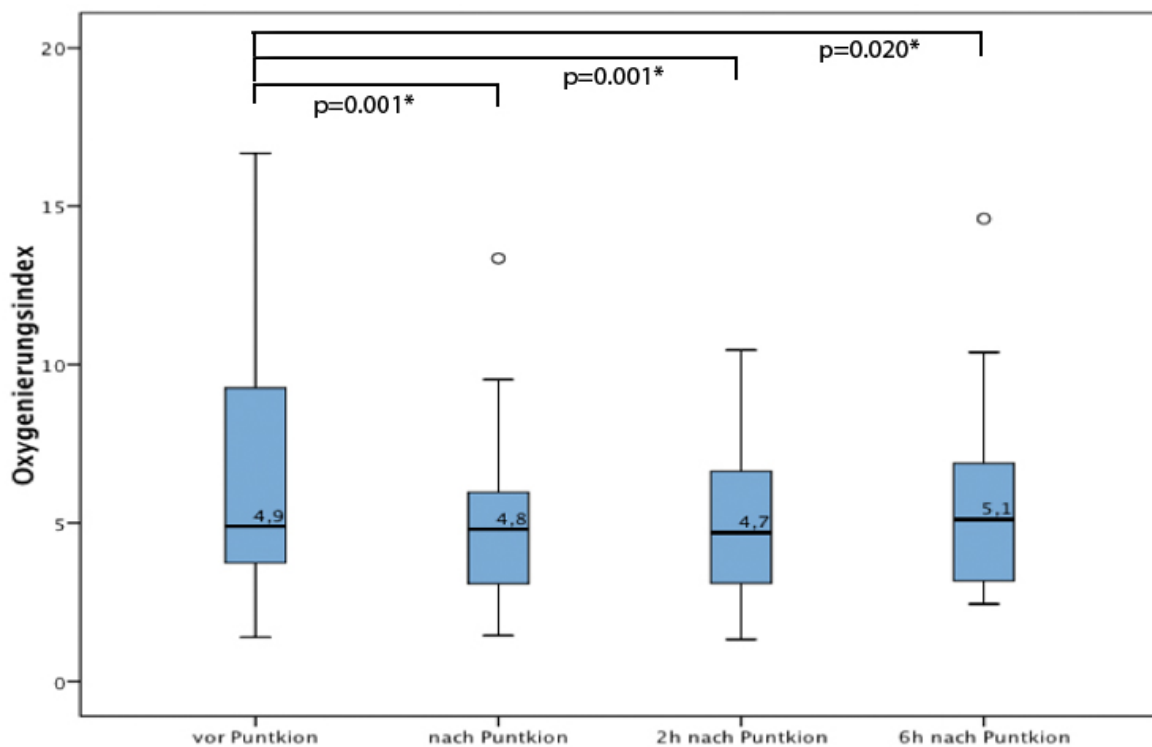


Abbildung 21: Boxplot: Veränderung des Oxygenierungsindex, beatmete Patienten

Der mediane Index der beatmeten Personen vor Punktion lag bei 4,9 (IQR, 3,7-9,5). Unmittelbar nach der Punktion verbesserte sich der Oxygenierungsindex signifikant ($p= 0.001$) auf 4,8 (IQR, 2,9-6,0). Zwei Stunden später sank der Index weiter um 0,1 auf 4,7 (IQR, 2,9-7,2) ($p= 0.001$). Bei der sechs Stunden Messung errechnete sich ein medianer Oxygenierungsindex von 5,1 (IQR, 3,1-7,0), der weiterhin eine signifikante Verbesserung anzeigte ($p= 0.020$).

Die Patienten, denen mehr als 5 Liter abpunktiert wurden, zeigten ähnliche Veränderungen des Oxygenierungsindex. Der mediane Index vor Punktion lag bei 4,9 (IQR, 3,5-12,4) und fiel nach Punktion signifikant ($p= 0.005$) auf 4,6 (IQR, 2,8-6,2). Zwei Stunden nach der Punktion blieb der Median signifikant erniedrigt mit 4,6 (IQR, 2,8-7,7) ($p= 0.004$). Sechs Stunden nach Punktion konnte mit einem medianen Wert von 5,1 (IQR, 2,8-7,0) keine signifikante Verbesserung mehr gezeigt werden ($p= 0.075$).

4.3.5 Veränderung der Compliance der Lunge

Die Compliance der Lunge errechnet sich aus dem Verhältnis $V_t/P_{\max-PEEP}$, ml/cmH₂O. Die folgende Graphik beschreibt die veränderte Compliance der Lunge bei den beatmeten Patienten.

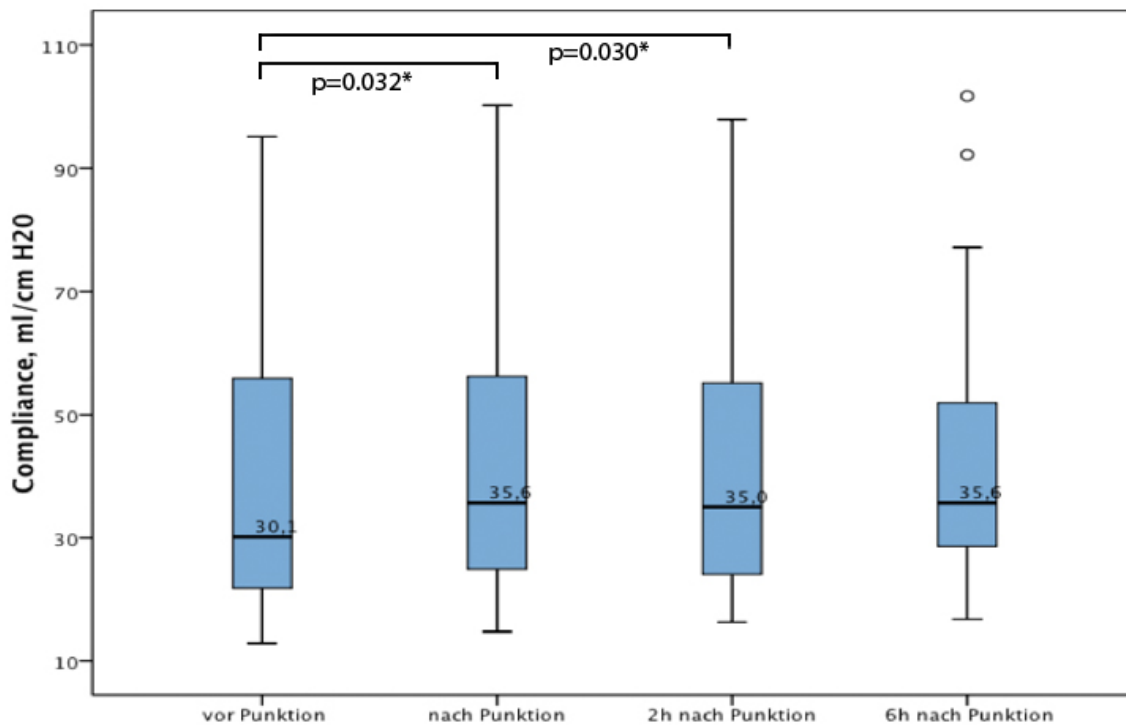


Abbildung 22: Boxplot: Veränderung der Compliance der Lunge, beatmete Patienten

Der mediane Ausgangswert der Compliance lag bei 30,1 ml/cmH₂O (IQR, 21,2-57,6 ml/cmH₂O). Unmittelbar nach Punktion verbesserte sich die Compliance signifikant ($p=0.032$) um 5,5 ml/cmH₂O auf 35,6 ml/cmH₂O (IQR, 24,8-60,0 ml/cmH₂O). Der mediane Wert der Compliance zwei Stunden nach der Punktion zeigte sich weiterhin um 4,9 ml/cmH₂O signifikant erhöht ($p=0.030$). Sechs Stunden nach der Punktion errechnete sich ein medianer Wert von 35,5 ml/cmH₂O (IQR, 28,2-50,1 ml/cmH₂O) der sich nicht mehr statistisch signifikant von dem Ausgangswert unterschied ($p=0.062$).

Von den 28 beatmeten Patienten wurden 20 Patienten (71%) eine Aszitesmenge von mehr als 5 l abpunktiert. Die Subgruppenanalyse ergab ähnliche Ergebnisse mit einer signifikant verbesserten Compliance unmittelbar nach Punktion ($p=0.027$). Der mediane Ausgangswert von 29,3 ml/cmH₂O (IQR, 20,4-60,9 ml/cmH₂O) stieg auf 35,5 ml/cmH₂O (IQR, 23,9-68,2 ml/cmH₂O). Zwei Stunden später zeigte sich noch eine positive Tendenz von 30,6 ml/cmH₂O (IQR, 23,3-43,6 ml/cmH₂O) ($p=0.078$).

und ebenso nach sechs Stunden mit einem medianen Wert von 34,2 ml/cmH₂O (IQR, 27,1-41,8 ml/cmH₂O) ($p=0.117$).

4.3.6 Veränderung des Lung injury score

Als Maßstab für eine Verbesserung der Lungenfunktion wurde der LIS berechnet und analysiert. Der LIS konnte für alle 28 beatmeten Patienten bestimmt werden.

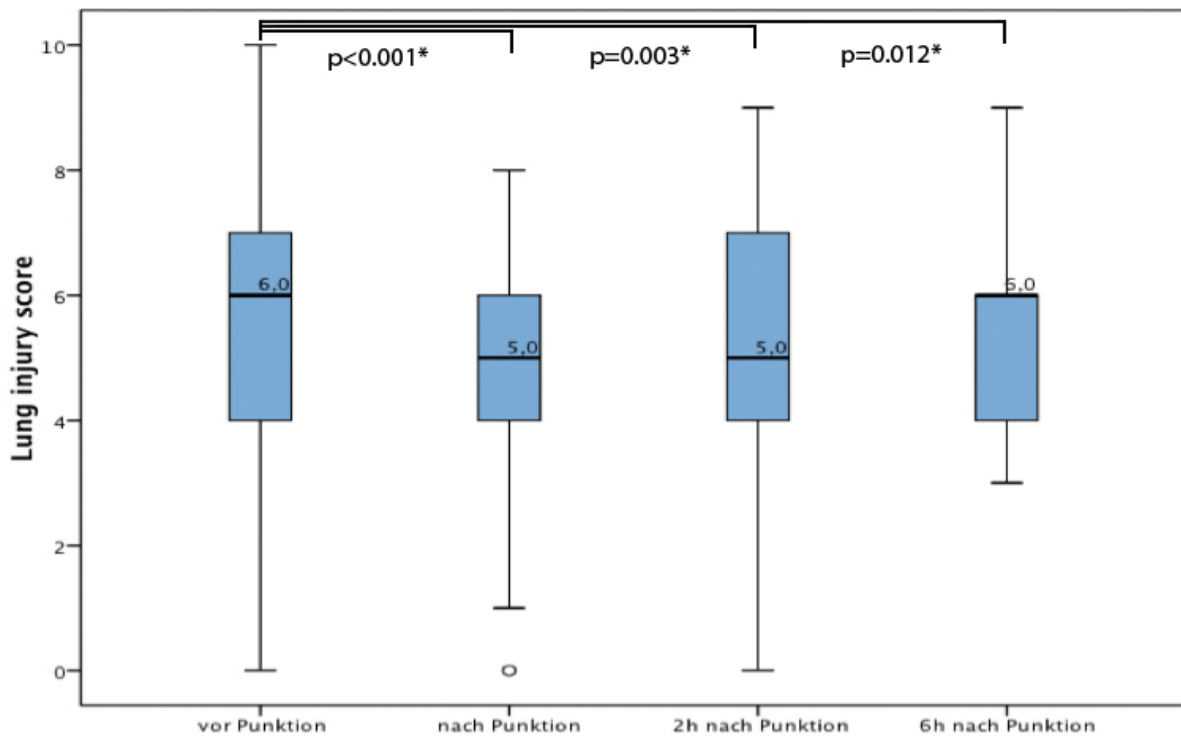


Abbildung 23: Boxplot: Veränderung des Lung injury scores (ohne Röntgenthorax)

Mit einem medianen Referenzwert von 6 Punkten (IQR, 4-7 Punkte) vor Punction sank der LIS unmittelbar nach der Punction signifikant um -1 Punkt ($p < 0.001$) auf 5 Punkte. Auch zwei Stunden später blieb er weiterhin um -1 Punkt signifikant ($p=0.003$) verbessert. Sechs Stunden später zeigte sich immer noch eine signifikante Verbesserung der Lungenfunktion gegenüber dem Ausgangswert ($p=0.012$).

Die Subgruppenanalyse der Aszitesmenge > 5 Liter zeigte ebenfalls in den Beobachtungszeitraum von sechs Stunden eine signifikante Verbesserung des LIS. Von einem medianen Ausgangswert von 7 Punkten (IQR, 4-8 Punkte) fiel der Score um zwei Punkte auf 5 Punkte (IQR, 3-6 Punkte) ($p=0.001$) und blieb auch 2 Stunden nach der Punction noch signifikant ($p=0.011$) auf 5 Punkte (IQR, 4-7 Punkte) erniedrigt. Sechs Stunden nach der Punction zeigte sich immer noch eine

signifikante Verbesserung ($p= 0.027$) des LIS mit einem medianen Wert von 6 Punkten (IQR 4-7 Punkte).

4.3.7 Ergebnisse der bivariaten Datenanalyse

Um Faktoren ausfindig zu machen, die in einem ursächlichen Zusammenhang mit einem verbesserten LIS nach der Punktion stehen, wurden die Daten einer bivariaten Datenanalyse mittels Spearman-Korellation und univariater Regessionsanalyse unterzogen.

Die univariate Regessionsanalyse der beatmeten Patienten ($n=27$) ergab eine Ursache-Wirkung-Beziehung für die Verbesserung des LIS nach der Punktion für folgende Faktoren: abpunktierte Aszitesmenge, PaO_2/FiO_2 und dem LIS vor Punktion.

Es konnte kein statistischer Zusammenhang für eine Verbesserung zwischen dem SAPS-II-Score ($p= 0.846$), dem TISS-Score ($p= 0.950$), der Compliance der Lunge ($p=0.350$) sowie dem MELD-Score ($p= 0.704$) gefunden werden.

Variable	Intercept	Koeffizient	R	p-Wert
Aszitesmenge (ml)	0.026	-0.170	0.470	0.013*
PaO_2/FiO_2 vor Punktion	-2549	0.008	0.476	0.012*
LIS vor der Punktion	0.638	-0.298	0.537	0.004*
SAPS II	-1.254	0.004	0.039	0.846
TISS	-1.123	0.002	0.013	0.950
Compliance VT	-1.258	0.004	0.187	0.350
MELD-Score	-0.804	-0.010	0.077	0.704

p-Werte <0.05 sind mit * gekennzeichnet

Tabelle 31: Univariate Regessionsanalyse : Faktoren, die mit einer Veränderung des LIS vor und nach Punktion assoziiert sind

Die als signifikant nachgewiesenen Ursache-Wirkung-Beziehungen sind in den folgenden Graphiken dargestellt.

4. Ergebnisse

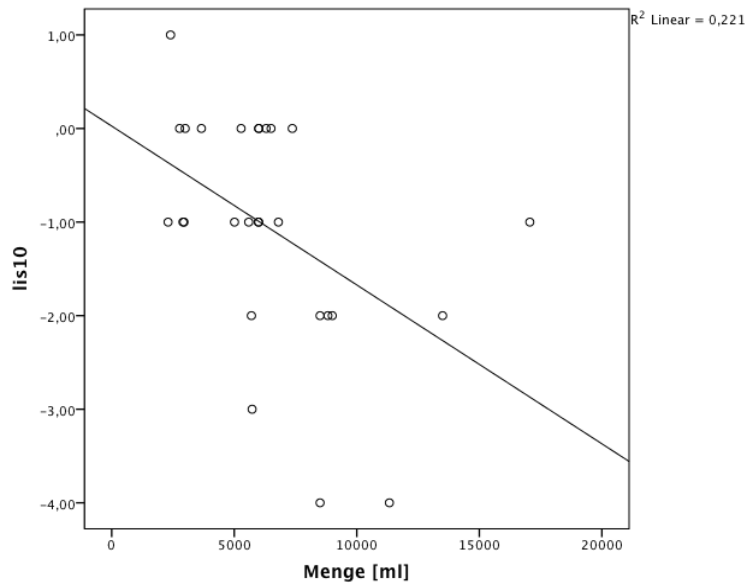


Abbildung 24: Regressionsanalyse Δ LIS und abpunktierte Aszitesmenge

In der univariaten Analyse von beatmeten Patienten zeigte sich, dass die entnommene Aszitesmenge signifikant mit einer Verbesserung des LIS einherging ($p = 0.013$). Je größer das Aszitespunktat, desto größer war die Verbesserung des LIS.

Des Weiteren konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen den vor Punktion gemessenen $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ -Werten und der Veränderung des LIS festgestellt werden. Ein schlechterer Oxygenierungsindex vor Punktion führte zu einer stärkeren Verbesserung des LIS nach Punktion.

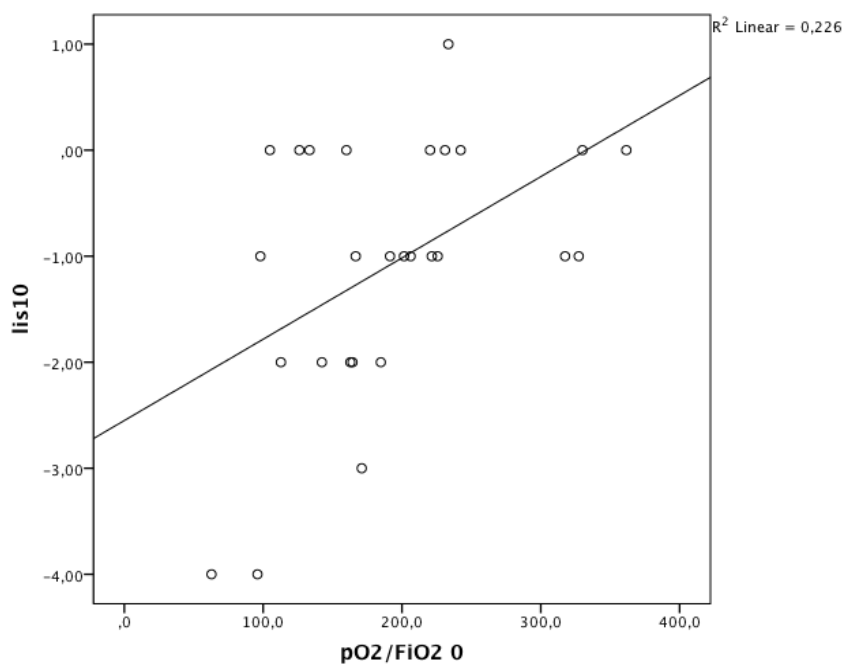


Abbildung 25: Regressionsanalyse Δ LIS und $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$

Des Weiteren korrelierte der berechnete LIS vor Punktion mit der Stärke seiner Veränderung nach der Punktion. Es zeigte sich, dass insbesondere Patienten mit einem schlechteren LIS vor Punktion von einer größeren Veränderung des LIS nach der Punktion profitierten.

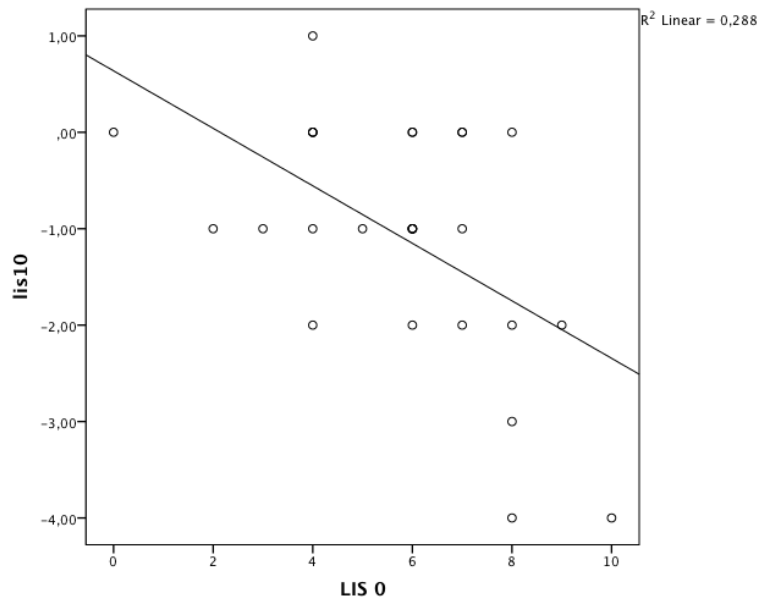


Abbildung 26: Regressionsanalyse Δ LIS und LIS vor Punktion

4.3.8 Ergebnisse der multivariaten Analyse

Um den unabhängigen prognostischen Effekt der einzelnen Variablen auf die Verbesserung des Lung injury scores nach der Punktion zu prüfen, wurde eine multivariate Analyse durchgeführt. Es wurden alle Variablen, die in der univariaten Analyse eine Signifikanz von $p \leq 0,1$ erreichten, in die multivariate Analyse aufgenommen. Dies waren die Aszitesmenge, PaO_2/FiO_2 und LIS. Des Weiteren wurde noch die Compliance vor Punktion sowie der MELD Score eingeschlossen. Nur für die Aszitespunktatmenge sowie für den LIS vor Punktion war der unabhängige prognostische Effekt signifikant.

Variable	Koeffizient	p-Wert
Aszitespunktat (ml)	-0.154	0.009*
LIS vor der Punktion	-0.277	0.003*

Tabelle 32: Multivariate Regressionsanalyse : Faktoren, die mit einer Veränderung des LIS vor und nach Punktion assoziiert sind

5. Diskussion

Im Gegensatz zu früheren Studien basieren in der vorliegenden Studie die ausgewerteten Daten auf invasiv gemessenen hämodynamischen Parametern mittels des PiCCO-Systems und ermöglichen somit ein umfassendes Bild der hämodynamischen Situation der Intensivpatienten.

Die Veränderung der Lungenfunktion nach Parazentese ist bisher nur in wenigen Studien diskutiert worden. Nur eine Studie untersuchte diese bei beatmeten Patienten (Levesque et al., 2011).

Es handelt sich somit bei der vorliegenden Arbeit um die erste Studie, die gleichzeitig die respiratorischen und hämodynamischen Veränderungen nach kompletter Parazentese bei Intensivpatienten analysiert.

5.1 Patientencharakteristik

Die Datenauswertung umfasste die Ergebnisse von 50 Aszitespunktionen bei 50 verschiedenen Intensivpatienten. Die Teilnehmeranzahl in vergleichbaren Studien lag zwischen 12 Patienten (Pozzi et al., 1994, Peltekian et al., 1997) und 45 Patienten (Nasr et al., 2010). Bei den Studien, die die Lungenfunktion analysierten, variierte die Anzahl von 8 bis 31 Patienten (Chang et al., 1997, Levesque et al., 2011). Die vorliegende Studie ist demnach die größte Untersuchung, die zu dieser Thematik mit Intensivpatienten durchgeführt wurde.

Die Einschätzung der Erkrankungsschwere der Intensivpatienten erfolgte mit Hilfe des APACHE II Scores. Für das vorliegende Studienklientel wurde ein Mittelwert von 22 Punkten errechnet. Die für diese Punktzahl entsprechende Krankenhausmortalität liegt nach Knaus bei 40 % (Knaus et al., 1985). In der vorliegenden Studie betrug die Krankenhausmortalität insgesamt 66%. Die Studie von Levesque, mit etwa vergleichbarem Patientenclientel, dokumentierte eine Krankenhausletalität von 71% (Levesque et al., 2011).

Der MELD-Score zur Beurteilung der Leberschädigung betrug in der vorliegenden Studie im Mittel 27 Punkte und ähnelte somit dem Mittelwert von 29,9 Punkten des MELD-Scores in der Studie von Levesque (Levesque et al., 2011).

Die respiratorische Ausgangssituation der Patienten wurde vor der Punktion mit Hilfe der Blutgasanalyse und den Beatmungseinstellungen ausgewertet. Es zeigte sich beim Gesamtkollektiv vor der Punktion eine insuffiziente Lungenfunktion mit einem medianen $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ von 220 mmHg sowie einem medianen Lung injury score von 6 und einem medianen Oxygenierungsindex von 4,9. 56% der Patienten waren beatmungspflichtig.

Die Daten zeigen, dass bei dem Studienkollektiv eine intensiviertere medizinische Behandlung indiziert war. Wegen der schlechten Prognose stand bei diesen Patienten vor allem eine Verbesserung der Lebensqualität im Vordergrund.

Im Hinblick auf eine Minimierung invasiver Therapien während des Intensiv Aufenthaltes sollte die vorliegende Studie überprüfen, welche Auswirkungen eine komplette Parazentese auf das hämodynamische und respiratorische System von Intensivpatienten hat.

5.2 Hämodynamische Auswirkungen

Die Auswirkungen auf den Kreislauf nach Parazentese haben schon einige Studien untersucht. In früheren Studien wurden die hämodynamischen Veränderungen anhand von kardiovaskulären, renalen und hormonellen Veränderungen beurteilt (Luca et al., 1994, Ruiz-del-Arbol et al., 1997, Peltekian et al., 1997, Panos et al., 1990). Ziel der vorliegenden Studie war es, die Veränderungen nach einer kompletten Parazentese mit Hilfe von invasiveren Verfahren wie der transpulmonalen Thermodilution (PiCCO-System) besser zu objektivieren.

Betrachtet man die hämodynamischen Parameter, kam es zu keiner signifikanten Veränderung der Herzfrequenz, des Blutdrucks oder der mit Hilfe der Thermodilution gemessenen Parameter wie HI, GEDVI, EVLWI, GEF, CPI, SVI und PVPI. Zwei Stunden nach der Punktion war der MAD und SVRI statistisch signifikant erniedrigt, allerdings ohne klinisch relevante Auswirkungen. Dieser Effekt war sechs Stunden nach der Parazentese nicht mehr statistisch signifikant. Insgesamt weisen diese Ergebnisse auf eine stabile Kreislauffunktion nach einer großvolumigen Parazentese hin.

Im folgenden Abschnitt wird gesondert die Veränderungen der Vorlastparameter, der Nachlastparameter sowie des Herzindex in die aktuelle Datenlage eingegliedert und diskutiert.

5.2.1 Vorlastparameter (GEDVI und ZVD)

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigen, dass GEDVI und ZVD als Vorlastparameter keine signifikanten Veränderungen nach der Punktion aufweisen. So blieb der GEDVI innerhalb der ersten sechs Stunden nach Punktion stabil und zeigte keine statistisch signifikante Veränderung.

Die Ergebnisse des gemessenen ZVDs sind mit Vorbehalt zu werten. Unmittelbar und 2 Stunden nach der Punktion konnte eine signifikante Reduzierung des ZVDs beobachtet werden. Da sich der zentrale Venenzugang nicht bei allen Patienten in der Vena jugularis interna befand sondern auch in der V. femoralis, ist die Aussagekraft eingeschränkt. Des Weiteren gilt der ZVD gemäß einigen Studien als unzuverlässiger Indikator für die Vorlast (Huber et al., 2008, Huber et al., 2016) und muss in Zusammenhang mit einem intraabdominell erhöhten Druck mit Vorsicht interpretiert werden (Marbury et al., 2002, Faddis et al., 2002, Rauch et al., 2002).

5.2.2 Nachlastparameter (MAD und SVRI)

Ein weiteres Ergebnis dieser Studie hinsichtlich der hämodynamischen Veränderungen war die signifikante Reduzierung des systemischen vaskulären Widerstands und des mittleren arteriellen Blutdrucks zwei Stunden nach der Parazentese. Der SVRI sank um $-116 \text{ dyn}\cdot\text{s}/\text{cm}^5/\text{m}^2$ gegenüber dem Ausgangswert und war damit signifikant erniedrigt. Ebenso sank der MAD signifikant 2 Stunden nach der Punktion. Diese Ergebnisse sind mit den Resultaten anderen Arbeiten im Einklang (Luca et al., 1994, Ruiz-del-Arbol et al., 1997, Umgelter et al., 2008).

Der SVRI und der MAD spielen eine besondere Rolle bei den hämodynamischen Veränderungen der Leberzirrhosepatienten (Panos et al., 1990, Pozzi et al., 1994).

Geht man von der Annahme aus, dass das Plasmavolumen nach Punktion unverändert bleibt und es zu keinem Shift des intravasalen Volumens in die Peritonealhöhle kommt (Pinto et al., 1988, Salo et al., 1997), erklärt man den verminderten SVRI durch eine Verstärkung der bestehenden Vasodilatation im Splanchnikusgebiet (Ruiz-del-Arbol et al., 1997, Salo et al., 1997).

Warum das Ablassen der Aszitesflüssigkeit eine arterielle Vasodilatation nach sich zieht, wurde mehrfach diskutiert. Der Mechanismus ist wahrscheinlich multifaktoriell beeinflusst.

Coll et al. beschrieben in ihrer Studie eine erhöhte **Synthese des Vasodilatators NO**. Die Autoren vermuteten, dass die NO-Bildung eine Reaktion auf das in ihrer Studie plötzlich erhöhte Herzzeitvolumen ist, das in den Arteriolen für eine erhöhte Wandschubspannung sorgt und damit in den Endothelzellen zu einer Freisetzung von NO führt (Coll et al., 2004).

Pozzi et al. konnten in ihrer Studie eine erniedrigte Plasmakonzentration von Norepinephrin (NE) und Plasmareninaktivität (PRA) während und kurz nach der Parazentese nachweisen und sahen somit eine **verminderte Aktivität des Sympathikus** als Ursache eines reduzierten SVRI (Pozzi et al., 1999). Die Ursache für die verminderte Sympathikusaktivität fanden sie in der Stimulation von kardio-pulmonalen Dehnungsrezeptoren durch das erhöhten HZV aufgrund der vermuteten erhöhten Vorlast unmittelbar nach Parazentese (Pozzi et al., 1994). Ruiz et al. konnten diese Befunde nicht bestätigen, sahen aber die Diskrepanz darin, dass ihre Messungen erst 1 Stunde nach der Parazentese und nicht unmittelbar danach erfolgte und zogen daraus den Rückschluss, dass diese Erniedrigung des NE und PRA nur ein sehr kurzfristiges Phänomen darstellt (Ruiz-del-Arbol et al., 1997).

Eine weitere Hypothese nimmt an, dass ein verminderter SVRI Folge einer rein mechanischen Dekompression ist. Die Studie von Cabrera im Jahre 2001 entwickelte einen pneumatischen Gürtel, der den intraabdominellen Druck im Abdomen während der Parazentese konstant halten sollte. Unmittelbar nach der Parazentese wurde der Gürtel entfernt und erst dann zeigte sich ein verminderter systemisch vaskulärer Widerstand (Cabrera et al., 2001). Diese Studie sieht deshalb den **verminderten intraabdominellen Druck** ursächlich für eine mechanische Vasodilatation der splanchnischen Gefäße. Die schon bestehenden geweiteten abdominalen Gefäße dilatieren noch mehr. Dadurch kommt zu einer Reduktion des effektiven Blutvolumens, was wiederum kreislaufrelevante Gegenregulationen hervorruft. Diese beinhalten eine Aktivierung des RAAS und des Sympathikus, bis sich ein erneutes Gleichgewicht einstellt (Cabrera et al., 2001).

Allerdings näherten sich in der vorliegenden Studie die Werte von MAP und SVRI sechs Stunden nach der Punktion wieder ihren Ausgangswerten an und zeigten keinen statistisch signifikanten Unterschied mehr. Dies ist mit den Beobachtungen anderer Studien vergleichbar, die ebenfalls eine Beendigung der hämodynamischen Effekte nach sechs Stunden verzeichnen konnten (Panos et al., 1990).

5.2.3 Herzindex

Bei stabilen Vorlast- und Nachlastparametern zeigte sich auch in Bezug auf den Herzindex keine statistisch signifikante Änderung nach der Parazentese. Es konnte ein positiver Trend des Herzindex im Verlauf der 6 Stunden beobachtet werden, dieser war aber weder unmittelbar nach Punktion noch zwei oder sechs Stunden nach der Punktion statistisch signifikant.

Im Gegensatz dazu stehen die Ergebnisse früherer Studien ohne Intensivpatienten, in denen ein signifikant erhöhtes Herzzeitvolumen auch noch 6 Stunden nach Parazentese nachgewiesen werden konnte (Pozzi et al., 1994, Guazzi et al., 1975, Luca et al., 1993, Panos et al., 1990). Dieses Ergebnis wurde anhand des folgenden Mechanismus erklärt. Die Mobilisation der Aszitesflüssigkeit führt zu einem erniedrigten intraabdominellen Druck, der wiederum zu einer Reposition des nach kranial verschobenen Diaphragmas führt. Dadurch wird der Druck im Thoraxraum vermindert, was in einem reduzierten ZVD und einem verminderten Druck auf das rechte Herz resultiert. Die so erhöhte Vorlast trägt zu einem vermehrten Rückfluss zum Herzen und besserer Herzfüllung bei und verbessert so nach dem Frank-Starling-Mechanismus die Kontraktilität des Herzens, die sich wiederum in einem größeren Herzzeitvolumen widerspiegelt (Pozzi et al., 1994, Guazzi et al., 1975, Luca et al., 1993, Panos et al., 1990).

Der positiven Trend des Herzindex wird in der vorliegenden Studie hingegen nicht als ein Resultat der erhöhten Vorlast, sondern bei konstanten Vorlastparametern und fallendem SVRI und MAP nach 2 Stunden als Resultat der reduzierten Nachlast interpretiert.

Ein möglicher Grund für die stabile hämodynamische Situation der Patienten in der durchgeführten Studie könnte die schon vorher optimierte Kreislauftsituation der Intensivpatienten sein. Da die Daten im klinischen Alltag auf der Intensivstation erhoben worden sind und die Patienten mittels PiCCO-System dort hämodynamisch überwacht wurden bestand schon vor Punktion eine stabile Kreislauftsituation.

5.2.4 Vasopressor Dependency Index

Um auszuschließen, dass die stabile hämodynamische Situation nach der Punktion durch vasoaktive kreislaufunterstützende Medikamente verursacht wurde, wurde zur

Objektivierung der Befunde der Vasopressor Dependency Index berechnet. Dieser zeigte sich vor und nach Punktion nicht signifikant unterschiedlich. Ebenso ergab sich keine statistisch signifikante Änderung der Medikation zwei Stunden und sechs Stunden nach der Punktion. Da der Score die Gabe von Terlipressin nicht berücksichtigt, wurde diese gesondert betrachtet. Auch hier konnte aber keine signifikante Änderung der Medikamentengabe innerhalb des Beobachtungszeitraums beschrieben werden.

5.2.5 Extravaskulärer Lungenwasserindex

Bezüglich der Ergebnisse des EVLWI konnten unmittelbar nach Punktion sowie zwei und sechs Stunden nach Punktion keine statistisch signifikanten Veränderungen aufgezeichnet werden. Auch in der Subgruppenanalyse (Aszitespunktat > 10 Liter) zeigte sich keine signifikante Veränderung. Die stabilen EVLWI-Werte weisen somit in der vorliegenden Studie nicht auf die Entstehung eines Reexpansionsödems der Lunge nach Punktion hin.

Das Reexpansionsödem ist eine seltene Komplikation (<1%), die nach Pneumothoraxtherapie oder Pleura-Parazentese beobachtet worden ist (Saugel et al., 2012). Bisher scheint es keine größeren Studien zu geben, die das Risiko einer Lungenödembildung nach Aszitespunktion untersucht hat. Ob das Expansionsvolumen nach Parazentese ausreicht, um ein Lungenödem zu initiieren, wird in der internationalen Literatur kontrovers diskutiert und bedarf weiterer Forschung (Lahoti et al., 2011, Galbois et al., 2010). Mit Hilfe der Thermodilutionsmessung steht eine Methode zur Verfügung, das extravaskuläre Lungenwasser zu objektivieren.

Zusammenfassend zeigt sich in den ersten 6 Stunden nach der Punktion eine stabile hämodynamische Situation, in der nach sechs Stunden keine signifikanten Veränderungen zur Ausgangssituation nachgewiesen werden konnten.

5.3. Respiratorische Auswirkungen

In den bisher veröffentlichten Studien galt den hämodynamischen Veränderungen nach Parazentese große Aufmerksamkeit, während die Studienlage über die Auswirkungen auf das respiratorische System dünn ist. Insbesondere der Einfluss der Parazentese auf die Lungenfunktion bei schwer kranken und beatmeten Patienten ist kaum untersucht. Bislang analysierte nur eine Studie die Effekte der Parazentese bei beatmeten Patienten. Diese Studie untersuchte aber weder die respiratorischen Parameter im Verlauf, noch wurde gleichzeitig die hämodynamische Situation dokumentiert (Levesque et al., 2011).

In der durchgeführten Studie konnte gezeigt werden, dass sich bei Intensivpatienten nach der Parazentese die dynamische Compliance als Maß für das gesteigerte Lungenvolumen verbesserte und sich ebenfalls eine signifikante Verbesserung der Oxygenierung einstellte. Der Lung injury score und Oxygenierungsindex zeigten auch noch sechs Stunden nach der Punktion eine statistisch signifikante Verbesserung der Lungenfunktion an, was auf eine längerfristig verbesserte respiratorische Situation hinweist.

5.3.1 Dynamische Compliance

Die Arbeitsgruppe um Abelmann war eine der Ersten, die sich schon 1954 mit den Auswirkungen der Aszitespunktion auf das respiratorische System beschäftigte. Sie fanden heraus, dass nach Aszitespunktion die funktionelle Residualkapazität (FRC), die Vitalkapazität (VC) und die totale Lungkapazität (TLC) der Patienten anstieg, prüften aber nicht, ob diese Verbesserung statistisch signifikant war (Abelmann et al., 1954). Bis in die neunziger Jahre wurden kaum weitere Studien zu diesem Thema veröffentlicht. Berkowitz et al. untersuchten 1993 den Effekt auf die Atmung 24-48 Stunden nach der Parazentese mit einem größeren abpunktierten Volumen (Mittelwert 5 Liter). Die Analyse dieser kleinen Gruppe von 8 Patienten konnte die beobachtete Verbesserung der VC, TLC, FRC von Abelmann bestätigen und einen statistisch signifikanten Unterschied errechnen (Berkowitz et al., 1993). Ein Jahr später veröffentlichte Angueira et al. eine Studie, die das Ziel hatte, die respiratorischen Effekte schon 2 Stunden nach der Parazentese zu untersuchen. Auch dort konnten ebenfalls Verbesserungen der FRC und TLC festgestellt werden

(Angueira and Kadakia, 1994). Es folgten weitere Studien, die ebenfalls diese Ergebnisse unterstützten (Chang et al., 1997, Chao et al., 1994).

Die bisher beschriebenen Studien wurden alle bei spontan atmenden Personen durchgeführt und nicht bei Patienten, die unter einer respiratorischen Insuffizienz litten und teilweise einer mechanischen Beatmung bedurften. Levesque et al. konnte in seiner Studie erstmals zeigen, dass sich auch bei beatmeten Patienten eine Verbesserung der respiratorischen Situation einstellte. Er stellte die Theorie auf, dass die Parazentese einem Recruitment Manöver gleicht, da die Reduktion des Aszites eine kaudale Verlagerung des Diaphragmas nach sich zieht und folglich ein massives alveoläres Recruitment auslöst. Diese Theorie begründet er mit einem signifikant erhöht gemessenen endexpiratorischem Lungenvolumen (EEVL) nach der Parazentese. Levesque schreibt in seiner Arbeit, dass weitere Studien nötig seien, um diese Hypothese zu festigen (Levesque et al., 2011).

Ein Hauptziel der vorliegenden Studie war die Analyse der Lungenfunktion nach kompletter Parazentese bei Intensivpatienten. Die mittlere abpunktierte Aszitesmenge mit 6,2 Liter war erheblich größer als die bei Levesque beschriebene mittlere Menge von 3,6 Liter. Mit einem LIS von 6 Punkten vor Punktion und einem $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ von 220 mmHg handelte es sich um Patienten mit einer schweren pulmonalen Dysfunktion.

Die Veränderung der Compliance vor und nach Punktion sowie im weiteren Verlauf ergab eine gute Übersicht über die Volumenveränderungen in der Lunge. Die Messung der Compliance nach Parazentese zeigte eine signifikante Verbesserung gegenüber den zuvor gemessenen Werten. Levesque errechnete ebenfalls eine signifikante Verbesserung der Compliance unmittelbar nach der Punktion (Levesque et al., 2011). Im Gegensatz zu der Studie von Levesque wurde in der vorliegenden Studie die Compliance auch noch 2 Stunden und 6 Stunden nach der Parazentese analysiert. Auch 2 Stunden nach Punktion blieb die Compliance signifikant erhöht. Sechs Stunden nach der Parazentese konnte immer noch eine positive Tendenz der verbesserten Compliance festgestellt werden, unterschied sich aber nicht mehr statistisch signifikant von dem Ausgangswert.

Von den 28 beatmeten Patienten wurden 20 Patienten (71%) eine Aszitesmenge von mehr als 5 Liter abpunktiert. Die Subgruppenanalyse ergab ähnliche Ergebnisse wie beim Gesamtkollektiv.

Das Ergebnis der verbesserten Compliance in der vorliegenden Studie spricht zum einen für den erniedrigten intraabdominellen Druck nach Parazentese, zum anderen weist sie ebenso auf eine Vergrößerung des Lungenvolumens nach Parazentese hin und ist somit in Übereinstimmung mit den bisherigen Erkenntnissen.

5.3.2 Oxygenierung

In dieser Studie sowie in den beschriebenen früheren Studien konnte eine Zunahme des Lungenvolumens und Verbesserung der Compliance nach der Punktion nachgewiesen werden. Dass sich diese verbesserte Lungenfunktion auch in einer verbesserten Oxygenierung widerspiegelt, konnte nicht in allen Studien belegt werden.

So konnte Berkowitz 24 Stunden nach der Parazentese keine statistisch signifikante Verbesserung der Blutgase dokumentieren (Berkowitz et al., 1993).

Auch Angueira zeigte 2 Stunden nach der Punktion keine signifikanten Veränderungen in den Blutgaswerten. Eine Erklärung hierfür könnte die kleine mittlere Punktionsmenge von 3,5 Litern darstellen sowie ein kleines Kollektiv von 15 Patienten (Angueira and Kadakia, 1994).

Die im gleichen Jahr veröffentlichte Studie von Chao wollte ebenfalls eine Verbesserung im Gasaustausch der Lunge nachweisen, konnte aber auch nach großvolumiger Parazentese (Mittelwert 7,4 Liter) keine signifikanten Effekt beschreiben. Zu den gleichen Ergebnissen kam die Studie von Chang und Duranti drei Jahre später (Chang et al., 1997, Duranti et al., 1997).

Die Arbeitsgruppe um Byrd zeigte erstmals in ihrer Studie eine statistisch signifikante Verbesserung der Oxygenierung nach LVP. Sie konnte zwei Stunden nach der Punktion eine signifikante Verbesserung des PaO_2 , A-aDO_2 und $\text{PaO}_2/\text{PAO}_2$ beschreiben (Byrd et al., 1996). Gupta et al bestätigte diese signifikante Verbesserung der Oxygenierung im Jahre 2000 (Gupta et al., 2000).

Die bestehende Diskrepanz der Ergebnisse hinsichtlich der Oxygenierung zeigt, dass es weitere Studien zur Klärung bedarf.

Die bisher diskutierten Studien schlossen nur Patienten ein, die nicht maschinell beatmet wurden und keine respiratorische Insuffizienz auswiesen. Somit war ein weiteres Ziel der vorliegenden Studie zu untersuchen, ob intensivpflichtige Patienten, die teilweise aufgrund einer respiratorischen Insuffizienz beatmet werden mussten,

ebenfalls nach einer kompletten Parazentese mit einer verbesserten Oxygenierung reagieren. Mit Hilfe der Blutgasanalyse und den Beatmungseinstellungen konnten die entsprechenden Parameter bestimmt werden. Die Analyse der Blutgaswerte aller Patienten zeigte unmittelbar nach Punktion einen signifikanten Anstieg des medianen PaO_2 -Wertes um +7,6 mmHg gegenüber dem Ausgangswert. Ebenso war der PaO_2 2 Stunden nach Punktion statistisch signifikant erhöht. Nach 6 Stunden zeichnete sich noch ein positiver Trend ab, aber keine statistisch signifikante Änderung des PaO_2 im Vergleich zum Ausgangswert.

Der PaCO_2 veränderte sich während den Messungen nicht signifikant. Zu diesen Ergebnissen kam auch die neueste Studie von Levesque et al. (Levesque et al., 2011).

Die Fähigkeit der Lunge, das Blut mit Sauerstoff anzureichern, wurde durch das $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ Verhältnis beschrieben. Es zeigte sich zwei und sechs Stunden nach Punktion eine signifikant verbesserte Oxygenierung des Blutes. Sechs Stunden nach der Punktion zeigte sich immer noch ein positiver Trend, aber nicht mehr statistisch signifikant. Dieses Ergebnis stimmt nicht mit Levesque et al. überein, der auch noch 6 Stunden nach der Punktion eine statistisch signifikante Verbesserung des $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ -Verhältnisses beschrieb.

Zur besseren Bewertung der respiratorischen Situation bei den beatmeten Patienten wurde neben dem $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ -Verhältnis der Oxygenierungsindex (OI) herangezogen (GRAF 2005). Hier konnte während des gesamten Beobachtungszeitraums eine statistisch signifikant verbesserte Oxygenierung der beatmeten Patienten beschrieben werden.

Die Ergebnisse zeigen deutlich, dass es in dieser Studie bei den Intensivpatienten zu einer statistisch signifikanten Verbesserung der Oxygenierung kam. Auf die Mechanismen, die zu einer verbesserten Oxygenierung des Blutes nach Parazentese führen können, soll im folgenden Abschnitt eingegangen werden.

Zum einen kann eine bessere **Diffusionskapazität** über die alveoläre Membran die Oxygenierung des Blutes verbessern. Berkowitz konnte 1993 mit Messung des Kohlenmonoxid-Transferfaktors der Lunge herausfinden, dass sich die Diffusionskapazität nach Punktion verbessert. Dieses Ergebnis war aber statistisch nicht signifikant (Berkowitz et al., 1993). 1994 zeigte Chao zwar eine signifikant verbesserte Diffusionskapazität, aber keine signifikante Änderung des PaO_2 (Chao et

al., 1994). Er vermutete, dass die Steigerung der Diffusionskapazität zu gering war, um zu einer eindeutig verbesserten Oxygenierung zu führen (Davis et al., 1978, Byrd et al., 1996).

Ein weiterer wichtiger Einfluss für die Oxygenierung stellt die **Ventilation** dar. Patienten mit Leberzirrhose weisen oft Lungengefäß-Abnormalitäten auf. Nach Naeije verlieren manche Patienten die Fähigkeit, auf eine Hypoxie mit einer Vasokonstriktion zu reagieren. Es kommt zu einer Durchblutung nicht belüfteter Lungenareale (Naeije et al., 1981).

Eine weitere Theorie vermutet den Ventilationsverlust basal gelegener Lungensegmente aufgrund des erhöhten IAP, ausgelöst durch den Aszites. Eine Wiedereröffnung der atelektatischen Lungenkompartimenten gewährleistet eine Ventilation der für den Gasaustausch nicht bereitgestellten Alveoli und führt zu einer Reduzierung des Rechts-Links-Shunts in der Lunge und damit wieder zu einer verbesserten Oxygenierung.

Auch die **Perfusion** spielt eine wichtige Rolle bei der Oxygenierung des Blutes. Eine Theorie besagt, dass es aufgrund des erniedrigten IAP und damit verbundenen Zunahme des Lungenvolumens zu einer Reduktion einer pulmonalen Hypertonie kommen kann. Dadurch könnte es zu einem verminderten Blutfluss durch eigentlich kollabierte arteriovenöse Shunts kommen, was wiederum die Oxygenierung verbessern würde (Byrd et al., 1996).

Sehr wahrscheinlich ist ein Zusammenspiel der beschriebenen Mechanismen die Ursache der verbesserten Oxygenierung. So kommt es aufgrund des reduzierten Aszitesvolumens im Abdomen einerseits zur Rekrutierung basaler Lungenareale sowie zu besser perfundierten Lungenabschnitten. Ebenfalls wird die Überperfusion der ventilierten Alveoli vor Punktion reduziert. Hieraus resultiert ein verbessertes **Ventilations-Perfusions-Verhältnis**, welches zu einer verbesserten Oxygenierung des Blutes führen kann (Chao et al., 1994, Levesque et al., 2011).

5.3.3 Lung injury score

Auf Intensivstationen ist die Berechnung des Lung injury scores zur Abschätzung der Lungenfunktion von großer Bedeutung. In der vorliegenden Studie wurde der Lung injury score nach Murray verwendet, um die respiratorische Gesamtsituation zu beurteilen. Aufgrund der eingehenden Parameter (Compliance der Lunge, $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ und PEEP) wurde versucht, ein ganzheitliches Bild der Lungenfunktion zu erheben.

In der vorliegenden Studie verbesserte sich der LIS unmittelbar nach der Punktion statistisch signifikant. Auch zwei Stunden und sechs Stunden nach der Punktion konnte immer noch eine signifikante Verbesserung des LIS gemessen werden. Dies deutet auf eine längerfristige Verbesserung der pulmonalen Situation hin.

In der bivariaten und multivariaten Analyse konnten Faktoren ausfindig gemacht werden, die Einfluss auf eine Veränderung des Lung injury scores nach Punktion haben. Es zeigte sich, dass die abpunktierte Aszitesmenge und der Lung injury score vor Punktion einen unabhängigen prognostischen Wert auf die Veränderung des LIS haben.

Es stellte sich heraus, dass insbesondere Patienten mit einer schlechten respiratorischen Ausgangssituation (hoher LIS und schlechtes $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ Verhältnis) mit einer größeren positiven Änderung des LIS auf die Parazentese reagierten. Gleiches galt auch für die Aszitesmenge. Je mehr Aszitesflüssigkeit abpunktiert wurde, desto stärker war die Veränderung des LIS.

5.4 Klinische Relevanz

5.4.1 Reduktion von punktionsassoziierten Komplikationen

Aszites stellt für den Körper eine große Belastung dar. Der erhöhte IAP führt zu einer Reihe von Komplikationen und einer erheblichen Einschränkung der Lebensqualität der Patienten. Der neueste Konsens des Club of Ascites erklärt die wiederholte LVP als Therapie der Wahl bei refraktärem Aszites (Gerbes et al., 2011). Die Parazentese ist ein einfaches und effektives Verfahren zur Reduzierung des Aszites. Sie bleibt aber ein invasives Verfahren, das Risiken birgt. Zu der häufigsten **Komplikation**, die durch den Vorgang der Punktion ausgelöst wird, zählt mit 1% ein Hämatooperitoneum. Bei 0.01% der Patienten wurde eine iatrogen verursachte bakterielle Peritonitis diagnostiziert (Runyon, 1986, McVay and Toy, 1991).

In der vorliegenden Studie traten bei keinem der Patienten (n=50) diese punktionsassoziierten Komplikationen auf. Doch generell erhöht sich mit jeder Punktion die Wahrscheinlichkeit, eine dieser Komplikationen hervorzurufen. Insbesondere bei Intensivpatienten, bei denen das Auftreten solcher Komplikationen weitreichende Folgen bis hin zum Tod haben kann, ist das Ziel, die Punktionsrate auf ein Minimum zu reduzieren. Mit dieser Studie konnte gezeigt werden, dass auch die totale Parazentese zu keiner hämodynamischen Dysfunktion der Intensivpatienten führt und eine sichere Therapieoption darstellt. Somit können repetitive kleinvolumige Punktionen, die aus Angst vor hämodynamischen Dysfunktionen durchgeführt werden, minimiert werden.

5.4.2 Reduktion der Diuretikatherapie

Ein weiterer Vorteil, den die Parazentese mit sich bringt, ist die **Reduktion von Diuretika**, die vor allem bei Intensivpatienten auf Grund ihres Nebenwirkungsprofils nur bedingt einsetzbar sind.

So zeigten die Studien von Gines und Sherlock, dass es gerade bei Zirrhotikern, die unter einem refraktären Aszites leiden, zu einer hohen Inzidenz von Nebenwirkungen durch die Diuretikatherapie kommt, insbesondere wenn hohe Dosen verabreicht werden (Gines et al., 1987a, Sherlock et al., 1966). Außerdem beschrieben Studien, dass 5-10% der im Krankenhaus behandelten Aszitespatienten nicht auf die Diuretikatherapie ansprechen (Forns et al., 1994). Bei diesen Patienten sollte die Gabe von Diuretika stark reduziert werden und die Option der Parazentese in den

Vordergrund gestellt werden. Die Studie von Sola im Jahr 1994 untersuchte den Therapieerfolg unter Diuretikatherapie und totaler Parazentese. Er konnte in seiner Studie zeigen, dass die Parazentese nebenwirkungsärmer (nicht so häufige Enzephalopathien 2,5% vs. 30%) und effektiver ist als die Diuretikatherapie (Sola et al., 1994). Die vorliegende Studie unterstützt diese Theorie, da die durchgeführten Aszitespunktionen komplikationslos verliefen und somit die totale Parazentese bei Intensivpatienten eine gute Alternative zur Diuretikatherapie darstellt.

5.4.3 Reduktion von beatmungsassoziierten Lungenschäden

Weitere Ergebnisse der Studie zeigen eine verbesserte Lungenfunktion nach der Parazentese. Bei stark eingeschränkter Lungenfunktion sind Maßnahmen, die zu einer besseren respiratorischen Situation führen können, von großer Bedeutung. Es konnte gezeigt werden, dass sich nach der Parazentese die Compliance der Lunge, die Oxygenierung und der LIS über den gemessenen Zeitraum hinweg verbesserten. Eine Hauptursache für diesen Effekt wird in der Dekompression der basalen Lungenareale gesehen, die zu einer Rekrutierung von Lungengewebe führt, welches wiederum aktiv am Gasaustausch teilnehmen kann.

Dieser positive Effekt der Rekrutierung ist schonender als andere Maßnahmen zur Rekrutierung von Lungenarealen wie beispielsweise höhere PEEP-Einstellungen, die zu einer Schädigung funktionstüchtiger Lungenareale führen können.

5.4.4 Nierenfunktion

Die statistisch signifikant höhere mediane Urinausscheidung am Tag nach der Punktion im Vergleich zum Tag vor Punktion zeigt, dass die Aszitespunktion zu einer verbesserten Nierenfunktion führen kann. Diese Ergebnisse sind im Einklang mit früheren Studien (Wang et al., 2010, Umgelter et al., 2012). Mohmand beschreibt in seiner Studie, dass aufgrund eines reduzierten intraabdominellen Drucks sich die Nierenfunktion deutlich verbessern kann (Mohmand and Goldfarb, 2011).

5.5 Limitationen der Studie

Die vorliegende Studie weist einige Limitationen auf. Bei einer Patientenzahl von insgesamt 50 Patienten gehört die Studie mit dieser Thematik zwar zu den größten Studien, dennoch sind die Ergebnisse aufgrund der niedrigen Fallzahl mit Vorbehalt zu interpretieren und bedürfen weiterer Studien zur Überprüfung. Insbesondere die Anzahl der beatmeten Patienten ist mit 28 niedrig.

Bei der vorliegenden Studie wurde keine Dokumentation des intraabdominellen Drucks vor und nach Parazentese durchgeführt und konnte somit nicht in die Datenanalyse mit einbezogen werden. Eine Erweiterung der Studie um die Messung des intraabdominellen Drucks könnte ergänzende und bestätigende Daten hervorbringen.

Darüber hinaus wurde die Albuminsubstitution nach Parazentese nicht in allen Fällen strikt nach den neuesten Leitlinien durchgeführt, da diese von dem behandelnden Intensivmediziner individuell entschieden wurde. Auch der Substitutionszeitpunkt variierte je nach Intensivmediziner.

6. Zusammenfassung

Aszites ist die häufigste Komplikation der Leberzirrhose, was für die Betroffenen eine starke Einschränkung ihrer Lebensqualität sowie eine erhöhte Mortalität bedeuten kann (Gerbes, 2011, Gines et al., 1987b, D'Amico et al., 1986).

Besonders die Auswirkungen der großvolumigen Parazentese auf den Kreislauf wurden in den bisherigen Studien kontrovers diskutiert. So wird das Auftreten eines PPCD oder HRS nach Parazentese in älteren Studien beschrieben, während andere Studien eine großvolumige Parazentese, mit oder ohne Albuminsubstitution, komplikationsärmer als eine Diuretikabehandlung darstellen (Gines et al., 1987a, Quintero et al., 1985, Nasr et al., 2010, Ruiz-del-Arbol et al., 1997). Der Einfluss der Aszitespunktion auf das respiratorische System wurde bisher deutlich weniger untersucht. Eine kleine Anzahl an Studien wies eine verbesserte pulmonale Situation nach Paracentese auf (Angueira and Kadakia, 1994, Duranti et al., 1997, Gupta et al., 2000). Diese Studien schlossen aber keine Intensivpatienten mit ein.

Ziel der vorliegenden Studie war es, bei einem zum Teil kreislaufinstabilen und respiratorisch insuffizienten Patientenklientel auf der Intensivstation die Auswirkungen der Parazentese auf Kreislauf und Atmung zu analysieren. Im Vergleich zu den meisten bisherigen Studien stützen sich die Ergebnisse auf Daten, die mittels invasivem hämodynamischen Monitoring (PiCCO-System) erhoben wurden. Durch die transpulmonale Thermodilution konnten volumetrische Parameter präzise bestimmt werden und gezielte Aussagen über die Veränderung der kardialen Vorlast, HI, SVRI und EVLWI getroffen werden. Es handelt es sich bei dieser Arbeit um die erste Studie, die gleichzeitig respiratorische und hämodynamische Veränderungen vor und nach kompletter Parazentese bei Intensivpatienten analysiert.

Betrachtet man die hämodynamischen Parameter in der vorliegenden Studie, kommt es zu keiner signifikanten Veränderung der Herzfrequenz, des Blutdrucks oder der mit Hilfe der Thermodilution gemessenen Parameter wie HI, GEDVI, EVLWI und SVRI 6 Stunden nach der Parazentese. Insgesamt weisen diese Ergebnisse auf eine stabile Kreislauffunktion nach großvolumiger Parazentese hin.

Bezüglich der Lungenfunktion konnte gezeigt werden, dass sich nach der Parazentese die Compliance der Lunge, die Oxygenierung und der Lung injury score

über den gemessenen Zeitraum hinweg verbesserten und die unterstützenden Beatmungsmaßnahmen reduziert werden konnten. Somit könnten Aszitespunktionen helfen, beatmungsassoziierte Lungeschäden zu verhindern.

Auch die Nierenfunktion verbesserte sich am Tag nach der Punktion. Es traten bei keinem Patienten punktionsassoziierte Komplikationen auf.

Die Daten der vorliegenden Doktorarbeit wurden am 27.01.2014 in der internationalen Fachzeitschrift BMC Gastroenterology unter dem Titel „Effects of paracentesis on hemodynamic parameters and respiratory function in critically ill patients“ veröffentlicht.

7. Literaturverzeichnis

- ABDULLA, W. 2009. *Interdisziplinäre Intensivmedizin*, München [u.a.], Elsevier, Urban & Fischer.
- ABECASIS, R., GUEVARA, M., MIGUEZ, C., COBAS, S. & TERG, R. 2001. Long-term efficacy of torsemide compared with frusemide in cirrhotic patients with ascites. *Scand J Gastroenterol*, 36, 309-13.
- ABELMANN, W. H., FRANK, N. R., GAENSLER, E. A. & CUGELL, D. W. 1954. Effects of abdominal distention by ascites on lung volumes and ventilation. *AMA Arch Intern Med*, 93, 528-40.
- ALJIFFRY, M., WALSH, M., PELTEKIAN, K. & MOLINARI, M. 2008. Type II Gall Bladder Perforation with Abdominal Wall Abscess in a Cirrhotic Patient: Case Report and Review of the Literature. *Journal of Surgical Education*, 65, 367-371.
- ANGELI, P., WONG, F., WATSON, H. & GINES, P. 2006. Hyponatremia in cirrhosis: Results of a patient population survey. *Hepatology*, 44, 1535-42.
- ANGUEIRA, C. E. & KADAKIA, S. C. 1994. Effects of large-volume paracentesis on pulmonary function in patients with tense cirrhotic ascites. *Hepatology*, 20, 825-8.
- APPENRODT, B., WOLF, A., GRUNHAGE, F., TREBICKA, J., SCHEPKE, M., RABE, C., LAMMERT, F., SAUERBRUCH, T. & HELLER, J. 2008. Prevention of paracentesis-induced circulatory dysfunction: midodrine vs albumin. A randomized pilot study. *Liver Int*, 28, 1019-25.
- ARROYO, V., GINES, P., GERBES, A. L., DUDLEY, F. J., GENTILINI, P., LAFFI, G., REYNOLDS, T. B., RING-LARSEN, H. & SCHOLMERICH, J. 1996. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. International Ascites Club. *Hepatology*, 23, 164-76.
- ASCIONE A, B. A. 1990. Paracentesis for ascites in cirrhotic patients. *Gastroenterol Int* 3, 120-123.
- BERKOWITZ, K. A., BUTENSKY, M. S. & SMITH, R. L. 1993. Pulmonary function changes after large volume paracentesis. *Am J Gastroenterol*, 88, 905-7.
- BERNARDI, M., SANTINI, C., TREVISANI, F., BARALDINI, M., LIGABUE, A. & GASBARRINI, G. 1985. Renal function impairment induced by change in posture in patients with cirrhosis and ascites. *Gut*, 26, 629-35.
- BOSCH, J., PIZCUETA, P., FEU, F., FERNANDEZ, M. & GARCIA-PAGAN, J. C. 1992. Pathophysiology of portal hypertension. *Gastroenterol Clin North Am*, 21, 1-14.
- BURCHELL, S. A., YU, M., TAKIGUCHI, S. A., OHTA, R. M. & MYERS, S. A. 1997. Evaluation of a continuous cardiac output and mixed venous oxygen saturation catheter in critically ill surgical patients. *Crit Care Med*, 25, 388-91.

- BUTT, A. K., KHAN, A. A., ALAM, A., SHAH, S. W. H., SHAFQAT, F. & NAQVI, A. B. 1998. Predicting hospital mortality in cirrhotic patients: comparison of child-pugh and acute physiology, age and chronic health evaluation (APACHE III) scoring systems. *Am J Gastroenterol*, 93, 2469-2475.
- BYRD, R. P., JR., ROY, T. M. & SIMONS, M. 1996. Improvement in oxygenation after large volume paracentesis. *South Med J*, 89, 689-92.
- CABRERA, J., FALCON, L., GORRIZ, E., PARDO, M. D., GRANADOS, R., QUINONES, A. & MAYNAR, M. 2001. Abdominal decompression plays a major role in early postparacentesis haemodynamic changes in cirrhotic patients with tense ascites. *Gut*, 48, 384-9.
- CATTAU, E. L., JR., BENJAMIN, S. B., KNUFF, T. E. & CASTELL, D. O. 1982. The accuracy of the physical examination in the diagnosis of suspected ascites. *JAMA*, 247, 1164-6.
- CHANG, S. C., CHANG, H. I., CHEN, F. J., SHIAO, G. M., WANG, S. S. & LEE, S. D. 1997. Therapeutic effects of diuretics and paracentesis on lung function in patients with non-alcoholic cirrhosis and tense ascites. *J Hepatol*, 26, 833-8.
- CHAO, Y., WANG, S. S., LEE, S. D., SHIAO, G. M., CHANG, H. I. & CHANG, S. C. 1994. Effect of large-volume paracentesis on pulmonary function in patients with cirrhosis and tense ascites. *J Hepatol*, 20, 101-5.
- CHEYRON, D. D., BOUCHET, B. & CHARBONNEAU, P. 2007. Insuffisance rénale aiguë chez les patients cirrhotiques en réanimation : incidence et pronostic. *Réanimation*, 16, 595-604.
- CITERIO, G., VASCOTTO, E., VILLA, F., CELOTTI, S. & PESENTI, A. 2001. Induced abdominal compartment syndrome increases intracranial pressure in neurotrauma patients: a prospective study. *Crit Care Med*, 29, 1466-71.
- COLL, S., VILA, M. C., MOLINA, L., GIMENEZ, M. D., GUARNER, C. & SOLA, R. 2004. Mechanisms of early decrease in systemic vascular resistance after total paracentesis: influence of flow rate of ascites extraction. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 16, 347-53.
- CRUZ, D. N., ANTONELLI, M., FUMAGALLI, R., FOLTRAN, F., BRIENZA, N., DONATI, A., MALCANGI, V., PETRINI, F., VOLTA, G., BOBBIO PALLAVICINI, F. M., ROTTOLI, F., GIUNTA, F. & RONCO, C. 2009. Early use of polymyxin B hemoperfusion in abdominal septic shock: the EUPHAS randomized controlled trial. *JAMA*, 301, 2445-52.
- CULLEN, D. J., CIVETTA, J. M., BRIGGS, B. A. & FERRARA, L. C. 1974. Therapeutic intervention scoring system: a method for quantitative comparison of patient care. *Crit Care Med*, 2, 57-60.
- CULLEN, D. J., COYLE, J. P., TEPLICK, R. & LONG, M. C. 1989. Cardiovascular, pulmonary, and renal effects of massively increased intra-abdominal pressure in critically ill patients. *Crit Care Med*, 17, 118-21.
- D'AMICO, G., GARCIA-TSAO, G. & PAGLIARO, L. 2006. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. *J Hepatol*, 44, 217-31.

- D'AMICO, G., MORABITO, A., PAGLIARO, L. & MARUBINI, E. 1986. Survival and prognostic indicators in compensated and decompensated cirrhosis. *Dig Dis Sci*, 31, 468-75.
- DAVIS, H. H., 2ND, SCHWARTZ, D. J., LEFRAK, S. S., SUSMAN, N. & SCHAIKNER, B. A. 1978. Alveolar-capillary oxygen disequilibrium in hepatic cirrhosis. *Chest*, 73, 507-11.
- DE GOTTARDI, A., THEVENOT, T., SPAHR, L., MORARD, I., BRESSON-HADNI, S., TORRES, F., GIOSTRA, E. & HADENGUE, A. 2009. Risk of complications after abdominal paracentesis in cirrhotic patients: a prospective study. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 7, 906-9.
- DELLA ROCCA, G., COSTA, M. G., POMPEI, L., COCCIA, C. & PIETROPAOLI, P. 2002. Continuous and intermittent cardiac output measurement: pulmonary artery catheter versus aortic transpulmonary technique. *Br J Anaesth*, 88, 350-6.
- DURANTI, R., LAFFI, G., MISURI, G., RICCARDI, D., GORINI, M., FOSCHI, M., IANDELLI, I., MAZZANTI, R., MANCINI, M., SCANO, G. & GENTILINI, P. 1997. Respiratory mechanics in patients with tense cirrhotic ascites. *Eur Respir J*, 10, 1622-30.
- FADDIS, M. N., BLUME, W., FINNEY, J., HALL, A., RAUCH, J., SELL, J., BAE, K. T., TALCOTT, M. & LINDSAY, B. 2002. Novel, magnetically guided catheter for endocardial mapping and radiofrequency catheter ablation. *Circulation*, 106, 2980-5.
- FELBINGER, T. W., REUTER, D. A., ELTZSCHIG, H. K., MOERSTEDT, K., GOEDJE, O. & GOETZ, A. E. 2002. Comparison of pulmonary arterial thermodilution and arterial pulse contour analysis: evaluation of a new algorithm. *J Clin Anesth*, 14, 296-301.
- FORNS, X., GINES, A., GINES, P. & ARROYO, V. 1994. Management of ascites and renal failure in cirrhosis. *Semin Liver Dis*, 14, 82-96.
- GALBOIS, A., RUDLER, M., MASSARD, J., FULLA, Y., BENNANI, A., BONNEFONT-ROUSSELOT, D., THIBAUT, V., REIGNIER, S., BOURRIER, A., POYNARD, T. & THABUT, D. 2010. Assessment of adrenal function in cirrhotic patients: Salivary cortisol should be preferred. *J Hepatol*, 52, 839-845.
- GANZ, W. & SWAN, H. J. 1972. Measurement of blood flow by thermodilution. *Am J Cardiol*, 29, 241-6.
- GARCIA-PAGAN, J. C., SALMERON, J. M., FEU, F., LUCA, A., GINES, P., PIZCUETA, P., CLARIA, J., PIERA, C., ARROYO, V., BOSCH, J. & ET AL. 1994. Effects of low-sodium diet and spironolactone on portal pressure in patients with compensated cirrhosis. *Hepatology*, 19, 1095-9.
- GERBES, A. L. 2011. *Ascites, hyponatremia and hepatorenal syndrome: progress in treatment : 31 tables*, Basel [u.a.], Karger.

- GERBES, A. L., GULBERG, V., SAUERBRUCH, T., WIEST, R., APPENRODT, B., BAHR, M. J., DOLLINGER, M. M., ROSSLE, M. & SCHEPKE, M. 2011. [German S 3-guideline "ascites, spontaneous bacterial peritonitis, hepatorenal syndrome"]. *Z Gastroenterol*, 49, 749-79.
- GINES, P., ANGELI, P., LENZ, K., MØLLER, S., MOORE, K. & MOREAU, R. 2010. Clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *J Hepatol*, 53, 397-417.
- GINES, P. & ARROYO, V. 1993. Paracentesis in the management of cirrhotic ascites. *J Hepatol*, 17 Suppl 2, S14-8.
- GINES, P. & ARROYO, V. 2000. Is there still a need for albumin infusions to treat patients with liver disease? *Gut*, 46, 588-90.
- GINES, P., ARROYO, V., QUINTERO, E., PLANAS, R., BORY, F., CABRERA, J., RIMOLA, A., VIVER, J., CAMPS, J., JIMENEZ, W. & ET AL. 1987a. Comparison of paracentesis and diuretics in the treatment of cirrhotics with tense ascites. Results of a randomized study. *Gastroenterology*, 93, 234-41.
- GINES, P., QUINTERO, E., ARROYO, V., TERES, J., BRUGUERA, M., RIMOLA, A., CABALLERIA, J., RODES, J. & ROZMAN, C. 1987b. Compensated cirrhosis: natural history and prognostic factors. *Hepatology*, 7, 122-8.
- GINES, P., TITO, L., ARROYO, V., PLANAS, R., PANES, J., VIVER, J., TORRES, M., HUMBERT, P., RIMOLA, A., LLACH, J. & ET AL. 1988. Randomized comparative study of therapeutic paracentesis with and without intravenous albumin in cirrhosis. *Gastroenterology*, 94, 1493-502.
- GINES, P., URIZ, J., CALAHORRA, B., GARCIA-TSAO, G., KAMATH, P. S., DEL ARBOL, L. R., PLANAS, R., BOSCH, J., ARROYO, V. & RODES, J. 2002. Transjugular intrahepatic portosystemic shunting versus paracentesis plus albumin for refractory ascites in cirrhosis. *Gastroenterology*, 123, 1839-47.
- GUARDIOLA, J., BALIELLAS, C., XIOL, X., FERNANDEZ ESPARRACH, G., GINES, P., VENTURA, P. & VAZQUEZ, S. 2002. External validation of a prognostic model for predicting survival of cirrhotic patients with refractory ascites. *Am J Gastroenterol*, 97, 2374-8.
- GUAZZI, M., POLESE, A., MAGRINI, F., FIORENTINI, C. & OLIVARI, M. T. 1975. Negative influences of ascites on the cardiac function of cirrhotic patients. *Am J Med*, 59, 165-70.
- GUPTA, D., LALROTHUAMA, AGRAWAL, P. N., AGGARWAL, A. N., DHIMAN, R. K., BEHERA, D. & CHAWLA, Y. 2000. Pulmonary function changes after large volume paracentesis. *Trop Gastroenterol*, 21, 68-70.
- HARMAN, P. K., KRON, I. L., MCLACHLAN, H. D., FREEDLENDER, A. E. & NOLAN, S. P. 1982. Elevated intra-abdominal pressure and renal function. *Ann Surg*, 196, 594-7.
- HOEFS, J. C. 1983. Serum protein concentration and portal pressure determine the ascitic fluid protein concentration in patients with chronic liver disease. *J Lab Clin Med*, 102, 260-73.

- HUANG, P.-M., CHANG, Y.-L., YANG, C.-Y. & LEE, Y.-C. 2005. The morphology of diaphragmatic defects in hepatic hydrothorax: Thoracoscopic finding. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*, 130, 141-145.
- HUBER, W., FUCHS, S., MINNING, A., KUCHLE, C., BRAUN, M., BEITZ, A., SCHULTHEISS, C., MAIR, S., PHILLIP, V., SCHMID, S., SCHMID, R. M. & LAHMER, T. 2016. Transpulmonary thermodilution (TPTD) before, during and after Sustained Low Efficiency Dialysis (SLED). A Prospective Study on Feasibility of TPTD and Prediction of Successful Fluid Removal. *PLoS One*, 11, e0153430.
- HUBER, W., UMGELTER, A., REINDL, W., FRANZEN, M., SCHMIDT, C., VON DELIUS, S., GEISLER, F., ECKEL, F., FRITSCH, R., SIVEKE, J., HENSCHEL, B. & SCHMID, R. M. 2008. Volume assessment in patients with necrotizing pancreatitis: a comparison of intrathoracic blood volume index, central venous pressure, and hematocrit, and their correlation to cardiac index and extravascular lung water index. *Crit Care Med*, 36, 2348-54.
- INADOMI, J., CELLO, J. P. & KOCH, J. 1996. Ultrasonographic determination of ascitic volume. *Hepatology*, 24, 549-51.
- IWAKIRI, Y. 2011. Endothelial dysfunction in the regulation of cirrhosis and portal hypertension. *Liver Int* 32, 199-213.
- KAMATH, P. S., WIESNER, R. H., MALINCHOC, M., KREMERS, W., THERNEAU, T. M., KOSBERG, C. L., D'AMICO, G., DICKSON, E. R. & KIM, W. R. 2001. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology*, 33, 464-70.
- KEARNS, P. J., YOUNG, H., GARCIA, G., BLASCHKE, T., O'HANLON, G., RINKI, M., SUCHER, K. & GREGORY, P. 1992. Accelerated improvement of alcoholic liver disease with enteral nutrition. *Gastroenterology*, 102, 200-5.
- KEENE, A. R. & CULLEN, D. J. 1983. Therapeutic Intervention Scoring System: update 1983. *Crit Care Med*, 11, 1-3.
- KINASEWITZ, G. T. & KEDDISSI, J. I. 2003. Hepatic hydrothorax. *Curr Opin Pulm Med*, 9, 261-5.
- KNAUER, C. M. & LOWE, H. M. 1967. Hemodynamics in the cirrhotic patient during paracentesis. *N Engl J Med*, 276, 491-6.
- KNAUS, W. A., DRAPER, E. A., WAGNER, D. P. & ZIMMERMAN, J. E. 1985. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med*, 13, 818-29.
- KNICHWITZ, G., KRUSE, C. & VAN AKEN, H. 2005. Intestinal malperfusion in critical care patients. *Anaesthetist*, 54, 41-8.
- LAHOTI, A., NATES, J. L., WAKEFIELD, C. D., PRICE, K. J. & SALAHUDEEN, A. K. 2011. Costs and Outcomes of Acute Kidney Injury in Critically Ill Patients with Cancer. *The Journal of Supportive Oncology*, 9, 149-155.

- LE GALL, J. R., LEMESHOW, S. & SAULNIER, F. 1993. A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA*, 270, 2957-63.
- LE ROITH, D., BARK, H., NYSKA, M. & GLICK, S. M. 1982. The effect of abdominal pressure on plasma antidiuretic hormone levels in the dog. *J Surg Res*, 32, 65-9.
- LEVESQUE, E., HOTI, E., JIABIN, J., DELLAMONICA, J., ICHAI, P., SALIBA, F., AZOULAY, D. & SAMUEL, D. 2011. Respiratory impact of paracentesis in cirrhotic patients with acute lung injury. *J Crit Care*, 26, 257-61.
- LEVETT, J. M. & REPLOGLE, R. L. 1979. Thermodilution cardiac output: a critical analysis and review of the literature. *J Surg Res*, 27, 392-404.
- LUCA, A., CIRERA, I., GARCIA-PAGAN, J. C., FEU, F., PIZCUETA, P., BOSCH, J. & RODES, J. 1993. Hemodynamic effects of acute changes in intra-abdominal pressure in patients with cirrhosis. *Gastroenterology*, 104, 222-7.
- LUCA, A., FEU, F., GARCIA-PAGAN, J. C., JIMENEZ, W., ARROYO, V., BOSCH, J. & RODES, J. 1994. Favorable effects of total paracentesis on splanchnic hemodynamics in cirrhotic patients with tense ascites. *Hepatology*, 20, 30-3.
- LUCENA, M. I., ANDRADE, R. J., TOGNONI, G., HIDALGO, R. & DE LA CUESTA, F. S. 2002. Multicenter hospital study on prescribing patterns for prophylaxis and treatment of complications of cirrhosis. *Eur J Clin Pharmacol*, 58, 435-40.
- MALBRAIN, M. L. & WILMER, A. 2007. The polycompartment syndrome: towards an understanding of the interactions between different compartments! *Intensive Care Med*, 33, 1869-72.
- MARBURY, T. C., BLUM, R. A., RAUCH, C. & PINQUIER, J. L. 2002. Pharmacokinetics and safety of a single oral dose of once-daily alfuzosin, 10 mg, in male subjects with mild to severe renal impairment. *J Clin Pharmacol*, 42, 1311-7.
- MCVAY, P. A. & TOY, P. T. 1991. Lack of increased bleeding after paracentesis and thoracentesis in patients with mild coagulation abnormalities. *Transfusion*, 31, 164-71.
- MIRANDA, D. R., DE RIJK, A. & SCHAUFELI, W. 1996. Simplified Therapeutic Intervention Scoring System: the TISS-28 items--results from a multicenter study. *Crit Care Med*, 24, 64-73.
- MOHMAND, H. & GOLDFARB, S. 2011. Renal dysfunction associated with intra-abdominal hypertension and the abdominal compartment syndrome. *J Am Soc Nephrol*, 22, 615-21.
- MOORE, K. P. & AITHAL, G. P. 2006. Guidelines on the management of ascites in cirrhosis. *Gut*, 55 Suppl 6, vi1-12.
- MOORE, K. P., 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, 258-66.

- MURRAY, J. F., MATTHAY, M. A., LUCE, J. M. & FLICK, M. R. 1988. An expanded definition of the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis*, 138, 720-3.
- MUTOH, T., LAMM, W. J., EMBREE, L. J., HILDEBRANDT, J. & ALBERT, R. K. 1992. Volume infusion produces abdominal distension, lung compression, and chest wall stiffening in pigs. *J Appl Physiol*, 72, 575-82.
- NAEIJE, R., HALLEMANS, R., MOLS, P. & MELOT, C. 1981. Hypoxic pulmonary vasoconstriction in liver cirrhosis. *Chest*, 80, 570-4.
- NASR, G., HASSAN, A., AHMED, S. & SERWAH, A. 2010. Predictors of large volume paracentesis induced circulatory dysfunction in patients with massive hepatic ascites. *J Cardiovasc Dis Res*, 1, 136-44.
- NAZEER, S. R., DEWBRE, H. & MILLER, A. H. 2005. Ultrasound-assisted paracentesis performed by emergency physicians vs the traditional technique: a prospective, randomized study. *Am J Emerg Med*, 23, 363-7.
- NOBRE, S. R., CABRAL, J. E., GOMES, J. J. & LEITAO, M. C. 2008. In-hospital mortality in spontaneous bacterial peritonitis: a new predictive model. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 20, 1176-81.
- PANOS, M. Z., MOORE, K., VLAVIANOS, P., CHAMBERS, J. B., ANDERSON, J. V., GIMSON, A. E., SLATER, J. D., REES, L. H., WESTABY, D. & WILLIAMS, R. 1990. Single, total paracentesis for tense ascites: sequential hemodynamic changes and right atrial size. *Hepatology*, 11, 662-7.
- PARSI, M. A., SAADEH, S. N., ZEIN, N. N., DAVIS, G. L., LOPEZ, R., BOONE, J., LEPE, M. R., GUO, L., ASHFAQ, M., KLINTMALM, G. & MCCULLOUGH, A. J. 2008. Ascitic fluid lactoferrin for diagnosis of spontaneous bacterial peritonitis. *Gastroenterology*, 135, 803-7.
- PELTEKIAN, K. M., WONG, F., LIU, P. P., LOGAN, A. G., SHERMAN, M. & BLENDIS, L. M. 1997. Cardiovascular, renal, and neurohumoral responses to single large-volume paracentesis in patients with cirrhosis and diuretic-resistant ascites. *Am J Gastroenterol*, 92, 394-9.
- PEREZ-AYUSO, R. M., ARROYO, V., PLANAS, R., GAYA, J., BORY, F., RIMOLA, A., RIVERA, F. & RODES, 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, 961-8.
- PINTO, P. C., AMERIAN, J. & REYNOLDS, T. B. 1988. Large-volume paracentesis in nonedematous patients with tense ascites: its effect on intravascular volume. *Hepatology*, 8, 207-10.
- PLANAS, R., MONTOLIU, S., BALLESTE, B., RIVERA, M., MIQUEL, M., MASNOU, H., GALERAS, J. A., GIMENEZ, M. D., SANTOS, J., CIRERA, I., MORILLAS, R. M., COLL, S. & SOLA, R. 2006. Natural history of patients hospitalized for management of cirrhotic ascites. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 4, 1385-94.
- POWELL, W. J., JR. & KLATSKIN, G. 1968. Duration of survival in patients with Laennec's cirrhosis. Influence of alcohol withdrawal, and possible effects of

- recent changes in general management of the disease. *Am J Med*, 44, 406-20.
- POZZI, M., GRASSI, G., PECCI, V., TURRI, C., BOARI, G., BOLLA, G. B., DELL'ORO, R., MASSIRONI, S., ROFFI, L. & MANCIA, G. 1999. Early effects of total paracentesis and albumin infusion on muscle sympathetic nerve activity in cirrhotic patients with tense ascites. *J Hepatol*, 30, 95-100.
- POZZI, M., OSCULATI, G., BOARI, G., SERBOLI, P., COLOMBO, P., LAMBRUGHII, C., DE CEGLIA, S., ROFFI, L., PIPERNO, A. & CUSA, E. N. 1994. Time course of circulatory and humoral effects of rapid total paracentesis in cirrhotic patients with tense, refractory ascites. *Gastroenterology*, 106, 709-19.
- PULSION MEDICAL SYSTEM SE. 2012a. *Aufbau & Anwendung* [Online]. Available: http://www3.pulsion.de/fileadmin/pulsion_share/Products_Flyer/PiCCOplus_ShortSetup_D_MPI812900_R02_270208.pdf [Accessed 16.05. 2012].
- PULSION MEDICAL SYSTEM SE. 2012b. *Hämodynamische Normalwerte* [Online]. Available: http://www.pulsion.com/fileadmin/redaktion/Sales_Login/SalesUpdate_Newsletter/2012/March2012/PiCCO_decisiontree_PC816DE_R12_280112_low.pdf [Accessed 10. 08. 2012].
- PULSION MEDICAL SYSTEM SE. 2013. *PiCCO-Technology* [Online]. Available: http://www.pulsion.com/fileadmin/pulsion_share/Education/Workshop_Presentation/PULSIONWorkshop_E_PiCCO-Technology.ppt. [Accessed 15.07. 2013].
- QUINTERO, E., GINES, P., ARROYO, V., RIMOLA, A., BORY, F., PLANAS, R., VIVER, J., CABRERA, J. & RODES, J. 1985. Paracentesis versus diuretics in the treatment of cirrhotics with tense ascites. *Lancet*, 1, 611-2.
- RAMADORI, G. 1991. The stellate cell (Ito-cell, fat-storing cell, lipocyte, perisinusoidal cell) of the liver. New insights into pathophysiology of an intriguing cell. *Virchows Arch B Cell Pathol Incl Mol Pathol*, 61, 147-58.
- RAUCH, P. K., MURIEL, A. C. & CASSEM, N. H. 2002. Parents with cancer: who's looking after the children? *J Clin Oncol*, 20, 4399-402.
- RESKE, A. P., SCHREITER, D. & HOHNE, C. 2009. Intra-abdominal hypertension and abdominal compartment syndrome--basic knowledge and anesthesiological aspects. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*, 44, 336-42.
- REYNOLDS, T. B. 2000. Ascites. *Clin Liver Dis*, 4, 151-68.
- RICHARDSON, J. D. & TRINKLE, J. K. 1976. Hemodynamic and respiratory alterations with increased intra-abdominal pressure. *J Surg Res*, 20, 401-4.
- RIMOLA, A., GARCIA-TSAO, G., NAVASA, M., PIDDOCK, L. J., PLANAS, R., BERNARD, B. & INADOMI, J. M. 2000. Diagnosis, treatment and prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis: a consensus document. International Ascites Club. *J Hepatol*, 32, 142-53.
- ROBERT-KOCH-INSTITUT 2000. Anforderungen der Hygiene bei Operationen und anderen invasiven Eingriffen Mitteilung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention am Robert-Koch-Institut.

- Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz*, 43, 644-648.
- RODRIGUEZ-PEREZ, F., ISALES, C. M. & GROSZMANN, R. J. 1993. Platelet cytosolic calcium, peripheral hemodynamics, and vasodilatory peptides in liver cirrhosis. *Gastroenterology*, 105, 863-7.
- RUIZ-DEL-ARBOL, L., MONESCILLO, A., JIMENEZ, W., GARCIA-PLAZA, A., ARROYO, V. & RODES, J. 1997. Paracentesis-induced circulatory dysfunction: mechanism and effect on hepatic hemodynamics in cirrhosis. *Gastroenterology*, 113, 579-86.
- RUNYON, B. A. 1986. Paracentesis of ascitic fluid. A safe procedure. *Arch Intern Med*, 146, 2259-61.
- RUNYON, B. A. 2004. Management of adult patients with ascites due to cirrhosis. *Hepatology*, 39, 841-56.
- RUNYON, B. A. 2009. Management of adult patients with ascites due to cirrhosis: An update. *Hepatology*, 49, 2087-2107.
- RUNYON, B. A., MONTANO, A. A., AKRIVIADIS, E. A., ANTILLON, M. R., IRVING, M. A. & MCHUTCHISON, J. G. 1992. The serum-ascites albumin gradient is superior to the exudate-transudate concept in the differential diagnosis of ascites. *Ann Intern Med*, 117, 215-20.
- RUNYON, B. A., MORRISSEY, R. L., HOEFS, J. C. & WYLE, F. A. 1985. Opsonic activity of human ascitic fluid: a potentially important protective mechanism against spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology*, 5, 634-7.
- RUNYON, B. A., SQUIER, S. & BORZIO, M. 1994. Translocation of gut bacteria in rats with cirrhosis to mesenteric lymph nodes partially explains the pathogenesis of spontaneous bacterial peritonitis. *J Hepatol*, 21, 792-6.
- SAKAI, H., SHEER, T. A., MENDLER, M. H. & RUNYON, B. A. 2005. Choosing the location for non-image guided abdominal paracentesis. *Liver Int*, 25, 984-6.
- SAKKA, S. G., REINHART, K. & MEIER-HELLMANN, A. 1999. Comparison of pulmonary artery and arterial thermodilution cardiac output in critically ill patients. *Intensive Care Med*, 25, 843-6.
- SALERNO, F., BORRONI, G., MOSER, P., BADALAMENTI, S., CASSARA, 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, 514-9.
- SALERNO, F., MERLI, M., RIGGIO, O., CAZZANIGA, M., VALERIANO, V., POZZI, M., NICOLINI, A. & SALVATORI, F. 2004. Randomized controlled study of TIPS versus paracentesis plus albumin in cirrhosis with severe ascites. *Hepatology*, 40, 629-635.
- SALO, J., GINES, A., GINES, P., PIERA, C., JIMENEZ, W., GUEVARA, M., FERNANDEZ-ESPARRACH, G., SORT, P., BATALLER, R., ARROYO, V. & RODES, J. 1997. Effect of therapeutic paracentesis on plasma volume and transvascular escape rate of albumin in patients with cirrhosis. *J Hepatol*, 27, 645-53.

- SANTOS, J., PLANAS, R., PARDO, A., DURANDEZ, R., CABRE, E., MORILLAS, R. M., GRANADA, M. L., JIMENEZ, J. A., QUINTERO, E. & GASSULL, M. A. 2003. Spironolactone alone or in combination with furosemide in the treatment of moderate ascites in nonazotemic cirrhosis. A randomized comparative study of efficacy and safety. *J Hepatol*, 39, 187-92.
- SANYAL, A. J., BOSCH, J., BLEI, A. & ARROYO, V. 2008. Portal Hypertension and Its Complications. *Gastroenterology*, 134, 1715-1728.
- SANYAL, A. J., GENNING, C., REDDY, K. R., WONG, F., KOWDLEY, K. V., BENNER, K. & MCCASHLAND, T. 2003. The North American Study for the Treatment of Refractory Ascites. *Gastroenterology*, 124, 634-41.
- SAUGEL, B., PHILLIP, V., ERNESTI, C., MESSER, M., MEIDERT, A. S., SCHMID, R. M. & HUBER, W. 2012. Impact of large-volume thoracentesis on transpulmonary thermodilution-derived extravascular lung water in medical intensive care unit patients. *J Crit Care*.
- SCHACHTRUPP, A., TOENS, C., HOER, J., KLOSTERHALFEN, B., LAWONG, A. G. & SCHUMPELICK, V. 2002. A 24-h pneumoperitoneum leads to multiple organ impairment in a porcine model. *J Surg Res*, 106, 37-45.
- SCHREITER, D., BOLD, F., METZE, M. & RESKE, A.P. 2009. Erhöhter intraabdomineller Druck. *DAAF Refresher Course 2009*, 199-208.
- SCHRIER, R. W., ARROYO, V., BERNARDI, M., EPSTEIN, M., HENRIKSEN, J. H. & RODES, J. 1988. Peripheral arterial vasodilation hypothesis: a proposal for the initiation of renal sodium and water retention in cirrhosis. *Hepatology*, 8, 1151-7.
- SHERLOCK, S., SENEWIRATNE, B., SCOTT, A. & WALKER, J. G. 1966. Complications of diuretic therapy in hepatic cirrhosis. *Lancet*, 1, 1049-52.
- SOLA, R., VILA, M. C., ANDREU, M., OLIVER, M. I., COLL, S., GANA, J., LEDESMA, S., GINES, P., JIMENEZ, W. & ARROYO, V. 1994. Total paracentesis with dextran 40 vs diuretics in the treatment of ascites in cirrhosis: a randomized controlled study. *J Hepatol*, 20, 282-8.
- STEWART, G. N. 1897. Researches on the Circulation Time and on the Influences which affect it. *J Physiol*, 22, 159-83.
- SUCH, J., FRANCES, R., MUNOZ, C., ZAPATER, P., CASELLAS, J. A., CIFUENTES, A., RODRIGUEZ-VALERA, F., PASCUAL, S., SOLA-VERA, J., CARNICER, F., UCEDA, F., PALAZON, J. M. & PEREZ-MATEO, M. 2002. Detection and identification of bacterial DNA in patients with cirrhosis and culture-negative, nonneutrocytic ascites. *Hepatology*, 36, 135-41.
- SUSSMAN, A. M., BOYD, C. R., WILLIAMS, J. S. & DIBENEDETTO, R. J. 1991. Effect of positive end-expiratory pressure on intra-abdominal pressure. *South Med J*, 84, 697-700.
- SUTER, P., ARMAGANIDIS, A., BEAUFILS, F., BONFILL, X., BURCHARDI, H., COOK, D., FAGOT-LARGEAULT, A., THIJS, L., VESCONI, S., WILLIAMS, A., LE GALL, J. R. & CHANG, R. 1994. Predicting outcome in ICU patients. 2nd

- European Consensus Conference in Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med*, 20, 390-7.
- SWAN, H. J., GANZ, W., FORRESTER, J., MARCUS, H., DIAMOND, G. & CHONETTE, D. 1970. Catheterization of the heart in man with use of a flow-directed balloon-tipped catheter. *N Engl J Med*, 283, 447-51.
- THEVENOT, T., BOROT, S., REMY-MARTIN, A., SAPIN, R., PENFORNIS, A., DI MARTINO, V. & MONNET, E. 2009. Assessing adrenal function in cirrhotic patients: Is there a reliable test? *Gastroentérologie Clinique et Biologique*, 33, 584-588.
- TITO, L., GINES, P., ARROYO, V., PLANAS, R., PANES, J., RIMOLA, A., LLACH, J., HUMBERT, P., BADALAMENTI, S. & JIMENEZ, W. 1990. Total paracentesis associated with intravenous albumin management of patients with cirrhosis and ascites. *Gastroenterology*, 98, 146-51.
- TOLEDO, C., SALMERON, J. M., RIMOLA, A., NAVASA, M., ARROYO, V., LLACH, J., GINES, A., GINES, P. & RODES, J. 1993. Spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: predictive factors of infection resolution and survival in patients treated with cefotaxime. *Hepatology*, 17, 251-7.
- UMGELTER, A., REINDL, W., WAGNER, K. S., FRANZEN, M., STOCK, K., SCHMID, R. M. & HUBER, W. 2008. Effects of plasma expansion with albumin and paracentesis on haemodynamics and kidney function in critically ill cirrhotic patients with tense ascites and hepatorenal syndrome: a prospective uncontrolled trial. *Crit Care*, 12, R4.
- UMGELTER, A., WAGNER, K. S., REINDL, W., LUPPA, P. B., GEISLER, F., HUBER, W. & SCHMID, R. M. 2012. Renal and circulatory effects of large volume plasma expansion in patients with hepatorenal syndrome type 1. *Ann Hepatol*, 11, 232-9.
- VON DELIUS, S., HUBER, W., FEUSSNER, H., WILHELM, D., KARAGIANNI, A., HENKE, J., PREISSEL, A., SCHNEIDER, A., SCHMID, R. M. & MEINING, A. 2007a. Effect of pneumoperitoneum on hemodynamics and inspiratory pressures during natural orifice transluminal endoscopic surgery (NOTES): an experimental, controlled study in an acute porcine model. *Endoscopy*, 39, 854-61.
- VON DELIUS, S., KARAGIANNI, A., HENKE, J., PREISSEL, A., MEINING, A., FRIMBERGER, E., SCHMID, R. M. & HUBER, W. 2007b. Changes in intra-abdominal pressure, hemodynamics, and peak inspiratory pressure during gastroscopy in a porcine model. *Endoscopy*, 39, 962-8.
- WANG, H. Y., AN, F., YANG, X. Y., YANG, X. F. & RAN, X. G. 2010. Clinical outcome after pressure reduction by peritoneal catheterization in 29 patients with malignant ascites-induced abdominal compartment syndrome. *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi*, 13, 273-5.
- WEBSTER, S. T., BROWN, K. L., LUCEY, M. R. & NOSTRANT, T. T. 1996. Hemorrhagic complications of large volume abdominal paracentesis. *Am J Gastroenterol*, 91, 366-8.

WIESNER, R., EDWARDS, E., FREEMAN, R., HARPER, A., KIM, R., KAMATH, P., KREMERS, W., LAKE, J., HOWARD, T., MERION, R. M., WOLFE, R. A., KROM, R. & UNITED NETWORK FOR ORGAN SHARING LIVER DISEASE SEVERITY SCORE, C. 2003. Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. *Gastroenterology*, 124, 91-6.

WIEST, R. S., JÜRGEN 2006. Diagnosis and therapy of ascites. *Dtsch Arztebl* 103, 28-29.

8. Danksagung

Ich möchte mich ganz herzlich bei meinem Doktorvater Prof. Dr. med. W. Huber für die Ermöglichung dieser Dissertation bedanken und dass er mir jederzeit mit seinem großen Engagement und Fachwissen zur Seite stand.

Mein besonderer Dank gilt meinen beiden Betreuern Dr. med. Veit Phillip und PD. Dr. med. Bernd Saugel für ihre ausgezeichnete, engagierte Betreuung, konstruktive Kritik, Geduld und fachliche Kompetenz.

Für die Unterstützung, insbesondere bei der Datenerhebung, möchte ich mich bei allen Mitarbeiter/innen der Station 2/11 der II. Medizinischen Klinik des Klinikums rechts der Isar unter Prof. Schmid bedanken.

Danken möchte ich insbesondere meinen Eltern, meiner Schwester und meinem Mann für ihre unermüdliche Unterstützung während der gesamten Zeit.

9. Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Christina Elsenbruch
Geb. Ernesti
Geburtsdatum: 16.07.1986
E-Mail: christina.ernesti@gmail.com
Telefon: +49 178 2130221
Staatsangehörigkeit: deutsch

Schulbildung

09/1997 – 06/2006 **Heinrich-Heine-Gymnasium, München**
Allgemeine Hochschulreife

Hochschulausbildung

10/2008 – 06/2013 **Technische Universität München (TUM)**
Studiengang: Humanmedizin, Klinischer Abschnitt
Ärztliche Prüfung

10/2006 – 10/2008 **Ludwig-Maximilians-Universität (LMU), München**
Studiengang: Humanmedizin, Vorklinischer Abschnitt

Aktuelle Position

08/2013 - bis heute **Assistenzärztin Städtisches Klinikum München**
Innere Medizin

Publikationen

04/2013 Saugel, B., V. Phillip, **C. Ernesti**, M. Messer, A. S. Meidert, R. M. Schmid and W. Huber (2013). "Impact of large-volume thoracentesis on transpulmonary thermodilution-derived extravascular lung water in medical intensive care unit patients." *J Crit Care* 28(2): 196-201.

01/2014 Phillip, V., B. Saugel, **C. Ernesti**, A. Hapfelmeier, C. Schultheiss, P. Thies, U. Mayr, R. M. Schmid and W. Huber (2014). "Effects of paracentesis on hemodynamic parameters and respiratory function in critically ill patients." *BMC Gastroenterol* **14**: 18.

München, den 20.07.2016



Christina Elsenbruch