

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Innere Abteilung
Krankenhaus der Barmherzigen Brüder
(Chefarzt: apl. Prof. Dr. J. G. Wechsler)

**Vergleich unterschiedlicher Nadelkaliber bei der
perkutanen Grobnadelpunktion der Leber**

Meike Matis

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

Vorsitzender: Univ.- Prof. Dr. D. Neumeier
Prüfer der Dissertation: 1. apl. Prof. Dr. J. G. Wechsler
2. Univ.-Prof. Dr. H. Bartels

Die Dissertation wurde am 09.08.2010 bei der technischen Universität
München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 20.10.2010
angenommen.

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung.....	5
1.1	Geschichte.....	5
1.2	Techniken der perkutanen Leberpunktion.....	6
1.3	Indikationen.....	7
1.3.1	Virushepatitis.....	7
1.3.2	Alkoholtoxische Leberschäden.....	8
1.3.3	Medikamentöse und toxische Leberschäden.....	8
1.3.4	Hereditäre Stoffwechselstörungen.....	9
1.3.5	Autoimmunerkrankungen.....	10
1.3.6	Systemische Erkrankungen mit Mitbeteiligung der Leber.....	11
1.3.7	Andere Indikationen.....	12
1.4	Kontraindikationen.....	12
1.5	Komplikationen.....	13
1.6	Histologische Diagnose.....	14
1.7	Andere Methoden.....	17
2.	Fragestellung.....	19
3.	Patienten und Methodik.....	20
3.1.	Patienten.....	20
3.1.1	Gruppeneinteilung.....	20
3.1.2	Altersverteilung.....	21
3.1.3	Geschlechtsverteilung.....	22
3.2.	Methodik.....	22

3.2.1	Verwendete Schneidbiopsiesysteme.....	22
3.2.2	Durchführung der Punktion.....	24
3.2.3	Erfassung der Qualität.....	29
3.2.4	Erfassung der Komplikationen.....	30
3.2.5	Histologische Untersuchung.....	30
3.2.6	Statistische Auswertung.....	31
4.	Ergebnisse.....	33
4.1	Die histologischen Diagnosen der untersuchten Patienten.....	33
4.2	Änderung der Qualität des Zylinders.....	34
4.2.1	Länge des bei der Biopsie gewonnenen Zylinders.....	34
4.2.2	Anzahl der Portalfelder im histologischen Schnittpräparat.....	36
4.2.3	Fragmentationshäufigkeit des Zylinders.....	39
4.3	Auftreten von Schmerzen und Komplikationen.....	40
4.3.1	Schmerzen nach der Untersuchung.....	40
4.3.2	Komplikationen nach der Untersuchung.....	41
4.3.3	Kasuistik der zwei schweren Komplikationen.....	43
4.3.3.1	Blutung ohne Interventionsbedarf.....	43
4.3.3.2	Hämobilie.....	45
5.	Diskussion.....	47
5.1	Fragestellung.....	47
5.2	Diagnosen.....	47
5.3	Der Einfluss des Nadeldurchmessers auf die Zylinderqualität.....	48
5.4	Der Einfluss des Nadeldurchmessers auf die Komplikationsrate.....	52

6.	Zusammenfassung.....	57
7.	Literaturverzeichnis.....	59
8.	Abbildungsverzeichnis.....	67
9.	Tabellenverzeichnis.....	70
	Anhang I.....	71
	Anhang II.....	72
	Danksagung.....	73

1. Einleitung

Die Untersuchung der Leber ist auf vielfältige Weise möglich. Die Errungenschaften der modernen Technik ermöglichten die Entwicklung vieler nicht invasiver bildgebender Verfahren. Dennoch bleibt die Leberblindpunktion als invasive Methode die diagnostische Ultima Ratio bei vielen Lebererkrankungen. Sie gilt daher als Goldstandard.

1.1 Geschichte

Über die erste Nadelpunktion der Leber, durchgeführt von Paul Ehrlicher, wurde bereits 1884 durch von Frerichs berichtet [20]. Etwas später im Jahr 1895 nutzte in Italien Lucatello [40] diese Untersuchungsmethode für die Diagnose des tropischen Leberabszesses. Daraus entwickelten sich Anfang des 20. Jahrhunderts die ersten seriellen Leberpunktionen (siehe Liste 1). Die anfängliche Zurückhaltung gegenüber dieser Methode, resultierend aus der relativ hohen Mortalität von etwa zwei Prozent [55], wich erst, nachdem in einer Studie von Iversen und Roholm [31] bei 160 Punktionen kein Todesfall auftrat und Menghini [44] die schnellere und einfachere Technik der sogenannten „Sekundenbiopsie“ einführte. Infolge der Hepatitis-Epidemie im zweiten Weltkrieg gewann diese Art der Untersuchung weiter an Bedeutung, bis sie sich schließlich in den fünfziger Jahren weltweit durchsetzen konnte.

Tabelle 1: Die Geschichte der Leberbiopsie [57]

1883	Ehrlich (Deutschland) [20], erste Leberbiopsie
1895	Lucatello (Italien) [40], Diagnose tropischer Leberabszesse
1907	Schupfer (Frankreich) [56], Diagnose der Leberzirrhose
1935	Huard et al. (Frankreich) [30], allgemeine Diagnostik
1939	Baron (U.S.A) [5], allgemeine Diagnostik
1939	Iversen und Roholm (Dänemark) [31], Diagnose Hepatitis
1942	Axenfeld und Brass (Deutschland) [4], Diagnose Hepatitis
1943	Dible et al. (Großbritannien) [17], Diagnose Hepatitis

1.2 Techniken der perkutanen Leberpunktion

Es gibt zwei Kategorien von Leberpunktionen: Die Feinnadelpunktion und die Grobnadelpunktion. Die Feinnadeln haben einen Innendurchmesser von weniger als 1 mm und werden ultraschallgeführt verwendet. Sie dienen vor allem zur Zellgewinnung aus umschriebenen Leberläsionen zur zytologischen Untersuchung. Im Gegensatz dazu haben die Nadeln für die Grobnadelpunktion einen Durchmesser von mehr als 1 mm. Bei dieser Biopsie wird eine Ultraschalluntersuchung zur Darstellung der Anatomie des Patienten angefertigt, die anschließende Biopsierung erfolgt jedoch ohne direkte Darstellung.

Zur Grobnadelpunktion können zwei verschiedene Arten von Nadeln verwendet werden. Entweder eine sogenannte „Aspirations“-Nadel, zu der auch die Menghini-Nadel zählt, oder eine Schneidbiopsie-Nadel, zum Beispiel vom Typ Trucut. Durch den ruckartigen Biopsievorgang und die Sogwirkung zeichnet sich bei der Technik nach Menghini ein Nachteil in der histologischen Beurteilbarkeit ab [33]. Die

Gewebezyylinder sind häufiger fragmentiert und kürzer [14, 33, 57]. Durch automatische Punktionsvorrichtungen für die Schneidbiopsie-Nadeln wurde die Qualität des gewonnenen Gewebes gesteigert, die Biopsie-Prozedur konnte vereinfacht und die Eingriffszeit verkürzt werden [29].

1.3 Indikationen

Die Grobnadelpunktion ist bei einer Vielzahl von Fällen angezeigt. Sie ist eine wichtige Maßnahme zur Diagnose einer Hepatitis. Aber auch das Aufklären diffuser Hepatopathien anderer Genese ist ein Grund für eine Biopsie, denn je nach Ätiologie finden sich entsprechende histomorphologische Veränderungen.

1.3.1 Virushepatitis

Es handelt sich hierbei um eine diffuse Leberentzündung, die durch Viren ausgelöst wird. Dabei kann man zwischen fünf verschiedenen Viren, die mit den Großbuchstaben A bis E bezeichnet werden, unterscheiden. Die Symptomatik der akuten Hepatitiden ist bei den unterschiedlichen Formen gleich, die Tendenz zur Chronifizierung unterscheidet sich jedoch erheblich. Während die Hepatitis A-Infektion immer und die Hepatitis B-Infektion häufig ausheilt, geht die Hepatitis C- Infektion in den meisten Fällen in ein chronisches Erkrankungsbild über. Der serologische Nachweis viraler Nukleinsäuren oder Antigene beweist nur die virale Infektion, nicht jedoch die Leberentzündung. Die ist nur durch eine entzündliche Infiltration oder einen hepatozellulären Zellschaden im histologischen Präparat zu diagnostizieren. Zusätzlich lassen sich genaue Aussagen über

das Stadium der Krankheit machen, indem man die Chronizität, die entzündliche Aktivität (Grading) und das Fibroseausmaß (Staging) beurteilt. Ebenso kann in vielen Fällen die Frage nach der Ätiologie beantwortet werden, insbesondere dann, wenn die serologischen Parameter negativ sind [37]. Auch ist es möglich, den weiteren Verlauf der Erkrankung und ein eventuelles Ansprechen auf eine Therapie mit dieser Methode zuverlässig zu dokumentieren (siehe Abb. 1 und 2).

1.3.2 Alkoholtoxische Leberschäden

Einen großen Bereich nimmt die Leberschädigung durch übermäßigen Genuss von Alkohol ein. Die Hepatotoxizität des Ethanols ist seit Jahrhunderten bekannt und rund drei von vier Alkoholikern entwickeln eine alkoholtoxische Lebererkrankung unterschiedlichen Ausmaßes [28]. Zu Beginn entsteht eine Fettleber, aus der sich eine chronische Hepatitis und im schlimmsten Fall eine Zirrhose und ein hepatozelluläres Karzinom entwickeln kann. Aber auch bei Nichtalkoholikern kann sich nach längerem Alkoholkonsum eine Verfettung der Leber als frühes Zeichen der Schädigung einstellen, welche jedoch bei Alkoholkarenz wieder reversibel ist [54].

1.3.3 Medikamentöse und toxische Leberschäden

Ebenso sind manche Medikamente im Stande, eine Hepatopathie auszulösen. Sie werden nicht nur für circa ein Viertel der chronischen Lebererkrankungen verantwortlich gemacht [46], sondern häufig auch für ein fulminantes Leberversagen.

Die Liste der Medikamente mit hepatotoxischen Nebenwirkungen ist lang, weshalb hier nicht auf jedes einzelne eingegangen werden kann. Auf jeden Fall nennenswert ist jedoch, bedingt durch den weit verbreiteten Gebrauch in der Bevölkerung, die Schädigung durch nichtsteroidale Antiphlogistika. Bei Langzeitanwendung und hochdosierter Therapie von rheumatischen Erkrankungen mit Acetylsalicylsäure kann sogar bei bis zu 70% der Patienten eine milde Leberschädigung nachgewiesen werden [64] (siehe Abb. 4). Neuroleptika, Antidepressiva und Antiepileptika, vor allem Phenytoin, sowie Tuberkulostatika und Marcumar entwickeln relativ häufig hepatotoxische Begleiterscheinungen, während bei Barbituraten, Anästhetika, Antimykotika oder Antibiotika wie zum Beispiel Ampicillin eine Leberschädigung grundsätzlich möglich ist, aber eher selten vorkommt.

Zudem gibt es eine Menge potentiell toxischer Chemikalien. Langjährige Expositionen mit niedrigen Dosen organischer Lösungsmittel, zum Beispiel am Arbeitsplatz, stehen im Verdacht Lebererkrankungen auszulösen.

1.3.4 Hereditäre Stoffwechselstörungen

Die häufigste genetische Lebererkrankung ist die hereditäre Hämochromatose, bei der es sich um einen autosomal rezessiv vererbten Defekt im Eisenstoffwechsel handelt. Dabei kommt es zu einer vermehrten, über dem eigentlichen Bedarf des Körpers liegenden Aufnahme von Eisen im Dünndarm. Durch das Überangebot entstehen Eisenablagerungen vor allem in der Leber, aber auch in anderen Organen wie Pankreas oder Herz. Die Klinik wird bestimmt von der typischen Trias aus Lebererkrankung, Diabetes mellitus und der Hyperpigmentierung der Haut. Im Verlauf der Erkrankung kommt es fast immer zur Ausbildung einer Leberzirrhose. Die Diagnose sollte

frühzeitig durch eine Biopsie gesichert werden, da bei Therapiebeginn in der präzirrhotischen Phase dem Patienten eine normale Lebenserwartung ermöglicht werden kann.

Wesentlich seltener ist der Morbus Wilson. Bei dieser autosomal rezessiv vererbten Erkrankung kommt es durch eine verminderte biliäre Ausscheidung von Kupfer zur pathologischen Akkumulation des Stoffes im Gewebe. Betroffen ist neben den Stammganglien vor allem die Leber, in der der Kupfergehalt nach einer Biopsie bestimmt werden kann. Die klinische Symptomatik reicht von einer asymptomatischen Erhöhung der Transaminasen über eine Fettleber bis hin zur fulminanten Hepatitis. Das Endstadium stellt wiederum die Leberzirrhose dar. Da diese Erkrankung unbehandelt zum Tode führt, ist eine frühzeitige Diagnose wichtig.

Beim Alpha-1-Antitrypsinmangel handelt es sich um eine autosomal-codominant vererbte Erkrankung, bei der Mutationen im Alpha-1-Antitrypsin-Gen dem Pathomechanismus zu Grunde liegen. Durch den Mangel an funktionsfähigem Alpha-1-Antitrypsin kommt es bei den Patienten bereits im Kindesalter zur Entwicklung eines Lungenemphysems. Zusätzlich reichern sich mutierte Varianten des Proteins in den Hepatozyten an und führen zu einer Leberschädigung bis hin zur Zirrhose. In der Histologie lassen sich Alpha-1-Antitrypsin-Ablagerungen nachweisen.

1.3.5 Autoimmunerkrankungen

Es handelt sich hierbei um eine Reihe von Erkrankungen, die als gemeinsame Pathologie eine Immunreaktion gegen das körpereigene Lebergewebe haben. Je nachdem welcher Teil des Gewebes das Ziel der Autoimmunreaktion darstellt, resultieren verschiedene Krankheitsbilder.

Sind die Hepatozyten betroffen, kommt es zur Autoimmunhepatitis. Sie geht mit der Klinik einer chronischen, entzündlichen Lebererkrankung einher und wird durch den Ausschluss anderer Ursachen und den Nachweis von verschiedenen Antikörpern diagnostiziert. Histologisch ergibt sich das Bild einer chronisch-aktiven Hepatitis (siehe Abb. 3).

Die Primär biliäre Zirrhose (PBC) ist ebenfalls eine Erkrankung bei der ein autoimmuner Mechanismus als Auslöser im Verdacht steht. Hierbei entwickelt sich aus einer destruierenden Cholangitis im Spätstadium eine Leberzirrhose.

1.3.6 Systemische Erkrankungen mit Mitbeteiligung der Leber

Eine große Anzahl systemischer Erkrankungen führen zu einer Miterkrankung der Leber, welche durch die Histologiegewinnung nachgewiesen werden kann. Dazu gehören Viruserkrankungen wie beispielsweise das Zytomegalievirus oder das Varicella-Zoster-Virus. Bei den bakteriell hervorgerufenen Krankheiten können unter anderem Brucellosen oder das Q-Fieber eine Leberbeteiligung im Sinne einer Hepatitis auslösen.

1.3.7 Andere Indikationen

Das Abklären einer nichtalkoholischen Steatohepatitis (NASH) erfolgt ebenfalls bioptisch. Als Auslöser dieser Erkrankung kommen Virusinfektionen, parenterale Ernährung, diabetische Stoffwechsellagen und starkes Übergewicht in Betracht.

Außerdem kann die Grobnadelpunktion auch bei umschriebenen Leberläsionen zum Einsatz kommen wenn eine vorangegangene Feinnadelpunktion keine ausreichende Erkenntnis gebracht hat. Weiterhin wird die frühzeitige Diagnostik und Differenzierung von Transplantatdysfunktionen nach Lebertransplantationen ermöglicht [35].

1.4 Kontraindikationen

Da die Blutung die häufigste Komplikation darstellt, ist die Anwendung der Grobnadelpunktion bei einer deutlichen Störung der Hämostase kontraindiziert. Eine essentielle Vorbedingung ist deshalb eine normale Gerinnungszeit, eine normale Thromboplastinzeit (APTT), eine Prothrombinzeit von über 50% und Thrombozytenzahlen über 50.000/mm³. Auch bei stark vaskularisierten Tumoren die oberflächlich liegen, sollte die Punktion wegen des erhöhten Blutungsrisikos nicht durchgeführt werden.

1.5 Komplikationen

Das Risiko der perkutanen Grobnadelpunktion ist durch neue Techniken zwar wesentlich herabgesetzt, jedoch birgt diese diagnostische Methode wie jeder invasive Eingriff auch Gefahren. Die häufigsten Nebenwirkungen sind Schmerzen. Dabei handelt es sich meistens um einen dumpfen Schmerz in der rechten Schulter im Sinne eines Phrenikusschmerz. Seltener werden atemsynchrone Schmerzen an der Punktionsstelle angegeben. Es handelt sich jedoch in den meisten Fällen um leichte Schmerzen, die keine Medikamentengabe nötig machen. Bei den stärker betroffenen Patienten kann die Schmerzsituation im Allgemeinen mit einem nicht-opioiden Schmerzmittel beherrscht werden.

Seltener kann es zu einer vasovagalen Schocksymptomatik kommen. Betroffen sind in erster Linie junge vagotone Patienten. Kennzeichnend sind akut einsetzende, starke Bauchschmerzen, die von einem Blutdruckabfall und einer Bradykardie begleitet werden. Es zeigen sich Symptome wie Blässe und starkes Schwitzen. Je nach Ausprägung kann die Gabe von HAES oder Atropin nötig werden.

Eine weitere und in ihrer schwersten Ausprägung wohl auch die gefährlichste Komplikation ist die Blutung. Für gewöhnlich entsteht, wenn es zu einer Nachblutung kommt, ein intrahepatisches Hämatom, das zumeist klein und daher symptomlos ist. Gelegentlich kann ein Temperaturanstieg, eine Transaminasenaktivitätszunahme oder ein Abfall des Hämatokrits beobachtet werden.

In sehr seltenen Fällen kann es aber auch zu einer starken, eventuell sogar zu einer Hb- und kreislaufwirksamen Blutung kommen. Um dieses Risiko möglichst klein zu halten, muss man sich über die beeinflussbaren Kriterien im Klaren sein. Es stellt sich die Frage, welche Gerinnungsfunktion noch zu akzeptieren ist, wieviel Erfahrung der Untersucher besitzt und welche Lebererkrankung zu Grunde liegt. Bei Mehrfachpunktionen und bei Lebermalignomen steigt das Blutungsrisiko an.

Ebenfalls sehr selten kann es nach einer Punktion zu einer Hämobilie kommen, bei der sich arteriovenöse oder arterioportale Fisteln ausbilden. Bei kleinen Fisteln ist keine Intervention nötig, sie schließen sich von selbst. Bei den Größeren kann man eine arterielle Embolisation durchführen.

Bei akut auftretenden starken Schmerzen im Oberbauch kommt auch eine biliäre Peritonitis in Betracht. Diese entsteht meist durch eine Anpunktion der intrahepatischen Gallenwege oder der Gallenblase. Durch die heutige ultraschallgezielte Technik ist das Risiko jedoch minimal.

Weitere zu nennende Komplikationen sind das Auftreten eines Pneumothorax, einer Bakteriämie oder einer Septikämie.

Extrem selten kann es bei der Punktion von malignen Tumoren zu einer Aussiedelung von Tumorzellen und zur Ausbildung von Metastasen entlang des Stichkanals kommen.

1.6 Histologische Diagnose

Diffuse Lebererkrankungen verursachen morphologische Veränderungen, die durch eine histologische Untersuchung des durch die Punktion gewonnenen Gewebes festgestellt werden kann. Damit ist es oft auch möglich, die Ursache, die entzündliche Aktivität (Grading) und das Stadium der Erkrankung (Staging) zu ermitteln. In der Beurteilung dieser Parameter ist die Biopsie nach wie vor der „Gold-Standard“ [18, 41].

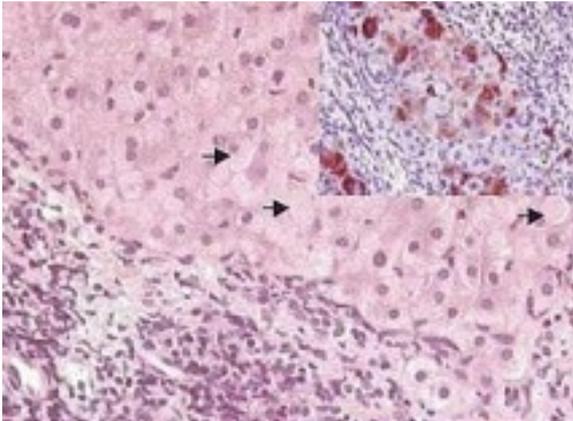


Abbildung 1: Eine chronische Hepatitis B ist durch die vorhandenen Milchglashepatozyten zu diagnostizieren (Pfeile).

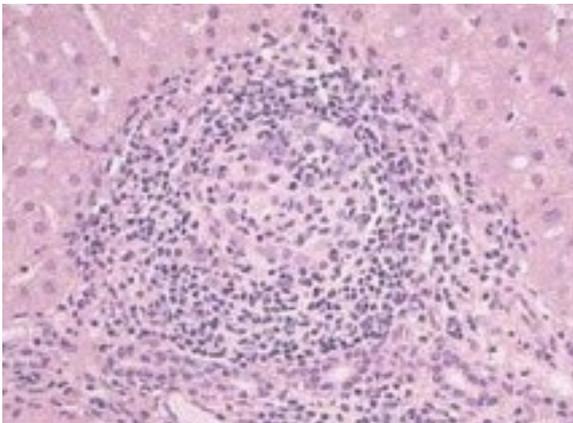


Abbildung 2: Eine typische Lymphfollikelbildung bei einer mild entzündlichen, chronischen Hepatitis C.

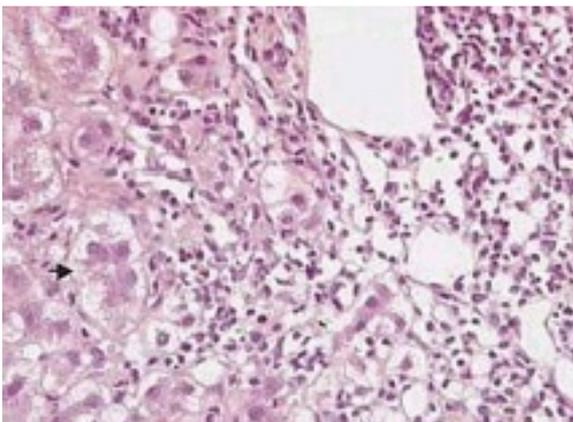


Abbildung 3: Das ausgeprägte Entzündungszellinfiltrat und die Ausbildung pseudoazinärer Hepatozytenstrukturen (Pfeil) zeigt die hochgradige entzündliche Aktivität dieser autoimmunbedingten Hepatitis.

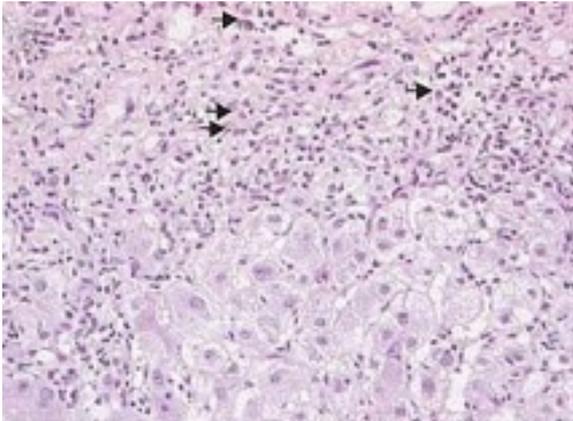


Abbildung 4: Durch eine Langzeit-Medikamenteneinnahme ist diese chronische Hepatitis mit mäßiger entzündlicher Aktivität entstanden. Es können Eosinophile nachgewiesen werden (Pfeile).

Die diagnostische Beurteilung wird erschwert durch die ungleichmäßige Ausbreitung der pathologischen Veränderungen, so dass diese nicht immer durch die Punktion erfasst werden. Beeinträchtigt wird die Diagnose auch durch die Fragmentierung des entnommenen Gewebezylinders. Grundsätzlich kann man feststellen, dass bei kleineren Gewebeproben der Fehler bei wiederholter Beurteilung (intra-observer-error) ebenso wie der Fehler bei der Beurteilung durch verschiedene Histopathologen (inter-observer-error) zunimmt [55]. Wirklich zuverlässige Diagnosen lassen sich nur bei ausreichender Größe der zu untersuchenden Präparate erreichen. Hierbei ist eine Biopsielänge von mindestens 1,5 cm anzustreben [37].

Um die Objektivität der Diagnose zu steigern, wurden für einzelne Erkrankungen typische histologische Merkmale und die Stärke ihrer Ausprägung in diagnostischen Scores bewertet. Unter der Vielzahl von Scores zur Beurteilung der Hepatitis sind der nach Knodell et al. [34] und der nach Desmet et al. [16] die Bekanntesten.

1.7 Andere Methoden

Wenn die perkutane Biopsie kontraindiziert ist oder nicht den gewünschten Erfolg gebracht hat, stehen noch weitere Möglichkeiten zur Verfügung. Bei schlecht korrigierbaren Gerinnungsstörungen oder sehr stark ausgeprägtem Aszites kann ein transvenöses Verfahren angewandt werden. Diese Methode wurde 1964 von Dotter [19] zunächst nur experimentell durchgeführt, 1973 dann jedoch von Rösch et al. [53] auch am Menschen erprobt. Bei der transvenösen Leberpunktion wird ein Katheter über die rechte oder linke V. jugularis oder seltener auch über die V. femoralis eingeführt und unter sonographischer oder radiologischer Kontrolle bis in die rechte Lebervene vorgeschoben. Dann wird eine Biopsienadel oder eine Biopsiezange durch den Katheter eingeführt und ein bis zwei Zentimeter in das Lebergewebe vorgestoßen und aspiriert [55]. Die so gewonnenen Gewebeproben sind jedoch deutlich kleiner als die der perkutanen Punktion. Der diagnostische Aussagewert ist also geringer, wobei die technische Durchführung wesentlich aufwendiger ist. Als Kontraindikation ist vor allem der Verschluss der Lebervene zu nennen. Die Komplikationsrate ist gering, es kann jedoch zu Herzrhythmusstörungen oder zu intraperitonealen Blutungen kommen. Wenn die perkutane Leberpunktion nicht durchführbar ist, stellt diese Methode eine aufwendige aber relativ risikoarme Alternative dar.

Eine weitere Möglichkeit ist die Gewebeentnahme während einer Laparoskopie. In den fünfziger bis sechziger Jahren war aufgrund der technisch noch nicht so ausgereiften Bildgebung die Laparoskopie ein oft gebrauchtes Mittel, um Diagnosen zu stellen und zu sichern. Durch die Entwicklung und die Verbesserung nichtinvasiver Methoden, wie dem Ultraschall oder der Computertomographie, ist die Notwendigkeit für eine diagnostische Laparoskopie immer seltener geworden. Als absolute Kontraindikation ist in erster Linie eine Gerinnungsstörung zu nennen, aber aufgrund der hohen Belastung, welche die Untersuchung für den Patienten darstellt, sollte auch bei schlechtem

Allgemeinzustand oder bei hohem Alter die Dringlichkeit der Indikation mit dem Komplikationsrisiko sorgfältig abgewogen werden. Hierbei muss beachtet werden, dass zu dem bestehenden Risiko der Leberpunktion das Risiko der Laparoskopie hinzukommt. Im Rahmen der minimal invasiven Chirurgie, wenn bei dem Patient zum Beispiel schon eine laparoskopischen Cholezystektomie oder ähnliches geplant ist, kann jedoch diese Methode der Leberbiopsie sinnvoll sein.

2. Fragestellung

Bei der Leberbiopsie hängt die histologische Aussagekraft maßgeblich von der Größe des bei der Punktion gewonnenen Materials ab. Vor allem für das Grading und Staging bei einer Hepatitis sind ausreichende Mengen an Lebergewebe nötig. Vergleichende Arbeiten wie die von Röcken et al (2001), der eine Feinnadel mit einer Stärke von 20 Gauge und eine Grobnadel mit einer Stärke von 17 Gauge verwendete, haben jedoch gezeigt, dass sich mit zunehmender Nadelgröße auch die Komplikationsrate erhöht [52]. Bei der Verwendung einer Nadel des Durchmessers 1,2mm (18 Gauge), mit der in unserer Klinik bis zum Oktober 2002 punktiert wurde, gab es von Seiten der Pathologen des Öfteren die Anmerkung, dass die Zylindergröße klein sei oder dass zu wenige Portalfelder enthalten wären. Es erfolgte deshalb die Umstellung auf eine 1,4mm (17 Gauge) und zeitweise auch auf eine 1,6mm (16 Gauge) dicke Nadel.

Ziel dieser Arbeit ist es zu untersuchen, wie sich die Verwendung der größeren Nadeln auf die Qualität der Biopsiezylinder ausgewirkt hat. Als Kriterien dafür haben wir die Zylinderlänge und die Anzahl der erfassten Portalfelder gewählt. Zudem wurde erfasst, ob das Gewebe fragmentiert oder als ganzes Stück entnommen werden konnte.

Außerdem soll geprüft werden, ob aufgrund des größeren Durchmessers der Nadeln die Komplikationsrate ansteigt.

3. Patienten und Methodik

3.1. Patienten

Für die vorliegende Arbeit wurden klinische und histologische Daten von Patienten verwendet, die zwischen dem 01.01.1999 und dem 30.09.2006 in der Inneren Abteilung des Krankenhauses der Barmherzigen Brüder in München eine Grobnadelpunktion der Leber erhalten haben.

In dieser retrospektiven Studie wurde das Patientenkollektiv durch die gesammelten histologischen Berichte erfasst. Anhand der auf diese Weise entstandenen Namensliste konnten die zugehörigen Akten aus dem Archiv des Krankenhauses ausgewertet werden.

Insgesamt wurden 901 Patienten in die Studie aufgenommen.

3.1.1. Gruppeneinteilung

Die Patienten wurden aufgrund der unterschiedlichen verwendeten Nadeln in zwei Gruppen unterteilt:

- Patienten, die eine Punktion mit einer Nadel des Durchmessers 1,2 mm erhalten haben. Diese Gruppe enthält 567 Patienten. Das entspricht 62,9 Prozent des Gesamtkollektivs.
- Patienten, die eine Punktion mit einer Nadel des Durchmessers 1,4 mm oder 1,6mm erhalten haben. Diese Gruppe enthält 334 Patienten. Das entspricht 37,1 Prozent des Gesamtkollektivs.

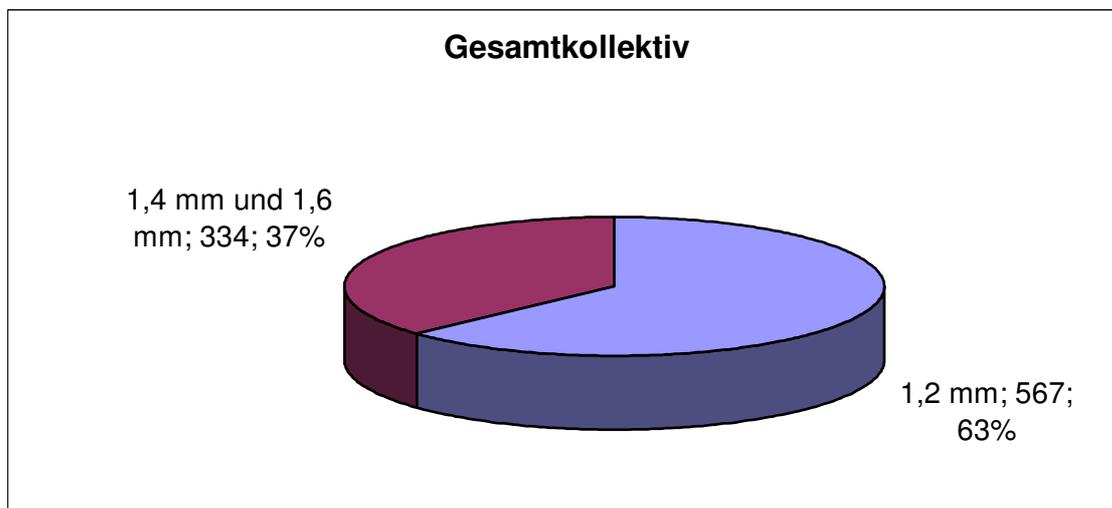


Abbildung 5: Gesamtkollektiv der Patienten (n= 901), die für diese Arbeit verwendet wurden und deren prozentualer Anteil in den Gruppen

3.1.2. Altersverteilung

Der jüngste untersuchte Patient war 5 Jahre, der Älteste 85 Jahre alt. Im Mittel ergibt sich ein Alter von $50,51 \pm 13,93$ Jahren.

In den einzelnen Gruppen fand sich folgende Altersverteilung:

Tabelle 2: Altersverteilung in Lebensjahren in den Nadelgruppen

Gruppen	Mittelwert [Jahre]	SD [Jahre]	Minimum [Jahre]	Maximum [Jahre]
1,2 mm	49,78	13,56	16	80
1,4 mm und 1,6 mm	51,75	14,47	5	85

3.1.3. Geschlechtsverteilung

Insgesamt sind in den betrachteten acht Jahren 406 Frauen (45,1%) und 495 Männer (54,9%) punktiert worden.

In den einzelnen Gruppen zeigt sich folgende Verteilung:

Tabelle 3: Geschlechtsverteilung in den Nadelgruppen (n=901)

	Weiblich	Männlich	Gesamt
1,2 mm	244 (43,0%)	323 (57,0%)	567 (100%)
1,4 mm und 1,6 mm	162 (48,5%)	172 (51,5%)	334 (100%)
Gesamt	406 (45,1%)	495 (54,9%)	901 (100%)

3.2. Methodik

3.2.1. Verwendetes Schneidbiopsiesystem

Die sonographisch gezielte Leberpunktion wurde nach der Trucut-Methode mit einem Schneidbiopsiesystem durchgeführt. Dabei handelt es sich um ein automatisiertes Schneidbiopsiegerät, in das die Biopsiekanüle eingelegt werden kann. Nach dem Spannen einer Springfeder wird der eigentliche Biopsievorgang durch Knopfdruck ausgelöst.

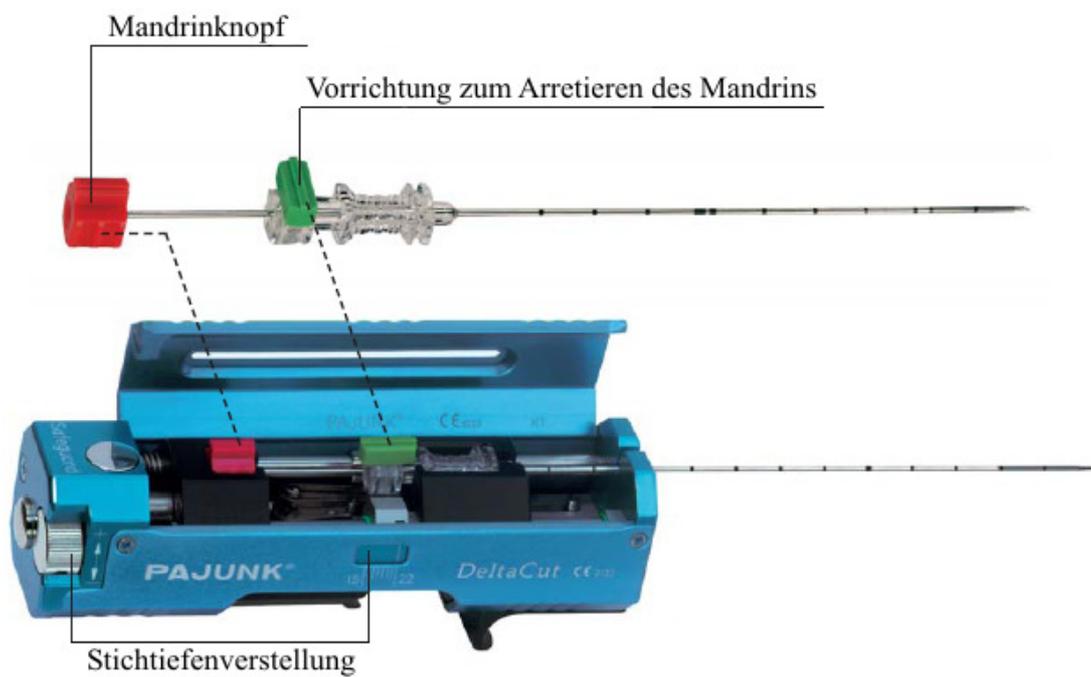


Abbildung 6: Das seit Oktober 2002 verwendete automatische Schneidbiopsiegerät der Firma Pajunk mit eingelegter Biopsiekanüle



Abbildung 7: Aussenkanüle und scharf geschliffene Innenkanüle mit Biopsiekammer zur Aufnahme des Gewebezyinders

Mit diesem Instrument wird, im Gegensatz zu der Menghini-Technik [44], unter einer Schutzhülle ohne Sog ein Gewebszylinder ausgeschnitten. Das zweiteilige System besteht aus einer Aussenkanüle, der sog. Coaxial Schleuse zur Vorpunktierung und einer scharf geschliffene Innenkanüle, die eine Biopsiekammer zur Aufnahme eines Gewebszylinders enthält.

Bis zum September 2002 ist eine 18 Gauge Nadel der Firma US Biopsy verwendet worden. Diese Nadel hat einen Durchmesser von 1,2 mm und ist 16 cm lang. Im Oktober 2002 erfolgte dann die Umstellung auf eine 17 Gauge Nadel der Firma Pajunk, welche einen Durchmesser von 1,4 mm und eine Länge von 15 cm hat. Zudem kam in dem Zeitraum zwischen März 2003 und Oktober 2003 eine 16 Gauge Nadel der Firma US Biopsy zum Einsatz.

Ihr Durchmesser beläuft sich auf 1,6 mm und die Länge beträgt 20 cm.

3.2.2. Durchführung der Punktion

Der Erkrankte muss bei dieser Untersuchung nüchtern sein und der aktuelle Gerinnungsstatus mit einem Quickwert über 50% und einer Thrombozytenzahl über 50.000/mm muss vorliegen. Bei dem auf dem Rücken liegenden Patient wird dann mittels Ultraschall der rechte Leberlappen interkostal dargestellt, um die Punktionsstelle festzulegen und diese dann mit einem Filzstift zu markieren.



Abbildung 8: Ultraschallbild der Leber

Die Haut wird großflächig mit einem Hautdesinfektionsmittel desinfiziert. Zunächst wird eine interkostale Lokalanästhesie mit 10 ml einer 2%igen Xylocain Lösung im Bereich der Markierung durchgeführt. Danach schneidet man mit einem Stichskalpell die Haut an der Punktionsstelle ein. Die Nadel des gespannten Schneidbiopsiesystems wird zwischen den Rippen etwa 4-8 cm tief in der Leber platziert. Nun kann der Schneidmechanismus zum Entnehmen des Gewebezylinders durch Knopfdruck ausgelöst werden. Die Nadel wird entfernt und das Biopsat entnommen. Der Zylinder wird in einem Gefäß mit neutralgepufferter 5%iger Formaldehydlösung fixiert und umgehend zum Labor transportiert.

Die nächsten zwei Stunden liegt der Patient in Linksseitenlage mit einem Sandsack auf der Punktionsstelle. Es erfolgt in den ersten zwölf Stunden regelmäßig im Intervall von zwei Stunden eine Blutdruckmessung und Pulskontrolle. Die entsprechenden Werte werden in ein Überwachungsprotokoll eingetragen. In dieser Zeit hat der Patient Bettruhe einzuhalten. Nach sechs Stunden wird eine Hb-Kontrolle durchgeführt. Bei einem problemlosen Verlauf kann nach drei Stunden getrunken und nach weiteren drei Stunden gegessen werden.



Abbildung 9:

Die benötigten Materialien:

- 1. Schneidbiopsiegerät, 2. 10 ml einer 2%igen Xylocain Lösung, 3. Skalpell,*
- 4. Transportgefäß mit 5%iger Formaldehydlösung,*
- 5. Pflaster, 6. sterile Kompresen,*
- 7. Schale*



Abbildung 10:

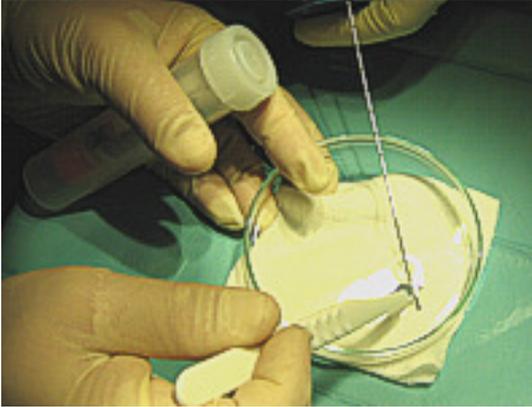
Nach Darstellung der Leber mittels Ultraschall wird die Punktionsstelle markiert



*Abbildung 11:
Nach der Desinfektion der Punktionsstelle
wird mit 10 ml einer 2%igen Xylocain
Lösung eine lokale Anästhesie gesetzt*



*Abbildung 12:
Nach einer Stichinzision mit dem Skalpell
wird die Nadel des Biopsiesystems zwischen
den Rippen etwa 4-8 cm tief in der Leber
platziert und der Schneidmechanismus durch
Knopfdruck ausgelöst*



*Abbildung 13:
Der Gewebezylinder wird aus der
Biopsiekammer der Nadel gelöst*



*Abbildung 14:
Der durch die Punktion gewonnene
Gewebezylinder*

3.2.3. Erfassung der Qualität

In erster Linie haben wir die Länge des Biopsats für die Aussage über dessen Qualität gewertet. Nur ein ausreichend langer Zylinder ermöglicht die nötige Anzahl an Schnittstufen um eine Diagnose zu sichern. Bei 99,1% unserer untersuchten Patienten wurde die genaue Länge in cm durch den Pathologen angegeben. Die 0,9% ohne Angabe wurden für diesen Teil der Statistik nicht verwendet.

Ebenfalls wichtig ist eine möglichst große Zahl an angeschnittenen Portalfeldern im Präparat.

Für die Erfassung wurden folgende Gruppen gebildet:

- Gruppe 1 enthält keine Portalfelder
- Gruppe 2 enthält ein bis drei Portalfelder
- Gruppe 3 enthält vier bis sechs Portalfelder
- Gruppe 4 enthält sieben bis neun Portalfelder
- Gruppe 5 enthält mehr als zehn Portalfelder

Die Zahl der erfassten Portalfelder war in 76,1% der histologischen Berichte angegeben und wurde in der Statistik erfasst. Die restlichen 23,9 % wurden nicht berücksichtigt.

Neben der Länge spielt auch der Zustand des Zylinders eine Rolle. Es kommt vor, dass das Gewebe in zwei oder mehrere Teile zerfällt. Ob das Material fragmentiert oder als Ganzes bei der Untersuchung vorlag haben wir ebenfalls als Marker für die Qualität verwendet.

3.2.4. Erfassung der Komplikationen

Um den Verlauf nach einer Punktion nachzuvollziehen, sind die Überwachungsprotokolle aus dem Krankenblatt des jeweiligen Patienten herangezogen worden. Auf diesen sind in der Regel die in der ersten Nachbehandlungsphase alle zwei Stunden erhobenen Blutdruck- und Herzfrequenzwerte dokumentiert. Ebenfalls werden auftretende Komplikationen wie Schmerzen oder Schwindel vermerkt.

Zusätzlich wurden die Angaben des Pflegepersonals in der Pflegekurve durchgesehen. Hier wird vom Früh-, Spät- und Nachtdienst jeweils eine kurze Bemerkung zum Zustand des Patienten gemacht.

Bei Auftreten einer Komplikation sind weitere Befunde, wie zum Beispiel der einer späteren Ultraschalluntersuchung hinzugezogen worden, um den Krankheitsverlauf zu verfolgen.

3.2.5. Histologische Untersuchung

Der in Formaldehyd fixierte Gewebszylinder wird im Labor zunächst vermessen und makroskopisch nach seiner Farbe beurteilt. Um dünne und gleichmäßige Schnitte herstellen zu können, muss das Material Stabilität und eine gleichmäßige Konsistenz aufweisen. Dafür tränkt man das Gewebe in heißem Paraffinwachs, das bei Abkühlung erstarrt. Da Paraffin nicht wasserlöslich ist, muss das Gewebe in einer aufsteigenden Alkoholreihe entwässert werden. Anschließend wird der Alkohol durch Chloroform entfernt und dann durch heißes Paraffinwachs ersetzt. Die durchtränkten Gewebestücke werden in ein Gießschälchen gelegt, mit heißem Paraffin überschichtet und zu einem

Block verarbeitet. Nach Erkalten des Paraffins wird der Block aus der Gießform geschlagen.

Jetzt können mit einem Mikrotom Schnitte mit einer Schichtdicke von zwei Mikrometern angefertigt und auf saubere und fettfreie Objektträger aufgezogen werden.

Es sind regelhaft drei verschiedene Färbungen zu verwenden. Zum einen eine Hämatoxylin-Eosin-Färbung (HE), eine Routinefärbemethode für die morphologische Diagnostik mit der man sich eine gute Übersicht verschaffen kann. Das Zytoplasma ist rot und die Zellkerne blau dargestellt. Des Weiteren wird eine van Gieson-Trichromfärbung angefertigt, bei der kollagene Fasern rot zu sehen sind. Somit werden Aussagen zum Fibrosestadium ermöglicht.

Um eine Hämochromatose mit vermehrter Eisenspeicherung in den Leberzellen auszuschließen, muss noch eine Berliner-Blau-Reaktion angeschlossen werden. Vorhandenes Eisen wird dabei blau angefärbt.

3.2.6 Statistische Auswertung

Bei dem Vergleich der zwei unverbundenen Gruppen verwendeten wir für quantitative (metrische) Merkmale den Mann-Whitney-U-Test. Für qualitative (nominal, ordinal) Merkmale nutzten wir den Chi²-Test.

Wenn von Mittelwerten gesprochen wird, so ist das arithmetische Mittel gemeint. Entsprechende Ergebnisse werden im Text als Mittelwert plusminus Standardabweichung angegeben.

Die Abkürzung s bedeutet Standardabweichung der Stichprobe, n bedeutet Umfang der Stichprobe.

Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Programm SPSS, die Diagramme wurden mit dem Programm Excel 2003 erstellt.

Die Daten und Ergebnisse dieser Arbeit werden anhand eines historischen Vergleichs mit Daten und Ergebnissen aus der Literatur verglichen und diskutiert.

4. Ergebnisse

4.1 Die histologischen Diagnosen der untersuchten Patienten

In die Studie wurden 901 Patienten aufgenommen, die zwischen dem 01.01.1999 und dem 30.09.2006 eine Punktion erhielten und bei denen die verwendete Nadelgröße dokumentiert wurde.

Um die verschiedenen Diagnosen der Patienten zu ermitteln, wurden von 864 Patienten die histologischen Befunde ausgewertet. Es handelt sich hierbei also um die histologische, nicht um die klinische Diagnose.

Mit 38,5% wurde am häufigsten eine Hepatitis festgestellt. Bei 6,8% der Patienten war die Leber in einem fortgeschrittenen Fibrorestadium und bei 11,0% war die Leber schon vollständig zirrhotisch umgebaut. 14,3% der Patienten litten unter einer Fettleber. Eine erhöhte Entgiftungsleistung zeigte sich bei 21,0% der Punktierten. In 0,6% der Fälle konnten Tumorzellen im Präparat identifiziert werden. Nur bei 3,7% handelte es sich um einen Normalbefund der Leber. Eine primär biliäre Zirrhose konnte bei einem Patienten festgestellt werden, was 0,1% der Untersuchten entspricht.

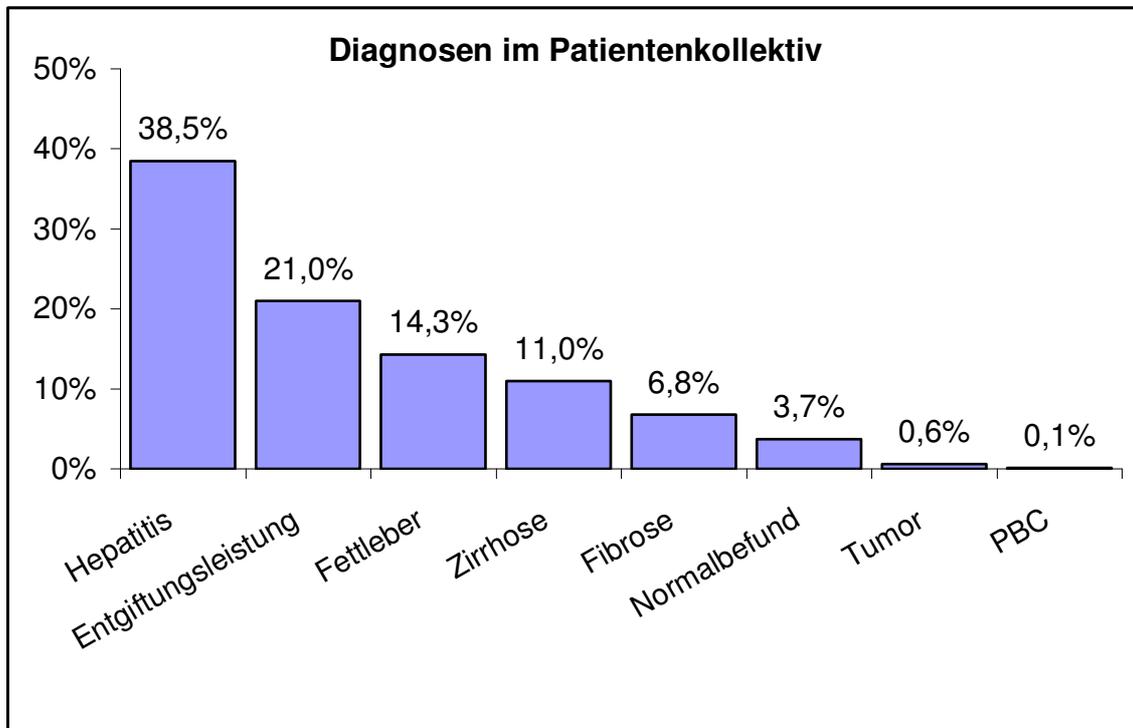


Abbildung 15: Die histologischen Diagnosen des Patientenkollektivs n=864 in Prozent

4.2 Änderung der Qualität des Zylinders

4.2.1 Länge des bei der Biopsie gewonnenen Zylinders

Bei 893 Patienten wurde von den Pathologen die exakte Länge des Biopsiezylinders in Zentimeter auf dem Histologiebericht angegeben.



Abbildung 16: Patientenkollektiv (n=893) für die Betrachtung der Zylinderlänge mit Angabe der Patientenanzahl und deren prozentualer Anteil in den Gruppen

Bei der Betrachtung aller entnommenen Proben der Jahre 1999 bis 2006 waren die Zylinder im Durchschnitt $1,4 \pm 0,4$ cm lang. Der Kleinste maß dabei 0,2 cm und der Größte 5,0 cm.

Die deskriptive Statistik im Einzelnen zeigt Tabelle 4.

Bei dem Vergleich der Gruppen war durch die Verwendung der größeren Nadelkaliber eine hoch signifikante Zunahme (Mann-Whitney, $p < 0,01$) der mittleren Zylinderlänge von $1,3 \pm 0,4$ cm auf $1,6 \pm 0,40$ cm zu beobachten.

Tabelle 4: Zylinderlänge in den Nadelgruppen in cm

Nadelgröße	N	Mittelwert	SD	Minimum	Maximum
1,2 mm	562	1,3	0,4	0,3	5,0
1,4 mm und 1,6 mm	331	1,6	0,4	0,2	4,5

Abbildung 17 veranschaulicht die Verteilung:

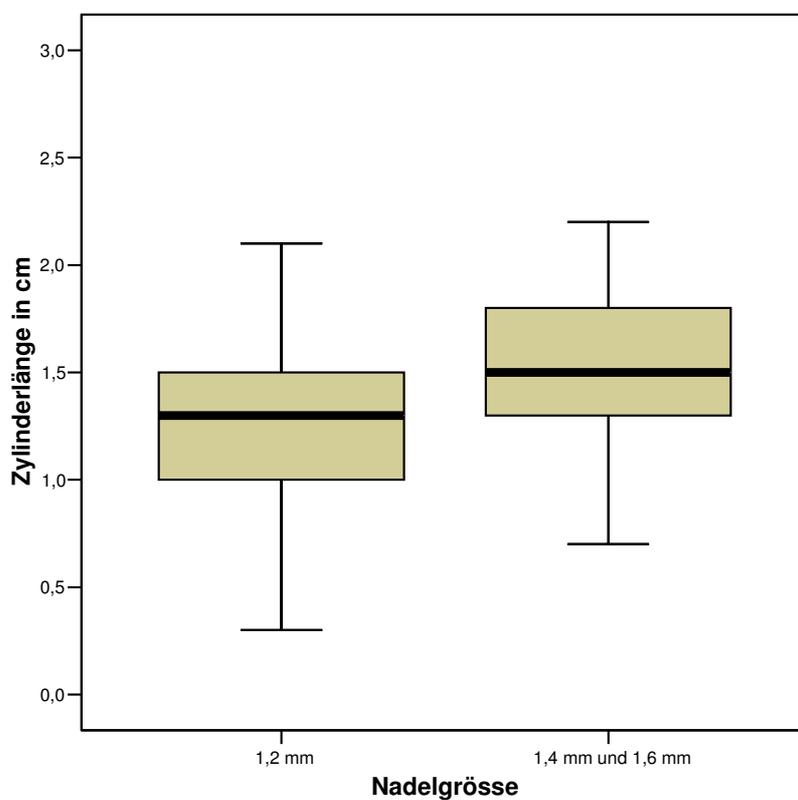


Abbildung 17: Boxplotdarstellung der Zylinderlängen in den Nadelgruppen

4.2.2 Anzahl der Portalfelder im histologischen Schnittpräparat

Bei 686 Patienten wurde die Anzahl der im Gewebezylinder enthaltenen Portalfelder in den Berichten aus dem Pathologischen Institut angegeben.



Abbildung 18: Patientenkollektiv (n=686) für die Betrachtung der Portalfelder mit Angabe der Patientenanzahl und deren Prozentualer Anteil in den Nadelgruppen

Insgesamt enthielten zehn Proben kein einziges Portalfeld. Dabei stammten sechs der Proben (1,4%) aus der 1,2 mm Gruppe und vier (1,5%) aus der Gruppe mit den größeren Nadeln. Insgesamt konnte in 98,5% der Fälle eine ausreichende Menge an Gewebematerial gewonnen werden, wobei zwischen den Gruppen kein Unterschied festzustellen war.

Die genaue Anzahl der Portalfelder ist der Tabelle 5 zu entnehmen.

Bei näherer Betrachtung zeigt sich, dass beide Gruppen prozentual etwa gleich viele Proben mit bis zu drei Portalfeldern hervorgebracht haben. In den Kategorien die mehr als sieben Portalfelder enthalten überwiegt jedoch die Gruppe mit den 1,4 mm und 1,6 mm dicken Nadeln. In dieser Gruppe enthielten 51,3% der Gewebeproben sieben oder mehr Portalfelder, während dies bei der anderen Gruppe nur bei 40,2% der Fall war.

Im Vergleich kam es mit zunehmenden Nadelkaliber zu einer signifikanten Zunahme der Portalfeldanzahl in den Biopsiezylindern (Chi², p<0,05).

Tabelle 5: Portalfeldanzahl im histologischen Präparat in den Nadelgruppen

	1,2 mm	1,4mm und 1,6 mm	Insgesamt
keine PF	1,4% (6)	1,5% (4)	1,5% (10)
1-3 PF	14,0% (59)	14,7% (39)	14,3% (98)
4-6 PF	44,4% (187)	32,5% (86)	39,8% (273)
7-9 PF	29,7% (125)	36,2% (96)	32,2% (221)
10 und mehr PF	10,5% (44)	15,1% (40)	12,2% (84)

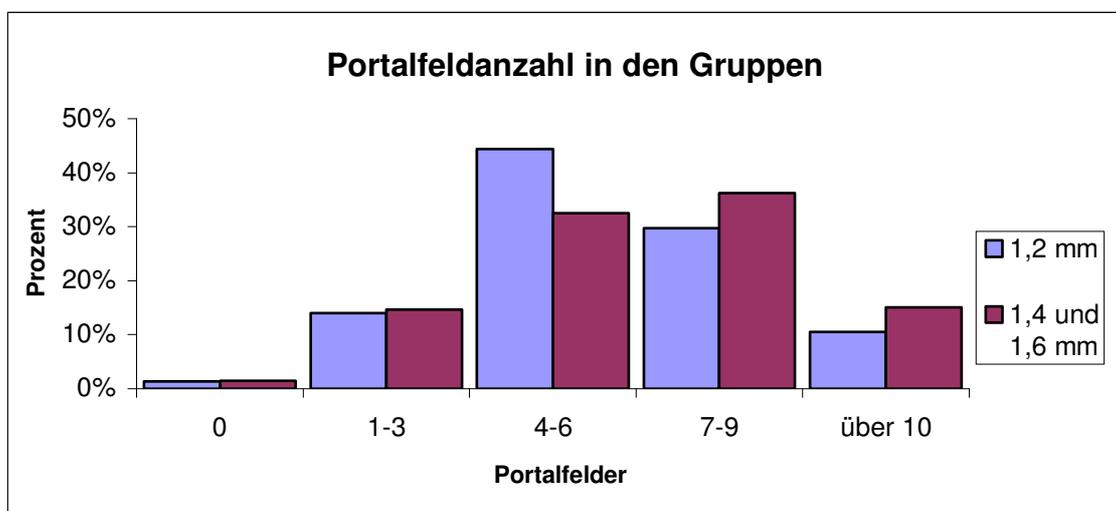


Abbildung 19: Anzahl der Portalfelder im Gewebszylinder in Prozent in den Nadelgruppen

4.2.3 Fragmentationshäufigkeit des Zylinders

Für diese Betrachtung konnte das gesamte Patientenkollektiv mit 901 Patienten verwendet werden. Insgesamt kamen 227 Gewebeprobe(n) (25,2%) in mehreren Einzelteilen und 674 Gewebeprobe(n) (74,8%) als Ganzes im Labor an.

In der 1,2 mm Gruppe (n= 567), waren 109 Zylinder (19,2%) fragmentiert und 458 Zylinder (80,8%) intakt. Im Gegenzug zur 1,4 mm bzw. 1,6 mm Gruppe (n=334), hier waren 118 Zylinder (35,3%) fragmentiert und 216 Zylinder (64,7%) in einem Stück.

Durch die Umstellung von der 1,2 mm dicken auf die grösseren Nadeln kam es zu einem signifikanten Anstieg der Fragmentationshäufigkeit von 19,2% (109/567) auf 35,5% (118/334) (χ^2 , $p < 0,01$)

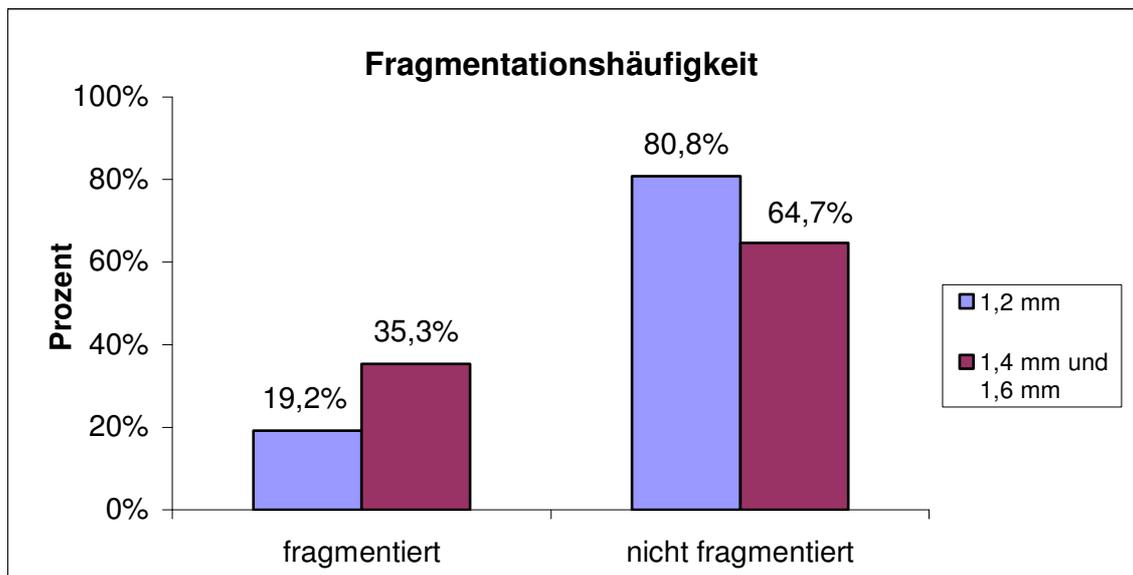


Abbildung 20: Fragmentationshäufigkeit der Biopsiezylinder in den Nadelgruppen in Prozent

4.3 Auftreten von Schmerzen und Komplikationen

Der weitere gesundheitliche Verlauf konnte bei 850 Patienten anhand ihrer Akten nachvollzogen werden. Für die Gruppen ergab sich folgende Verteilung:



Abbildung 21: Patientenkollektiv ($n=850$) für die Betrachtung des Auftretens von Schmerzen und Komplikationen mit Angabe der Patientenzahl und deren prozentualer Anteil in den Nadelgruppen

4.3.1 Schmerzen nach der Untersuchung

Es wurde erfasst ob die Patienten nach der Punktion dem Pflegepersonal gegenüber Schmerzen angaben. Insgesamt klagten 105 Patienten über ein Schmerzereignis, das entspricht 12,4% des Patientenkollektivs.

In der Gruppe die mit der 1,2 mm dicken Nadel punktiert wurden, gaben 8,6% der Patienten Schmerzen an, in der Gruppe bei der die Biopsie mit einer 1,4 mm oder 1,6 mm dicken Nadel vorgenommen wurde waren es 13%.

Die Schmerzrate nahm somit bei den größeren Nadelkalibern signifikant um 4,4% zu (Chi², p<0,05).

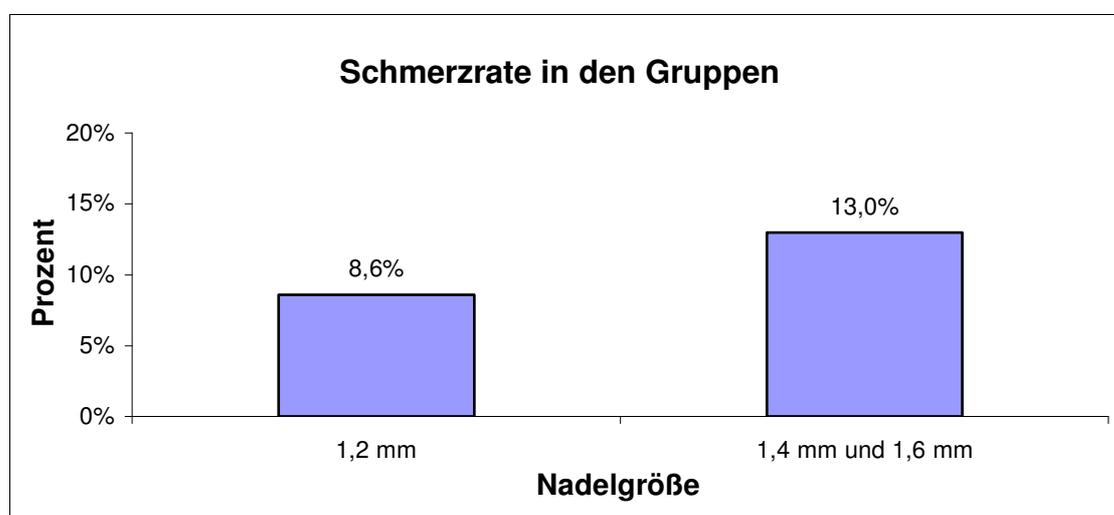


Abbildung 22: Das Auftreten von Schmerzen in den Nadelgruppen in Prozent

4.3.2 Komplikationen nach der Untersuchung

Die einzigen als leicht einzustufenden Komplikationen die auftraten waren Blutdruckabfälle während der Überwachung nach der Punktion. In die Statistik haben wir nur die Fälle aufgenommen, bei denen eine Therapie, üblicherweise eine Infusion HAES, nötig war.

An einer schweren Komplikation litten insgesamt zwei Patienten. Es handelte sich in einem Fall um eine Blutung und im anderen Fall um eine Hämobilie. Todesfälle traten nicht auf.

Einzelheiten sind in Tabelle 6 aufgeführt.

Insgesamt kam es bei 18 Patienten zu Komplikationen. Daraus ergibt sich eine Gesamtkomplikationsrate von 2,1%, wobei es sich nur in 0,2% um eine schwere Komplikation handelte.

Durch die Verwendung der dickeren Nadeln änderte sich die Komplikationsrate nicht signifikant.

Tabelle 6: Prozentualer Anteil der Komplikationen in den Nadelgruppen

	1,2 mm	1,4 mm und 1,6 mm
Keine Komplikation	521 (97,6%)	311 (98,4%)
Blutdruckabfall	12 (2,2%)	4 (1,3%)
Blutung ohne Interventionsbedarf	1 (0,2%)	-
Hämobilie	-	1 (0,3%)
Gesamt	534	316

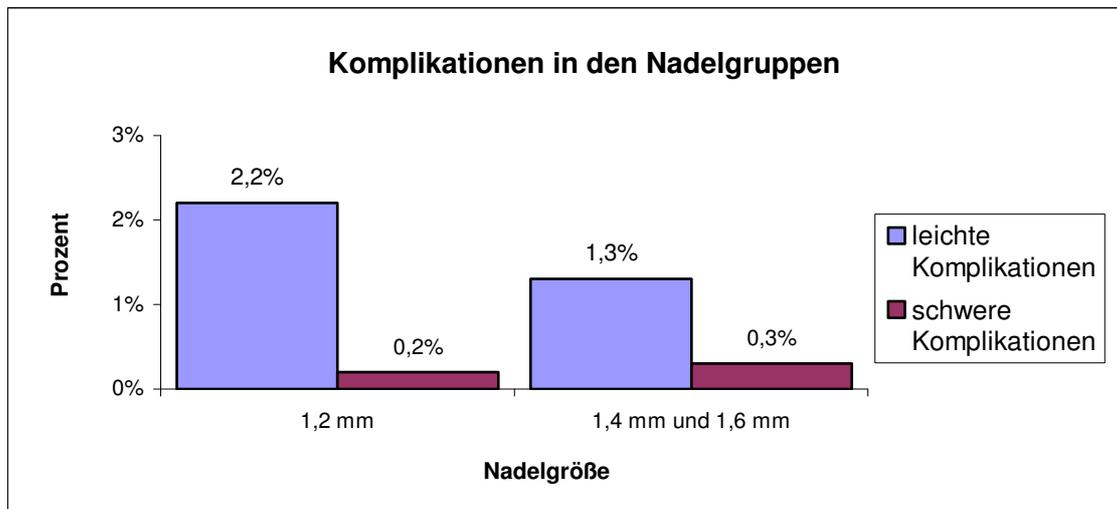


Abbildung 23: Das Auftreten von Komplikationen in den Nadelgruppen in Prozent.

4.3.3 Kasuistik der zwei schweren Komplikationen

4.3.3.1 Blutung ohne Interventionsbedarf

Zu der ersten ernsteren Komplikation kam es im April 2000. Eine 31 Jahre alte weibliche Patientin stellte sich zur Abklärung erhöhter Leberwerte vor. Anamnestisch bestanden bei der adipösen Patientin (BMI 35 kg/m²) seit einigen Monaten Juckreiz und Übelkeit. Bei Aufnahme waren ein erhöhtes Bilirubin von 1,9 mg/dl und ein erhöhter GPT-Wert von 31 U/l festzustellen.

Im Oberbauchsonogramm stellte sich der Verdacht auf einen generalisierten Leberparenchymschaden mit Leberparenchymverfettung sowie Hepato- und Splenomegalie.

Die Gerinnungsparameter vor der anschließenden Leberpunktion waren mit 100% Prothrombinzeit, 29 Sek. PTT, 177000/ μ l Thrombozyten und einer Blutungszeit von 2 Minuten 5 Sekunden alle im Normbereich.

Die Punktion erfolgte problemlos und die Patientin wurde anschließend auf der Station nach Plan überwacht. Dort klagte sie nach kurzer Zeit über zunehmende Schmerzen im Abdomen. Nach medikamentöser Analgesie wurde eine Notfallsonographie des Oberbauchs durchgeführt. Es zeigte sich eine 4,38x4,47 cm große, echoarme, inhomogene Läsion im rechten Leberlappen im Sinne eines Leberhämatoms. Da der Hb-Wert stabil bei 12,4 g/dl blieb, konnte die weitere Behandlung konservativ erfolgen. In den Kontrolluntersuchungen der nächsten Tage zeigte sich rasch eine Organisation des Leberhämatoms, wobei die Patientin beschwerdefrei war.

Bei der histologischen Untersuchung wurde eine hochgradige Leberzellverfettung mit beginnender Fettleberhepatitis diagnostiziert.



Abbildung 24: Notfallsonographie nach Leberpunktion mit einem Leberhämatom der Größe 4,38 x 4,47 cm

4.3.3.2 Hämobilie

Im März 2006 kam es zu einer weiteren ernsten Komplikation. Eine 78 Jahre alte weibliche, adipöse Patientin wurde zur Abklärung einer zunehmenden allgemeinen Schwäche und Bradykardie bei zudem persistierenden Leberwerterhöhungen nach Amiodarontherapie stationär aufgenommen. Als Ursache für die Bradykardie stellte sich eine Digoxin-Überdosierung heraus. Die Patientin wurde zunächst vier Tage auf der Intensivstation überwacht und konnte anschließend in stabilisiertem Zustand wieder auf die Normalstation zurückverlegt werden.

Aufgrund der weiterhin pathologischen Leberwerte, GOT 64 U/l, alk. Phosphatase 290 U/l und γ GT 587 U/l, wurde eine Leberpunktion durchgeführt. Die Gerinnungsparameter vor der Untersuchung waren eine erniedrigte, aber ausreichende Prothrombinzeit von 64%, eine etwas erhöhte PTT von 46 Sekunden, eine normale Thrombozytenzahl von 272 000/ μ l und eine normale Blutungszeit von 1 Minute 20 Sekunden.

Die Punktion erfolgte problemlos und auch während der folgenden zwölf Stunden der planmäßigen Überwachung zeigten sich keine Besonderheiten. Blutdruck, Puls und Hb-Wert waren stabil. Erst am späten Abend klagte die Patientin über leichte Schmerzen im Oberbauch, die im Laufe der Nacht an Intensität zunahmen. Gegen vier Uhr nachts steigerten sich die Schmerzen trotz erfolgter analgetischer Therapie und die Patientin litt unter galligem Erbrechen. In der daraufhin durchgeführten Notfallsonographie erhärtete sich der Verdacht auf eine Hämobilie mit konsekutiver Cholangitis. Die Patientin wurde im Rahmen einer ERCP mit einer nasobiliären Sonde versorgt und auf die Intensivstation verlegt. Dort erfolgte regelmäßiges Spülen mit Gentamycin und NaCl, währenddessen die Patientin kreislaufstabil und schmerzfrei war. Nach drei Tagen erfolgte die Rückverlegung auf die Normalstation.

Unter antibiotischer Therapie mit Ceftriaxon und Metronidazol sowie Entlastung mittels Papillotomie bei einer erneuten ERCP kam es zu einem Rückgang der Cholestase- und Entzündungsparameter, woraufhin die Patientin in ambulante Betreuung entlassen werden konnte.

Die histologische Untersuchung zeigte eine hochgradige floride Fettleberhepatitis, bei der ätiologisch eine einige Wochen zuvor beendete Amiodaron-Therapie in Betracht kam.



Abbildung 25: Notfallsonographie der Leber nach Leberpunktion mit Gallengangerweiterung auf 15 mm extrahepatisch durch echoreiches Material bei Verdacht auf Haemobilie

5. Diskussion

5.1 Fragestellung

Seit der Einführung der Ein-Sekunden-Biopsie durch Menghini in den frühen fünfziger Jahren ist die perkutane Leberbiopsie der „Gold-Standard“ in der Diagnosestellung und der Behandlung diffuser Lebererkrankungen. Welche Rolle der Nadeldurchmesser in Bezug auf die Komplikationshäufigkeit spielt, ist in der Literatur nicht eindeutig geklärt. Es wurde bis heute in nur sehr wenigen größeren Untersuchungen ein Vergleich unterschiedlicher Kalibergrößen bei Stanzbiopsien angestellt [27].

Ziel unserer Arbeit war es deshalb festzustellen, ob die Verwendung von 1,4 mm und 1,6 mm dicken Biopsienadeln gegenüber einer 1,2 mm dicken Nadel bei der Leberpunktion einen Einfluss auf die Komplikationsrate der Untersuchung und die histologische Qualität des gewonnenen Gewebezylinders hat.

5.2 Diagnosen

Die Häufigkeiten der histologischen Diagnosen erklären sich durch die Indikationsstellung für eine Leberbiopsie.

Da nach wie vor diese Untersuchung der „Gold-Standard“ in der Beurteilung der Aktivität und des Fibroseausmaßes bei einer Hepatitis ist [18, 41], handelt es sich übereinstimmend mit anderen Studien zu diesem Thema [14, 57, 60] bei den meisten Fällen (38,5%) um Patienten, bei denen entweder klinisch eine Hepatitis festgestellt

wird, oder bei denen die Krankheit schon bekannt ist und die dann zur Verlaufskontrolle und für die Beurteilung einer eingeleiteten Therapie biopsiert werden.

Ein weiterer Grund für die Biopsie ist bei uns das Abklären einer bisher unbekanntes Hepatopathie, die meist durch erhöhte Leberenzymwerte auffällig wird. Bei unseren Patienten wurde in 21% der Fälle eine Schädigung und in 14,3% eine starke Verfettung der Leber durch eine erhöhte Entgiftungsleistung der Leber festgestellt. Als Ursache hierfür kommen in erster Linie Alkohol [28], Medikamente [54] und Adipositas [42] in Betracht.

Da die Fibrosierung und letztlich die Zirrhose der Leber eine Komplikation der häufigsten Lebererkrankungen darstellt, war bei rund 18% unserer Patienten einer dieser Befunde zu finden.

Die Diagnose Tumor kam selten vor (0,6%), da wir für die Tumorabklärung die Feinnadelpunktion bevorzugen und es sich dadurch hier um Zufallsbefunde handelt.

Eine primär biliäre Zirrhose, eine relativ seltene Erkrankung, wurde bei nur einem unserer Patienten pathologisch nachgewiesen.

Insgesamt stimmen die festgestellten Diagnosen mit den Indikationen der internationalen Richtlinien überein.

5.3 Der Einfluss des Nadeldurchmessers auf die Zylinderqualität

Das Ziel bei der Verwendung größerer Nadeldurchmesser ist große Gewebestücke für die histologische Untersuchung zu gewinnen. Dabei kommt es darauf an, möglichst viele Portalfelder zur Verfügung zu haben, da diese eine Schlüsselrolle in der histologischen Diagnosestellung der wichtigsten Lebererkrankungen einnehmen. Es ist zu bedenken, dass der Biopsiezylinder nur einen sehr kleinen Ausschnitt aus der Leber

zeigt und die pathologischen Veränderungen häufig ungleichmäßig verteilt sind. So können zu kleine und dadurch nicht repräsentative Stücke eine Diagnose schwierig oder sogar unmöglich machen. Diese Variabilität der Proben und die Intra- und Inter-Beobachter-Variabilität schränken die diagnostische Genauigkeit der Leberbiopsie ein [1, 7, 36]

In mehreren Studien wurde in der Vergangenheit gezeigt, dass in Bezug auf die Biopsiequalität die Punktionstechnik mit der Tru-Cut Nadel der Menghini-Nadel vor allem bei Zirrhosepatienten überlegen ist [14, 33].

Die mittlere Länge der bei der Biopsie gewonnenen Gewebeproben liegt in der Literatur zwischen 0,8 cm und 3,2 cm [6, 8, 9, 10, 15, 21, 25, 26, 33, 48, 52, 59] je nach verwendetem Nadeltyp und Nadelgröße. Dies ist in Tabelle 7 dargestellt.

Cholongitas et al. [11] beschreibt in einer Übersichtsarbeit, dass durch Punktionen mit der Menghini-Nadel im Allgemeinen zwar längere Zylinder gewonnen werden als mit der Tru-Cut Nadel, diese jedoch nicht mehr Portalfelder enthalten. Als Ursache ist anzunehmen, dass die Tru-Cut Nadel durch die Länge der Kerbe im Nadelschaft limitiert ist, im Gegensatz zu der Menghini-Nadel, bei der die Länge des Biopsats nur von der Stärke der Aspiration und der Erfahrung des Untersuchers abhängt.

Mit einer Länge von $1,4 \pm 0,42$ cm stimmt unsere erhobene mittlere Zylinderlänge mit der von Cholongitas et al. überein. Er errechnet aus 14 früheren Studien mit insgesamt 4134 Tru-Cut Biopsien eine mittlere Länge von $1,4 \pm 0,3$ cm.

Unsere Daten zeigen zudem, dass der Nadelkaliber einen nicht unerheblichen Einfluss auf die Biopsiequalität hat. Durch die Verwendung größerer Nadeln können nicht nur signifikant längere Zylinder ($p < 0,01$) gewonnen werden, sie enthalten auch signifikant mehr Portalfelder ($p < 0,05$).

Wie wichtig die Größe der Biopsieprobe ist haben in letzter Zeit mehrere Studien gezeigt. So scheint die Zylinderlänge das Grading und Staging der chronischen Hepatitis erheblich zu beeinflussen. Je kürzer die Gewebestücke desto milder wird die

Erkrankung diagnostiziert. Das bedeutet, dass kleinere und schmalere Proben zu einer Unterschätzung der Schwere und der Ausbreitung einer chronischen Hepatitis führen können [7, 13].

Von Colloredo et al. [13] wird deshalb eine Mindestlänge von 2 cm und von Bedossa et al. [7] sogar 2,5 cm gefordert.

In der Klinik sind solche Anforderungen kritisch zu betrachten, da auf Anhieb meist nicht einmal die Hälfte der Proben bei diesen Kriterien als adäquat gelten. Somit wäre meist mehr als ein Punktionsversuch nötig, was jedoch mit einem ansteigenden Komplikationsrisiko verbunden ist [43].

Um möglichst viele Portalfelder für die histologische Beurteilung zu erhalten, sollte der Biopsiezylinder möglichst als Ganzes dem Pathologen zur Verfügung stehen.

Wenn der Riss bei fragmentierten Zylindern durch ein Portalfeld führt kann dies deren Anzahl verringern.

Durch die Verwendung einer Tru-Cut Nadel, beziehungsweise durch automatische Schneidbiopsiegeräte, können signifikant mehr intakte Gewebeproben gewonnen werden [33, 58]. Unsere Gesamtfragmentationsrate von 25% ist höher als in anderen vergleichbaren Untersuchungen. Andere Arbeiten, die Tru-Cut Nadeln verwendeten, berichten von einer Fragmentationshäufigkeit von 9,7% [33] oder von 9-15% je nach Untersucher [52]. In der Arbeit von Sherman et al. [58] wird wie bei uns ein automatisches Schneidbiopsiesystem eingesetzt. Er kommt ebenfalls zu dem Schluss, dass es weniger fragmentierte Gewebeproben als herkömmliche Nadeln liefert. Das Auftreten von Fragmentation ist bei dieser Untersuchung mit 4,7% angegeben.

Ungewöhnlich ist auch, dass mit zunehmendem Nadelkaliber bei unseren Daten die Fragmentationshäufigkeit signifikant von 19,2% auf 35,3% ($p < 0,01$) ansteigt, statt wie erwartet abnimmt. Auffällig ist, dass der Anstieg der Häufigkeit mit dem Wechsel zu einem anderen Biopsiegerät einhergeht. Im Gegensatz zu dem früher verwendeten Gerät fällt bei dem Jetzigen eine unruhige Nadelführung während des automatischen

Biopsievorgangs auf, was eine Erklärung für die angestiegene Fragmentationshäufigkeit sein könnte.

Tabelle 7: Übersicht über die Zylinderlänge und Portalfeldanzahl in der Literatur

Studie	N	Nadel	Mittlere Länge in cm	Portalfeldanzahl
Chau [9]	50	Menghini (-)	1,8	11
Greiner [25]	354	Menghini 1,2 mm	-	9,6
Caturelli [8]	753	Menghini 1,2-1,4 mm	2,78	-
Röcken [52]	79	Menghini 1,4 mm	2,53	9,7
Papini [48]	200	Menghini 1,6 mm	2,2 (ohne US) 2,8 (mit US)	- -
Siddique [59]	30	Menghini 1,8 mm	1,65	4,5
Gunneson [26]	708	Menghini 1,8 mm	3,2	-
Crawford [15]	16	Menghini 2,1 mm	1,8	8
Gilmore [24]	510	Menghini	4,9% \leq 1,0	-
	990	Tru-Cut	4,6% \leq 1,0	-
Vargas-Tank	132	Menghini	46% \geq 0,5	-
[62]	66	Tru-Cut	94% \geq 0,5	-

Studie	N	Nadel	Mittlere Länge in cm	Portalfeldanzahl
Judmaier [33]	74	Menghini 1,2-1,4 mm	0,8	6
	62	Tru-Cut 2,0 mm	1,2	16
Bateson [6]	36	Menghini 1,8 mm	2,07	-
	41	Tru-Cut 2,1 mm	1,5	-
Farrell [21]	166	Tru-Cut 1,2/1,8 mm	1,62 (ohne US)	7,8 (ohne US)
			1,5 (mit US)	6,3 (mit US)
Chevallier [10]	600	Tru-Cut 1,2 mm	1,01	5,9
Angelucci [3]	1184	Tru-Cut 2,1 mm	-	81% ≥ 3
Eigene Daten		Autom. Schneidbiopsiesystem		
	567	1,2 mm	1,3	40,2% ≥ 7
	334	1,4/1,6 mm	1,6	51,3% ≥ 7

5.4 Der Einfluss des Nadeldurchmessers auf die Komplikationsrate

Das Risiko der perkutanen Leberbiopsie ist allgemein als sehr niedrig zu betrachten. Seit der ersten Biopsie durch Ehrlich [20] vor über 120 Jahren sind viele zum Teil sehr große Studien zu diesem Thema gemacht worden.

Viel diskutiert wurden die möglichen Einflüsse durch die verschiedenen Techniken, Nadeln und andere Faktoren. So zeigt sich zum Beispiel, dass der subkostale Zugang

bei der Punktion mit weniger schwerwiegenden Nebenwirkungen einhergeht als der transthorakale [49]. Auch die möglichen Grunderkrankungen der Patienten müssen hinsichtlich einer Erhöhung des Blutungsrisikos betrachtet werden. Hier spielen vor allem Krebserkrankungen [43] und chronisches Nierenversagen [47] eine zentrale Rolle. Mittlerweile außer Frage steht der Gewinn durch den Einsatz des Ultraschalls. Nachdem die Leberpunktion viele Jahre „blind“, also innerhalb der perkutorisch festgelegten Lebergrenzen erfolgte, wird sie nun fast ausnahmslos unter sonographischer Kontrolle durchgeführt. Dadurch können Fehlpunktionen und Komplikationen minimiert werden [25, 39].

Welche Rolle die verschiedenen verwendeten Nadeln spielen ist nicht einheitlich beschrieben. Es scheint die Tru-Cut Nadel bei gleich bleibendem Risiko bessere Zylinder zu liefern als die klassische Menghini Nadel [14, 33], wobei es auch hier Studien gibt, die durch die Verwendung der Tru-Cut Nadel keinen Vorteil feststellen können [6, 50].

Ob das Komplikationsrisiko abhängig vom Untersucher ist wird ebenfalls strittig diskutiert. Es gibt Arbeiten die für eine Beeinflussung durch die Erfahrung des Untersuchers sprechen [12, 23], aber auch welche die keinen Unterschied bezüglich der Komplikationen zwischen erfahrenen und unerfahrenen Ärzten feststellen konnten [24, 49]. Durch die Verwendung automatischer Biopsiesysteme lässt sich die Erfahrung des Untersuchers als beeinflussende Variable eliminieren [29].

Tabelle 8: Übersicht über die Komplikations- und Todesraten der perkutanen Leberpunktion von 1964-2008

Autor	Jahr	N	Nadel	Schwere Komplikationen	Todesfälle
Thaler [61]	1964	23 382	Menghini	0,11%	0,017%
Lindner [38]	1971	123 000	Menghini 1,2 - 1,8 mm	0,29%	0,015%
Wildhirt [63]	1981	19 563	Menghini 1,8 mm	0,08%	keine
Greiner [25]	1983	354	Menghini ohne US	1,4%	keine
		354	Menghini mit US	0,2%	keine
Judmaier [32]	1983	1 221	Menghini 1,2 - 1,4 mm	0,25%	keine
Sherlock [57]	1984	6 379	Menghini 1,9 mm /Tru-Cut 2,05 mm	0,63%	0,03%
Piccinino [50]	1986	60 611	Menghini 1,4 - 1,6 mm	0,2%	Insgesamt 0,009%
		7 372	Tru-Cut	0,35%	
		293	Vim-Silverman	0,34%	
Colombo [14]	1988	615	Menghini 1,6 mm	0,5%	keine
		577	Tru-Cut 2,05 mm	0,7%	keine
Mc Gill [43]	1990	9 212	Tru-Cut, Jamshidi	0,24%	0,11%
Caturelli [8]	1996	753	Menghini 1,2 - 1,4 mm	0,13%	keine
Lang [35]	1998	3 760	Menghini 1,6 mm	0,35%	keine

Autor	Jahr	N	Nadel	Schwere Komplikationen	Todesfälle
Haage [27]	1999	272	Tru-Cut 1,2 mm	0,6%	keine
			Tru-Cut 2,1 mm	3,0%	keine
Gunneson [26]	2002	1 086	Jamshidi 1,8 mm	0,4%	keine
Terjung [60]	2003	629	Menghini 1,2 - 1,4 mm	1,6%	0,48%
Actis [2]	2007	835	Menghini 1,6 mm	0,12%	keine
Eigene Daten	2008	534	autom. Tru-Cut 1,2 mm	0,2%	keine
			316	1,4 / 1,6 mm	0,3%

Mit insgesamt 0,2% schweren Komplikationen und keinem Todesfall bewegen wir uns im unteren Feld der in der Literatur angegebenen Komplikationsraten. Diese rangieren zwischen 0,08%-3,0%, die Mortalität zwischen 0%- 0,48% [2, 8, 14, 25-27, 32, 35, 38, 43, 50, 57, 60, 61, 63]. Die einzelnen Studien und ihre Ergebnisse hinsichtlich der Morbidität und Mortalität sind in der Tabelle 8 zusammengefasst.

Wie auch in vergleichbaren Studien [23, 49, 50] handelte es sich bei unseren zwei schwereren Zwischenfällen, je einer in der 1,2mm Gruppe und einer in der Gruppe mit den größeren Nadelkalibern, um Blutungskomplikationen. Sie sind allgemein als die häufigsten und schwerwiegendsten Komplikationen zu betrachten.

Eine als leicht einzustufende Nebenwirkung, die wir bei unseren Patienten beobachten konnten, ist eine in den ersten Stunden nach der Punktion auftretende Hypotension

(2,2%/1,3%). Es handelt sich hierbei um eine übliche Komplikation der Biopsie, die auch in anderen Studien mit einer Häufigkeit von 3%-27,5% dokumentiert wurden [2, 45, 49].

In Übereinstimmung mit anderen Studien [23, 27, 63] änderte sich die Komplikationsrate weder bei den leichten, noch bei den schweren Nebenwirkungen durch die Verwendung der größeren Nadelkaliber.

Angaben über Schmerzen nach der Punktion haben in der Literatur eine breite Streuung und rangieren zwischen 1,9%-54% [2, 8, 14, 22, 24-26, 32, 45, 51], im Durchschnitt bei 18%. Die großen Unterschiede zwischen den einzelnen Studien liegen wahrscheinlich darin, dass der Schmerz ein sehr subjektives Phänomen ist und retrospektive Datenerhebungen keine exakten Einschätzungen der persönlichen Beschwerden ermöglichen.

Durch unsere Daten zeigt sich zudem, dass auch der Nadelkaliber einen Einfluss auf die zu erwartenden Schmerzen hat. Bei unseren Patienten, die mit den größeren Nadeln punktiert wurden, traten signifikant häufiger Schmerzen auf als bei der Gruppe mit den kleineren Nadelkalibern (8,6%/13,0%, $p < 0,05$).

6. Zusammenfassung

Ziel dieser Arbeit war es festzustellen, ob der Durchmesser der Punktionsnadel bei Grobnadelpunktionen der Leber einen Einfluss auf die Qualität des Biopsiezylinders sowie auf die Komplikationsrate hat.

Es wurden die Daten von 901 Patienten ausgewertet, die zwischen dem 01.01.1999 und dem 30.09.2006 in unserem Haus punktiert wurden. Dabei wurde bis Ende des Jahres 2002 eine 1,2 mm dicke Nadel verwendet. Ab dann punktierten wir meistens mit einer 1,4 mm oder seltener mit einer 1,6 mm dicken Nadel. Die so entstandenen zwei Patientengruppen haben wir hinsichtlich Länge, Portalfeldanzahl und Fragmentationshäufigkeit der gewonnenen Biopsiezylinder und hinsichtlich der Schmerz- und Komplikationsrate miteinander verglichen.

Durch die Verwendung der größeren Nadeln nahm die mittlere Zylinderlänge signifikant von $1,3\pm 0,4$ cm auf $1,6\pm 0,4$ cm zu.

Darüber hinaus enthielten bei der Punktion mit den großlumigeren Nadeln mit 51,3% signifikant mehr der Gewebeproben sieben oder mehr Portalfelder als in der anderen Gruppe mit 40,2%.

Die Fragmentationshäufigkeit stieg entgegen unserer Erwartungen mit Zunahme des Nadelkalibers von 19,2% auf 35,3% ebenfalls signifikant an. Wir vermuten, dass dies durch den Wechsel auf ein anderes Schneidbiopsiegerät bedingt ist.

In der 1,4 mm/1,6 mm Gruppe klagten nach der Punktion mit 13,0% der Patienten signifikant mehr über Schmerzen als in der 1,2 mm Gruppe, bei der nur 8,6% der Untersuchten über ein Schmerzereignis berichteten.

Die Komplikationsrate änderte sich durch die Verwendung der größeren Nadeln nicht. Durch die verbesserte Qualität der entnommenen Zylinder bei gleichbleibender Komplikationsrate ziehen wir bei der Grobnadelpunktion der Leber die großlumigere

Nadel mit einem Durchmesser von 1,4 mm der kleineren Nadel mit 1,2 mm Durchmesser vor.

Unsere Untersuchung zeigt außerdem, dass die sonographisch gezielte Leberpunktion in der beschriebenen Technik eine sichere Methode mit hoher Aussagekraft ist.

7. Literaturverzeichnis

- 1 Abdi W., Millan J.C., Mezey E.
Sampling variability on percutaneous liver biopsy.
Arch Intern Med. 1979;139(6):667-669
- 2 Actis G.C., Olivero A., Lagget M., Pellicano R., Smedile A., Rizzetto M.
The practice of percutaneous liver biopsy in a gastrohepatology day hospital: a retrospective study on 835 biopsies.
Dig Dis Sci. 2007;52(10):2576-2579
- 3 Angelucci E., Baronciani D., Lucarelli G., Baldassarri M., Galimberti M., Giardini C., Martinelli F., Polchi P., Polizzi V., Ripalti M.
Needle liver biopsy in thalassaemia: analyses of diagnostic accuracy and safety in 1184 consecutive biopsies.
Br J Haematol. 1995;89(4):757-761
- 4 Axenfeld H., Brass K.
Klinische und bioptische Untersuchungen über den sogenannten Icterus catarrhalis.
Frankfurt. Z. Path., 1942; 57: 147-236
- 5 Baron E.
Aspiration for removal of biopsy material from the liver.
Arch. Intern. Med., 1939; 63: 276-289
- 6 Bateson M.C., Hopwood D., Duguid H.L., Bouchier I.A.
A comparative trial of liver biopsy needles.
J Clin Pathol. 1980;33(2):131-133
- 7 Bedossa P., Dargère D., Paradis V.
Sampling variability of liver fibrosis in chronic hepatitis C.
Hepatology. 2003;38(6):1449-1457
- 8 Caturelli E., Giacobbe A., Facciorusso D., Bisceglia M., Villani M.R., Siena D.A., Fusilli S., Squillante M.M., Andriulli A.
Percutaneous biopsy in diffuse liver disease: increasing diagnostic yield and decreasing complication rate by routine ultrasound assessment of puncture site.
Am J Gastroenterol. 1996;91(7):1318-1321

- 9 Chau T.N., Tong S.W., Li T.M., To H.T., Lee K.C., Lai J.Y., Lai S.T., Yuen H.
Transjugular liver biopsy with an automated trucut-type needle: comparative study with percutaneous liver biopsy.
Eur J Gastroenterol Hepatol. 2002;14(1):19-24
- 10 Chevallier P., Ruitort F., Denys A., Staccini P., Saint-Paul M.C., Ouzan D., Motamedi J.P., Tran A., Schnyder P., Bruneton J.N.
Influence of operator experience on performance of ultrasound-guided percutaneous liver biopsy.
Eur Radiol. 2004;14(11):2086-2091
- 11 Cholongitas E., Senzolo M., Standish R., Marelli L., Quaglia A., Patch D., Dhillon A.P., Burroughs A.K.
A systematic review of the quality of liver biopsy specimens.
Am J Clin Pathol. 2006;125(5):710-721
- 12 Chuah S.Y., Moody G.A., Mayberry J. F.
The practice, complications and mortality of liver biopsy: A survey amongst members of the Br. Soc. Gastroenterology.
Gut 1992 Suppl 33: 16
- 13 Colloredo G., Guido M., Sonzogni A., Leandro G.
Impact of liver biopsy size on histological evaluation of chronic viral hepatitis: the smaller the sample, the milder the disease.
J Hepatol. 2003;39(2):239-244
- 14 Colombo M., Del Ninno E., De Franchis R., De Fazio C., Festorazzi S., Ronchi G., Tommasini M.A.
Ultrasound-Assisted Percutaneous Liver Biopsy: Superiority of the Tru-Cut over the Menghini Needle for Diagnosis of Cirrheses.
Gastroenterology 1988; 95: 487-489
- 15 Crawford A.R., Lin X.Z., Crawford J.M.
The normal adult human liver biopsy: a quantitative reference standard.
Hepatology. 1998;28(2):323-331
- 16 Desmet V.J., Gerber M., Hoofnagle J.H., Manns M., Scheuer P.J.
Classification of chronic hepatitis: diagnosis, grading and staging.
Hepatology 1994; 19: 1513-1520

- 17 Dible J.H., Mc Michael J., Sherlock S.P.V.
Pathology of acute hepatitis – Aspiration biopsy studies of epidemic, arsenotherapy and serum jaundice.
Lancet, 1943; 242: 402-408

- 18 Dienstag J.L.
The role of liver biopsy in chronic Hepatitis C.
Hepatology 2002; 36: S152-160

- 19 Dotter C.T.
Catheter biopsy. Experimental technic for transvenous liver biopsy.
Radiology 1964; 82: 312-314

- 20 Ehrlich P., veröffentlicht durch F.T. von Frerichs,
Über den Diabetes.
Hirschwald, Berlin, 1884

- 21 Farrell R.J., Smiddy P.F., Pilkington R.M., Tobin A.A., Mooney E.E.,
Temperley I.J., McDonald G.S., Bowmer H.A., Wilson G.F., Kelleher D.
Guided versus blind liver biopsy for chronic hepatitis C: clinical benefits and costs.
J Hepatol. 1999;30(4):580-587

- 22 Forssell P.L., Bonkowsky H.L., Anderson P.B., Howell D.A.
Intrahepatic hematoma after aspiration liver biopsy. A prospective randomized trial using two different needles.
Dig Dis Sci. 1981 Jul;26(7):631-5

- 23 Froehlich F., Lamy O., Fried M., Gonvers J.J.
Practice and complications of liver biopsy. Results of a nationwide survey in Switzerland. Dig Dis Sci. 1993 Aug;38(8):1480-1484

- 24 Gilmore I. T., Burroughs A., Murray-Lyon I. M.
Indications, methods and outcomes of percutaneous liver biopsy in England and Wales: an audit by the british Society of Gastroenterology and the Royal College of Physicians of London.
Gut 1995; 36: 437-441

- 25 Greiner L, Franken F.H.
Die sonographisch assistierte Leberbiopsie - Ablösung der blinden Leberpunktion?
Dtsch Med Wochenschr. 1983;108(10):368-372

- 26 Gunneson T.J., Menon K.V., Wiesner R.H., Daniels J.A., Hay J.E., Charlton M.R., Brandhagen D.J., Rosen C.B., Porayko M.K.
Ultrasound-assisted percutaneous liver biopsy performed by a physician assistant.
Am J Gastroenterol. 2002;97(6):1472-1475
- 27 Haage P., Piroth W., Staatz G., Adam G., Günther R.W.
CT-gesteuerte perkutane Biopsien zur Klassifizierung von fokalen Leberläsionen:
Vergleich zwischen 14 G- und 18 G-Stanzbiopsienadeln
Rofo. 1999;171(1):44-48
- 28 Häussinger, D.
Leberschäden durch Alkohol.
In: Gerok, W.: Hepatologie. Urban und Schwarzenberg, München 1987,
pp. 351-367
- 29 Hopper K.D., Abendroth C.S., Sturtz K.W., Matthews Y.L., Shirk S.J., Stevens L.A.
Blinded Comparison of Biopsy Needles and Automated Devices In Vitro: 1. Biopsy
of Diffuse Hepatic Disease.
AJR 1993; 161: 1293-1297
- 30 Huard P., May J.M. and Joyeux B.
La ponction biopsie du foie et son utilité dans le diagnostic des affections
hépatiques. Ann. Anat. Path. Anat. Norm. Méd.-chir., 1935; 12: 1118-1124
- 31 Iverson P., Roholm K.
On aspiration biopsy of the liver, with remarks on its diagnostic significance.
Acta Med. Scand., 1939; 102: 1-16
- 32 Judmaier G., Kathrein H.
Ultraschallunterstützte perkutane Leber-, „blind“-Punktion.
Ultraschall Med. 1983;4(2):81-84
- 33 Judmaier G., Prior Ch., Klimpfinger M., Bernklau E., Vogel W., Dietze O., Denk H.
Ist die perkutane Leberbiopsie mit der Trucut (Travenol)-Nadel der Menghini-
Punktion überlegen?
Z Gastroenterol 1989; 27: 657-661

- 34 Knodell R.G., Ishak K.G., Black W.C., Chen T.S., Craig R., Kaplowitz N., Kiernan T.W., Wollmann J.
Formulation and Application of a Numerical Scoring System for Assessing Histological Activity in Asymptomatic Chronic Active Hepatitis.
Hepatology 1981, Vol. 1, No. 5: 431
- 35 Lang M., Neumann U.P., Müller A.R., Bechstein W.O., Neuhaus R. und Neuhaus P.
Komplikationen der perkutanen Leberbiopsie bei Patienten nach Lebertransplantation.
Z Gastroenterol 1998; 36:81
- 36 Layden T.J.
Percutaneous needle biopsy specimens. Sampling variability in patients with chronic hepatitis and cirrhosis.
Arch Intern Med. 1979;139(8):856
- 37 Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Pathologie (DGP), der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) und des Kompetenznetzes (HepNet). Biopsische Diagnostik der chronischen Hepatitis.
Z Gastroenterol 2004; 42: 175-185
- 38 Lindner H.
Das Risiko der perkutanen Leberbiopsie.
Med Klin. 1971;66(25):924-929
- 39 Lindor K.D., Bru C., Jorgensen R.A., Rakela J., Bordas J.M., Gross J.B., Rodes J., McGill D.B., Reading C.C., James E.M., Charboneau J.W., Ludwig J., Batts K.P., Zinsmeister A.R.
The role of ultrasonography and automatic-needle biopsy in outpatient percutaneous liver biopsy.
Hepatology 1996;23(5):1079-1083
- 40 Lucatello L.
Lavori del Congressi di Medicina Interna, Rome, 1895
- 41 Marcellin P., Asselah T., Boyer N.
Fibrosis and disease progression in hepatitis C.
Hepatology 2002; 36: S47-56

- 42 Mavrelis P.G., Ammon H.V., Gleysteen J.J., Komorowski R.A., Charaf U.K.
Hepatic free fatty acids in alcoholic liver disease and morbid obesity.
Hepatology. 1983;3(2):226-231
- 43 McGill D.B., Rakela J., Zinsmeister A.R., Ott B.J.
A 21-year experience with major hemorrhage after percutaneous liver biopsy.
Gastroenterology. 1990;99(5):1396-1400
- 44 Menghini, G.
One-second needle biopsy of the liver.
Gastroenterology 35 (1958) 190
- 45 Minuk G.Y., Sutherland L.R., Wiseman D.A., MacDonald F.R., Ding D.L.
Prospective study of the incidence of ultrasound-detected intrahepatic and
subcapsular hematomas in patients randomized to 6 or 24 hours of bed rest after
percutaneous liver biopsy.
Gastroenterology 1987;92(2):290-293
- 46 Ockner R.K.
Drug induced liver disease.
In: Zakim D., Boyer T.D.
Hepatology, Saunders, W.B., Philadelphia- London 1982, pp 691-722
- 47 Ozdoğan M., Ozgür O., Boyacıoğlu S., Coşkun M., Kart H., Ozdal S., Telatar H.
Percutaneous liver biopsy complications in patients with chronic renal failure.
Nephron. 1996;74(2):442-443
- 48 Papini E., Pacella C.M., Rossi Z., Bizzarri G., Fabbrini R., Nardi F., Picardi R.
A randomized trial of ultrasound-guided anterior subcostal liver biopsy versus the
conventional Menghini technique.
J Hepatol. 1991;13(3):291-297
- 49 Perrault J., McGill D.B., Ott B.J., Taylor W.F.
Liver biopsy: complications in 1000 inpatients and outpatients.
Gastroenterology. 1978;74(1):103-106
- 50 Piccinino F., Sagnelli E., Pasquale G., Giusti G.
Complications following percutaneous liver biopsy. A multicentre retrospective
study on 68,276 biopsies.
J Hepatol. 1986;2(2):165-173

- 51 Rivera-Sanfeliz G., Kinney T.B., Rose S.C., Agha A.K., Valji K., Miller F.J., Roberts A.C.
Single-pass percutaneous liver biopsy for diffuse liver disease using an automated device: experience in 154 procedures.
Cardiovasc Intervent Radiol 2005;28(5):584-588
- 52 Röcken C., Meier H., Klauck S., Wolff S., Malfertheiner P., Roessner A.
Large-needle biopsy versus thin-needle biopsy in diagnostic pathology of liver diseases. Liver 2001; 21: 391-397
- 53 Rösch J., Lakin P.C., Antonovic R., Dotter C.T.
Transjugular approach to liver biopsy and transhepatic cholangiography.
N Engl J Med 1973; 289: 227-231
- 54 Rubin E., Lieber C.S.
Alcohol induced hepatic injury in nonalcoholic volunteers.
New Engl J Med 1968; 278: 869-876
- 55 Schmidt E., Schmidt F.W., Manns M.P.
Lebererkrankungen.
Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbh Stuttgart 2000
- 56 Schupfer F.
De la possibilité de faire intra vitam un diagnostic histo-pathologique précis des maladies du foie et de la rate.
Sem. Méd., 1907; 27: 229-230
- 57 Sherlock S., Dick R., Van Leeuwen D.J.
Liver Biopsy Today, The Royal Free Hospital Experience.
Journal of Hepatology, 1984; 1: 75-85
- 58 Sherman K.E., Goodman Z.D., Sullivan S.T., Faris-Young S.; GILF Study Group.
Liver biopsy in cirrhotic patients.
Am J Gastroenterol. 2007;102(4):789-793
- 59 Siddique I., El-Naga H.A., Madda J.P., Memon A., Hasan F.
Sampling variability on percutaneous liver biopsy in patients with chronic hepatitis C virus infection.
Scand J Gastroenterol. 2003;38(4):427-432

- 60 Terjung B., Lemnitzer I., Dumoulin F.L., Effenberger W., Brackmann H.H., Sauerbruch T., Spengler U.
Bleeding complications after percutaneous liver biopsy. An analysis of risk factors.
Digestion. 2003;67(3):138-145
- 61 Thaler H.
Über Vorteil und Risiko der Leberbiopsiemethode nach Menghini.
Wien Klin Wochenschr. 1964;76:533-538
- 62 Vargas-Tank L., Martínez V., Jirón M.I., Soto J.R., Armas-Merino R.
Tru-cut and Menghini needles: different yield in the histological diagnosis of liver disease.
Liver. 1985 Jun;5(3):178-81
- 63 Wildhirt E, Möller E.
Erfahrungen bei nahezu 20 000 Leberblindpunktionen.
Med Klin. 1981;76(9):254-255
- 64 Zimmermann H.J.
Effects of aspirine and acetaminofen on the liver.
Arch Intern Med 1981; 141: 333-342

8. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Eine chronische Hepatitis B ist durch die vorhandene Milchglashepatozyten zu diagnostizieren (Pfeile).....	15
Abbildung 2: Eine Lymphfollikelbildung bei einer mild entzündlichen, chronischen Hepatitis C.....	15
Abbildung 3: Das ausgeprägte Entzündungszellinfiltrat und die Ausbildung pseudoazinärer Hepatozytenstrukturen (Pfeil) zeigt die hochgradige entzündliche Aktivität dieser autoimmunbedingten Hepatitis.....	15
Abbildung 4: Durch eine Langzeit-Medikamenteneinnahme ist diese chronische Hepatitis mit mäßiger entzündlicher Aktivität entstanden. Es können Eosinophile nachgewiesen werden (Pfeile).....	16
Abbildung 5: Gesamtkollektiv (n= 901) der Patienten, die für diese Arbeit verwendet wurden und deren prozentualer Anteil in den Gruppen.....	21
Abbildung 6: Das seit Oktober 2002 verwendete automatische Schneidbiopsiegerät der Firma Pajunk mit eingelegter Biopsiekanüle.....	23
Abbildung 7: Aussenkanüle und scharf geschliffene Innenkanüle mit Biopsiekammer zur Aufnahme des Gewebezyinders.....	23
Abbildung 8: Ultraschallbild der Leber.....	25
Abbildung 9: Die benötigten Materialien:1. Schneidbiopsiegerät, 2. 10 ml einer 2%igen Xylocain Lösung, 3. Skalpell, 4. Transportgefäß mit 5%iger Formaldehydlösung, 5. Pflaster, 6. sterile Kompressen, 7. Schale.....	26
Abbildung 10: Nach Darstellung der Leber mittels Ultraschall wird die Punktionsstelle markiert.....	26
Abbildung 11: Nach der Desinfektion der Punktionsstelle wird mit 10 ml einer 2%igen Xylocain Lösung eine lokale Anästhesie gesetzt.....	27

Abbildung 12: Nach einer Stichinzision mit dem Skalpell wird die Nadel des Biopsiesystems zwischen den Rippen etwa 4-8 cm tief in der Leber platziert und der Schneidmechanismus durch Knopfdruck ausgelöst..	27
Abbildung 13: Der Gewebezylinder wird aus der Biopsiekammer der Nadel gelöst...	28
Abbildung 14: Der durch die Punktion gewonnene Gewebezylinder.....	28
Abbildung 15: Die histologischen Diagnosen des Patientenkollektivs n=864 in Prozent.....	34
Abbildung 16: Patientenkollektiv (n=893) für die Betrachtung der Zylinderlänge mit Angabe der Patientenzahl und deren prozentualer Anteil in den Nadelgruppen.....	35
Abbildung 17: Boxplotdarstellung der Zylinderlängen in den Nadelgruppen.....	36
Abbildung 18: Patientenkollektiv (n=686) für die Betrachtung der Portalfelder mit Angabe der Patientenzahl und deren Prozentualer Anteil in den Nadelgruppen.....	37
Abbildung 19: Anzahl der Portalfelder im Gewebszylinder in Prozent in den Nadelgruppen.....	38
Abbildung 20: Fragmentationshäufigkeit der Biopsiezylinder in den Nadelgruppen in Prozent.....	39
Abbildung 21: Patientenkollektiv (n=850) für die Betrachtung des Auftretens von Schmerzen und Komplikationen mit Angabe der Patientenzahl und deren prozentualer Anteil in den Nadelgruppen.....	40
Abbildung 22: Das Auftreten von Schmerzen in den Nadelgruppen in Prozent.....	41
Abbildung 23: Das Auftreten von Komplikationen in den Nadelgruppen in Prozent.....	43
Abbildung 24: Notfallsonographie nach Leberpunktion mit einem Leberhämatom der Größe 4,38 x 4,47 cm.....	44

Abbildung 25: Notfallsonographie der Leber nach Leberpunktion mit Gangerweiterung auf 15 mm extrahepatisch durch echoreiches Material bei Verdacht auf Haemobilie.....46

9. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Die Geschichte der Leberbiopsie.....	6
Tabelle 2: Altersverteilung in Lebensjahren in den Nadelgruppen.....	21
Tabelle 3: Geschlechtsverteilung in den Nadelgruppen (n=901).....	22
Tabelle 4: Zylinderlänge in den Nadelgruppen in cm.....	35
Tabelle 5: Portalfeldanzahl im histologischen Präparat in den Nadelgruppen.....	38
Tabelle 6: Prozentualer Anteil der Komplikationen in den Nadelgruppen.....	42
Tabelle 7: Übersicht über die Zylinderlänge und Portalfeldanzahl in der Literatur....	51
Tabelle 8: Übersicht über die Komplikations- und Todesraten der perkutanen Leberpunktion von 1964-2008.....	54

Anhang I

Krankenhaus „Barmherzige Brüder München“

Akademisches Lehrkrankenhaus der TU München

Lehrklinik der Deutschen Akademie für Ernährungsmedizin

Innere Abteilung

Chefarzt Prof. Dr. med. Johannes G. Wechsler



Romanstraße 93
80639 München

Telefon 089/1797-2401

Telefax 089/1797-2420

Prof.Wechsler@barmherzige-muenchen.de

Patientenetikett

Überwachungsprotokoll nach sonographisch gezielter Punktion

Punktion: Feinnadel Grobnadel

Anzahl der Punktionen:

Datum: Uhrzeit: Arzt:

Überwachungsschema

	Puis	Blutdruck	Betruhe	Sandsack
bei Aufnahme				
nach 2 h	X	X	X	X
nach 4 h	X	X	X	X
nach 6 h	X	X	X	□
nach 8 h	X	X	X	□
nach 10 h	X	X	X	□
nach 12 h	X	X	X	□

nach:

Hk-Kontrolle nach 6 Stunden (nur bei Grobnadel-Punktionen)

11.00 Uhr trinken erlaubt

Hk-Kontrolle nach

14.00 Uhr essen erlaubt
wenn keine Beschwerden

Klinischer Lokalbefund nach Überwachung:

.....

Arzt-Unterschrift

Anhang II

Prof. Dr. med. U. Löhrs
Pathologisches Institut der Universität München



Großhadern
Marchioninstr. 27, D - 81377 München
Telefon: (089) 7095-4301
Telefax: (089) 704 098
Rohrpost: 4203

Innenstadt
Thalkirchnerstr. 36
D - 80337 München
Telefon: (089) 5160-4011
Telefax: (089) 5160-4043

Prof. Dr. U.Löhrs * PF 15 17 05 * D-80050 München

Krankenhaus der Barmherzigen Brüder
CA Professor Dr.med.J.G. Wechsler
Innere Abteilung - Sonographie
Station E 3
Romanstrasse 93

D 80639 München

J.-Nr.: **E 9820/05**
Pat. Name: **[REDACTED]**
Pat. Vorname: **(U) [REDACTED]**
Geb. am: **(22 J.) [REDACTED]**
PIN:
Eingegangen: **12.05.2005**

München, den **(ten) 12.05.2005**

Übersandtes Material:

PE Leber.

Mikroskopischer Befund:

Etwa 1,7 cml anges Leberstanz-Biopsie-Material in zahlreichen Stufen (HE, van-Gieson, Berliner-Blau):

die Läppchen-Architektur erhalten, bis zu sieben kleine Portalfelder, teilweise unvollständig angeschnitten. Sie zeigen eine unterschiedliche, herdförmig nur geringgradige, stellenweise bis knapp mittelgradige entzündliche Infiltration vorwiegend durch Lymphozyten mit Beteiligung weniger, z. T. eosinophiler Granulozyten. Dabei ist stellenweise ein aggressives Übergreifen auf das unmittelbar benachbarte, peri-portale Leber-Parenchym erkennbar. Die angeschnittenen Gallengänge zeigen unauffälliges Epithel. Es liegt eine stellenweise geringgradige Fibrose der Portalfelder vor. Intra-lobulär eine nur sehr geringgradige, entzündliche Reaktion mit klein-herdiger Infiltration durch wenige Lymphozyten. Keine Cholestase und kein Siderin nachweisbar.

Kritischer Bericht:

Der Befund entspricht

einer gering- bis herdförmig mittelgradigen chronischen portalen Entzündung, stellenweise mit Zeichen der Aktivität, einer nur sehr geringgradigen portalen Fibrose und einer minimalen intra-lobulären Entzündungsreaktion, somit insgesamt einer herdförmig gering aktiven chronischen HCV-Hepatitis.

Der Befund entspricht einem Grad 2 nach Desmet et al., 1994 bzw. einem HAI-Score von 4 - 8.

Kein Anhalt für zirrhotischen Umbau.

Prof. Dr. Udo Löhrs

Danksagung

Professor J. G. Wechsler hat mir diese Arbeit ermöglicht und mich mit größtem Engagement unterstützt und motiviert. Ihm gilt mein ganz besonderer Dank. Außerdem danke ich dem Mitarbeiter des IMSE am Klinikum Rechts der Isar, Herr Tibor Schuster, für die Beratung und Hilfestellung bezüglich der statistischen Auswertung meiner Daten.

Meinem Freund Christian Himsl danke ich für seine Geduld mit mir und für die Unterstützung bei der Gestaltung der Arbeit.

Des Weiteren möchte ich mich bei meiner Familie bedanken, meiner Mutter Ingrid Matis und meinem Bruder Tomas Matis, die mir stets beratend zur Seite standen.