

**Medizinische Fakultät der
Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg**

Prädiktive Faktoren für den Erfolg einer Leberpunktion

Dissertation
zur Erlangung des akademischen Grades
Doktor der Medizin (Dr. med.)

von Laura Wetterich
geboren am 07.02.1990 in Wertheim am Main

Betreuerin: Frau apl. Prof. Dr. med Cristina Ripoll

Gutachter*in:

Frau apl. Prof. C. Ripoll, Jena

Herr PD T. Karlas, Leipzig

Herr Prof. M. Girndt

04.05.2021

30.09.2021

Referat

Die Leberpunktion ist seit vielen Jahren ein wichtiges diagnostisches Verfahren für Internisten. In den letzten Jahrzehnten ist die Indikation zur Leberpunktion in ständigem Wandel und kann durch neue Methoden der feingeweblichen Untersuchung immer neue Erkenntnisse liefern. Nicht nur diagnostische, sondern auch therapeutische und prognostische Aussagen können mit Hilfe einer Leberpunktion getroffen werden.

Ziel dieser Studie ist es, zunächst die Prävalenz des Erfolges von Parenchym- und Herdpunktionen im Studienzeitraum zu ermitteln. Außerdem sollen Faktoren ermittelt werden, die den Erfolg der Punktion bereits vor der Punktion abschätzen lassen.

Die Studie ist eine retrospektive Querschnittsstudie, die sich über einen Studienzeitraum von drei Jahren erstreckt (01.01.2012 - 31.12.2014). Für diesen Zeitraum wurden alle Leberpunktionen, die am Uniklinikum Halle (Saale) durchgeführt wurden, sowohl Herd- als auch Parenchympunktionen, statistisch ausgewertet und auf verschiedene Faktoren hin untersucht. Um zudem Faktoren zu ermitteln, die dem Untersucher bereits vor der Intervention bekannt sind, wurden die Variablen in zwei Analysen unterteilt.

Der Erfolg einer Leberpunktion wird in dieser Studie definiert als das Festlegen einer Diagnose anhand der histologischen Untersuchungsergebnisse.

Die Erfolgsrate in der gesamten Studienpopulation beträgt 76 %, bei den Parenchympunktionen 87 % und bei den Herdpunktionen 70 %. Dies liegt unter den Erfolgsraten, die in anderen Studien veröffentlicht wurden. Gründe hierfür liegen in der strengen Definition des Erfolges, sowie in fehlenden Ausschlusskriterien und der breit aufgestellten Studienpopulation.

Die Faktoren, die Parenchympunktionen als unabhängige Faktoren in der untersuchten Kohorte beeinflussten sind die Verfettung des Gewebes, die Nadelgröße und der BMI der Patienten. Bei Parenchympunktionen gibt es bisher keine vergleichbaren Aussagen zur Verfettung oder dem BMI des Patienten in Bezug auf den Erfolg einer Punktion. Die Relevanz der Nadelgröße kann durch diese Studie belegt werden und bestätigt dadurch die Studienlage. In der Analyse, die nur Faktoren enthält, die vor der Punktion bereits bekannt sind, zeigt sich der BMI als Einziger relevant. Je höher der BMI desto eher kann eine Diagnose gestellt werden. Für dieses Ergebnis gibt es bisher keine vergleichbaren Daten in der Literatur.

In der Population der Herdpunktionen erweisen sich das Alter des Patienten, die Herdtiefe und die Nadelgröße als unabhängige Faktoren. Die genaue Lokalisation des Leberherdes und das Alter der Patienten finden bisher wenig Beachtung in Studien. Der Einfluss der Nadelgröße kann hingegen, wie auch schon bei den Parenchympunktionen, bestätigt werden. Die statistisch signifikanten Prädiktoren, die bereits vor der Untersuchung feststanden, sind bei den Herdpunktionen die Nadelgröße und die Herdtiefe.

Das bedeutet mit dieser Studie wurden bereits bekannte Prädiktoren bestätigt. Gleichzeitig wurden auch neue Einflussgrößen festgestellt. Diese können in weiteren Studien genauer betrachtet werden.

Wetterich, Laura: Prädiktive Faktoren für den Erfolg einer Leberpunktion, Halle (Saale), Univ., Med. Fak., Diss., 77 Seiten, 2021

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	1
1.1	Geschichtliche Entwicklung der Leberpunktion	1
1.2	Indikation zur Leberpunktion	1
1.2.1	Parenchympunktion	1
1.2.2	Herdpunktion	4
1.3	Kontraindikation	4
1.4	Methode	5
1.4.1	Perkutane Punktion	5
1.4.2	Transjuguläre Punktion	6
1.4.3	Laparoskopische Punktion	7
1.5	Nadelarten	7
1.6	Komplikationen	9
1.7.	Erfolg einer Punktion	12
1.7.1	Definition	12
1.7.2	Prävalenz des Erfolges	13
1.7.3	Einflussfaktoren für den Erfolg einer Leberpunktion	17
1.7.3.1	Patienten-assoziierte Faktoren	17
1.7.3.2	Prozedur-/Technik-assoziierte Faktoren	17
1.7.3.2.1	Ultraschall	17
1.7.3.2.2	Nadelart	19
1.7.3.2.3	Nadelgröße	19
1.7.3.2.4	Probenqualität	20
1.7.3.3	Operateur	21
1.7.3.4	Herdbeschaffenheit	22
2.	Zielstellung und Hypothese	24
3.	Patienten und Methodik	25
3.1.	Studiendesign	25
3.2.	Variablen	26
3.3.	Leberpunktion	27
3.4	Durchführung der Leberpunktion	27
3.5.	Definition einer erfolgreichen Punktion	29
3.6.	Histologische Bewertung	29
3.6.1	Score der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)	29
3.6.2	METAVIR-Score	30
3.6.3	Verfettung des Leberparenchyms	30
3.6.4	Portalfelder	31
3.7	Statistische Auswertung und Datenmanagement	31
4.	Ergebnisse	33
4.1.	Studienpopulation	33
4.2.	Daten der Parenchympunktionen	35
4.2.1	Deskriptive Analyse	35
4.2.2	Univariate Analyse der Prädiktoren der Festdiagnose	39
4.2.3	Multivariate Analyse der unabhängigen Prädiktoren	42
4.3.	Herdpunktionen	43
4.3.1	Deskriptive Analyse	43

4.3.2	Univariate Analyse der Prädiktoren für eine Festdiagnose	45
4.3.3	Multivariate Analyse der unabhängigen Variablen	48
5.	Diskussion	49
5.1.	Erfolgsraten	49
5.2.	Prädiktive Faktoren	51
5.2.1	Parenchypunktionen	51
5.2.1.1	Unabhängige Prädiktoren zur Stellung einer Festdiagnose	51
5.2.1.2	Präinterventionell bekannte unabhängige Faktoren	52
5.2.2	Herdpunktionen	54
5.2.2.1	Unabhängige Prädiktoren zur Sicherung einer Festdiagnose	54
5.2.2.2	Präinterventionell bekannte unabhängige Faktoren	55
5.3.	Limitationen	57
6.	Zusammenfassung	59
7.	Literaturverzeichnis	61
8.	Thesen	69

Selbständigkeitserklärung

Erklärung über frühere Promotionsversuche

Danksagung

Abkürzungsverzeichnis

AIH	Autoimmunhepatitis
ASH	alkoholische Steatohepatitis
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BMI	Body-Mass-Index
CCC	Cholangiozelluläres Karzinom
CI	Konfidenzintervall
CRC	Kolorektales Karzinom
CT	Computertomographie
EASL	Europäische Arbeitsgemeinschaft zum Studium der Leber
EUS TBC	endosonographie-gestützte Biopsie mit Tru-Cut-Nadel
FNH	fokal noduläre Hyperplasie
G	Gauge
GI	Gastrointestinaltrakt
GIST	Gastrointestinaler Stromatumor
Hb	Hämoglobin
HBV	Hepatitis B
HCC	Hepatozelluläres Karzinom
HCV	Hepatitis C
HNO	Hals-Nasen-Ohren
ICC	intrahepatisches Cholangiozelluläres Karzinom
ICR	Interkostalraum
INR	international normalized Ratio
IQB	Interquartilenbereich
(P)LB	(Parenchym-) Leberbiopsie
NASH	nicht-alkoholische Steatohepatitis
NAFLD	nicht-alkoholische Fettlebererkrankung
NET	neuroendokriner Tumor
NOAK	neue orale Antikoagulanzen
NSAR	nicht-steroidale Antirheumatika
NSCLC	nichtkleinzelliges Bronchialkarzinom
OAK	orale Antikoagulanzen
OR	Odds Ratio
PBC	primär biliäre Zirrhose
PEI	perkutane Ethanolinjektion
PSC	primär sklerosierende Cholangitis

RFTA
SD

Radiofrequenzablation
Standardabweichung

1. Einleitung

1.1 Geschichtliche Entwicklung der Leberpunktion

Seit über hundert Jahren ist die Leberpunktion ein hilfreiches diagnostisches Verfahren für Internisten. Die erste Punktion wurde von Paul Ehrlich im Jahre 1883 durchgeführt, um den Glykogengehalt in der Leber bei Diabetespatienten zu ermitteln. (Frerichs 2007; Sheela et al. 2005) Lucatello verwendete 1895 die Leberpunktion um Zytopräparate zu gewinnen, und diese im Ausstrich oder als Zupfpräparat zu untersuchen. Am Anfang des letzten Jahrhunderts wurde die erfolgreiche Leberpunktion mit einer dickeren Nadel - die es ermöglichte das Gewebe einer histologischen Untersuchung zu unterziehen - beschrieben. (Thaler 1987) Iverson und Roholm veröffentlichten 1939 eine Methode, bei der mit drehenden Bewegungen unter der Anlage eines Vakuums durch eine aufgesetzte Spritze eine Nadel in die Leber vorgeschoben wurde. Die intrahepatische Phase dauerte selbst bei einem geübten Untersucher noch mehrere Sekunden lang, was ein zu hohes Komplikationsrisiko mit sich brachte. (Thaler 1987)

Erst Menghini erfand 1958 die „Ein Sekunden Nadelbiopsie“-Methode. (MENGHINI 1958) Die dabei verwendete Nadel hatte einen Durchmesser von 1,2 mm bis 1,4 mm, war nach oben leicht konvex abgeschrägt und verblieb nur den Bruchteil einer Sekunde in der Leber, im Gegensatz zu 6-15 Sekunden, die mit der zuvor üblichen Technik benötigt wurden. Das Blutungsrisiko und die Mortalität ließen sich dadurch deutlich reduzieren. Aufgrund dessen wurde diese Methode zu einer der wichtigsten für die Gewinnung von Lebergewebe. (Rustagi et al. 2010; Sheela et al. 2005)

1.2 Indikation zur Leberpunktion

1.2.1 Parenchypunktion

Obwohl die Leberpunktion ursprünglich hauptsächlich als diagnostisches Mittel entwickelt wurde, hat sie derzeit breitere Anwendung im klinischen Alltag. Zusätzlich zu ihrer Nutzung als diagnostisches Werkzeug wird die histologische Beurteilung des Leberparenchyms zur Prognosestellung sowie zur Therapieführung einer bekannten Lebererkrankung verwendet (siehe Tabelle 1).

Tabelle 1

Diagnostik	<ul style="list-style-type: none"> • Unklare Leberwerterhöhung • Fieber unklarer Genese • nach Lebertransplantation
Prognose	<ul style="list-style-type: none"> • Entzündungsgrad • Stadium der Fibrose
Therapie	<ul style="list-style-type: none"> • Autoimmunhepatitis

Modifiziert nach (Rockey et al. 2009; Filingeri et al. 2015)

Diagnostik:

Trotz der Fortschritte der Labordiagnostik verbleibt die Ursache der chronischen Leberwerterhöhung nicht selten unbekannt. Wenn keine Verdachtsursache aus der Anamnese oder der Labordiagnostik zu eruieren ist, oder z.B. mehrere mögliche Lebererkrankungen gleichzeitig in Frage kommen, dann können die Ergebnisse aus der Untersuchung des Gewebes wichtige Hinweise auf den Grund der Erkrankung liefern. (Filingeri et al. 2015)

Im akuten Kontext einer schweren Hepatitis und bei akutem Leberversagen kann eine Leberbiopsie wichtige diagnostische Informationen erbringen, die für den Patienten entscheidend sein können. (Polson und Lee 2005) Bei diesen Patienten ist die perkutane Durchführung einer Leberbiopsie bei schlechten Gerinnungsparametern erschwert, so dass eine Alternative wie die transjuguläre Leberbiopsie bevorzugt wird. (Dechene et al. 2014; Singhal et al. 2012; Miraglia et al. 2006)

Klassischerweise wird die Leberbiopsie auch bei unklarem Fieber empfohlen. (Rockey et al. 2009) In diesem Fall wird sowohl eine histologische Untersuchung als auch eine mikrobiologische Kultur des Leberparenchyms veranlasst. Diese Indikation einer Leberbiopsie kommt durch die verbesserte serologische und mikrobiologische Diagnostik heutzutage nur noch selten zum Einsatz. (Kallinich T., Lainka E., Berner R., Niehues T. 2013)

Nach einer Lebertransplantation ist die Leberbiopsie ein wichtiges diagnostisches Mittel zur raschen Beurteilung des Leberparenchyms bei Leberwerterhöhung. Insbesondere da nach einer Lebertransplantation mehrere Ursachen für diese Erhöhung (z.B. Abstoßungsreaktionen, medikamenteninduzierte Störungen, virale Infektionen und Gallengangsverletzungen) in Frage kommen, die jedoch unterschiedliche therapeutische Strategien benötigen. (Filingeri et al. 2015)

Prognose:

Durch die histologische Untersuchung einer Leberbiopsie können nicht nur die Diagnose der Lebererkrankung gestellt, sondern auch prognostische Informationen erhalten werden.

Bei chronischen Lebererkrankungen ist die Fibrose eine der wichtigsten prognostischen Faktoren. Die Leberfibrose ist die Folge der chronischen Entzündung im Lebergewebe und gipfelt in einer Leberzirrhose. In einer retrospektiven Studie mit 619 Patienten mit NAFLD zeigte sich, dass das Fibrosestadium als einziges histologisches Merkmal mit dem Langzeitüberleben, der Lebertransplantationsrate und anderen Leber-assoziierten Ereignissen korrelierte. (Angulo et al. 2015)

Dennoch ist in den letzten Jahren die Indikation einer Leberbiopsie zur Abschätzung des Fibrosegrades insbesondere bei viraler Hepatitis in den Hintergrund gerückt, da mehrere alternative nichtinvasive Verfahren entwickelt wurden, die das Ausmaß der Fibrose ebenfalls gut abschätzen können. (EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis 2015)

Therapie:

In der Behandlung der Autoimmunhepatitis sollte vor der Absetzung der immunsuppressiven Therapie eine Leberbiopsie erfolgen. Bei Bestätigung einer minimalen Entzündung wäre das Absetzen der Immunsuppression mit einer erhöhten Rezidivrate verbunden. (EASL Clinical Practice Guidelines: Autoimmune hepatitis 2015)

Die folgende Tabelle bietet eine Übersicht verschiedener Krankheiten und die Rolle der Leberbiopsie bei deren Diagnose oder Therapieplanung.

Tabelle 2

erforderlich	hilfreich	nicht nötig
M. Wilson	HCV	PBC
AIH	HBV	PSC*
Alpha-1-Antitrypsinmangel	ASH/NASH	
Porphyrien	Hämochromatose	
Nicht zirrhotische portale Hypertension	Medikamentös-toxische Zirrhose	

*außer bei der „small-duct“ PSC (Lindor et al. 2015)

1.2.2 Herdpunktion

Nach der Entwicklung der bildgebenden Verfahren und der Möglichkeit zur Echtzeit-Kontrolle des Punktionsweges wurde die Punktation von Herden ausgebaut. Leberherde können benigne oder maligne sein. Letztere gehen primär von der Leber aus oder sind Metastasen eines Malignoms anderen Ursprungs. (Campbell und Reddy 2004)

Einige Diagnosen lassen sich schon anhand von Sonographie- oder CT-Befunden eindeutig stellen und machen eine Leberpunktion unnötig. Hierzu zählen die fokal noduläre Hyperplasie, das Hämangiom und die Leberzyste. (Rockey et al. 2009) Die Leberherdbiopsie ist indiziert, wenn eine nichtinvasive Diagnose nicht gestellt werden kann oder Gewebe benötigt wird, um damit weitere Tests durchzuführen. Bei einer malignen Erkrankung können mittels Leberbiopsie und dem gewonnenen Gewebe Mutationen erkannt werden wodurch individuelle Therapien eingeleitet werden können. (z.B. Mammakarzinom, Kolonkarzinom, NSCLC). (Allegra et al. 2009, Aggarwal 2014, Niu et al. 2015)

1.3 Kontraindikation

Die genaue Einteilung und Beurteilung der Kontraindikationen ist schwierig, da die Datenlage nicht ausreichend ist und viele der alten Studien den heutigen Standards nicht entsprechen. Außerdem spielen die lokalen Bedingungen und die Expertise eine wichtige Rolle in der Entscheidung. Deshalb werden viele der Kontraindikationen als relativ eingestuft. (Rockey et al. 2009)

Tabelle 3

Absolut	Relativ
Fehlende Einwilligung	Aszites
Echinokokkuszysten	Adipositas per magna
	Schlechtes Gerinnungsprofil *
	Unkooperativer Patient
	Rechtsseitiges Pleuraempyem oder suphrenischer Abszess
	Extrahepatische Cholestase
	Chilaiditi-Syndrom

*Je nach Klinik sind die genauen Grenzwerte unterschiedlich. Beispielhaft könnte folgendes Gerinnungsprofil erforderlich sein: Prothrombinzeit nicht größer als 4 Sekunden im Vergleich zur Kontrolle, der INR nicht größer als 1,6, die Thrombozytenzahl 60.000/mm³ nicht unterschreiten und die Blutungszeit nicht länger als 10 Minuten. (Bravo et al. 2001) In Zukunft könnten für die Untersuchung des Gerinnungsstatus bei Patienten mit Leberzirrhose andere Verfahren eine wichtige Rolle spielen und auf weitere Parameter, die hierfür von Bedeutung sind aufmerksam gemacht werden. (Bedreli et al. 2016; Saner und Kirchner 2016)

Die Frage nach den geeigneten Gerinnungsparametern und der Pausierung von blutverdünnenden Medikamenten wird kontrovers diskutiert. Im Jahr 2001 wurde die Einnahme von NSAR in den letzten 7-10 Tagen vor der Intervention noch als Kontraindikation beschrieben. (Bravo et al. 2001) Dennoch stellte sich in einer neueren Studie mit insgesamt 15181 CT- oder ultraschall-gestützten Biopsien, davon 3636 Leberbiopsien, heraus, dass das Blutungsrisiko statistisch nicht signifikant erhöht war (0,6 % vs. 0,4 %; p-Wert = 0,34), wenn die Patienten Acetylsalicylsäure vor der Untersuchung eingenommen hatten. (Atwell et al. 2010) Gemäß den Leitlinien der Gesellschaft für interventionelle Radiologie ist bei einer transabdominellen Leberbiopsie die Pausierung von Acetylsalicylsäure nicht mehr erforderlich. (Patel et al. 2012) Die Einnahme von Clopidogrel sollte jedoch 5 Tage vor der Intervention unterbrochen werden. Im Jahr 2015 wurde eine Interventionsstudie der deutschen Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin veröffentlicht, in der 8172 ultraschall-gestützte perkutane Biopsien (5903 Leberpunktionen) eingeschlossen wurden. Da ein erhöhtes Blutungsrisiko bei Patienten mit blutverdünnenden Medikamenten (Thrombozytenaggregationshemmer, direkte orale Antikoagulantien (Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban), niedermolekulare Heparine, NSAR) gesehen wurde (0,82 % vs. 0,37 %), empfahlen die Autoren, dass das Risiko für jeden Patienten einzeln abgewägt und je nach Indikation der blutverdünnenden Medikation ein Absetzen dieser diskutiert werden sollte. (Strobel et al. 2015)

1.4 **Methode**

Für eine Leberparenchympunktion sind drei Methoden bekannt, die sich in ihrem Zugangsweg unterscheiden: perkutan, transjugulär (intravenös), oder laparoskopisch.

1.4.1 **Perkutane Punktion**

Eine perkutane Punktion ist schnell, mit relativ wenig Aufwand und ohne spezielle Geräte durchführbar. Daher ist dies die Methode der Wahl, wenn die Krankengeschichte des Patienten und die technischen Gegebenheiten es zulassen. (Bravo et al. 2001)

Eine perkutane Leberpunktion kann auf drei unterschiedliche Arten erfolgen: Blind, Ultraschall gestützt und mit real-time Ultraschall.

Die Stelle für eine blinde Leberpunktion wird durch anatomische Kenntnisse und Perkussion festgelegt. (Karamshi 2008) So bestimmt man den geeigneten Interkostalraum (meist 7. oder 8. ICR) und die Punktion kann in der mittleren Axillarlinie,

mit Nadelführung Richtung kontralateraler Mamille, durchgeführt werden. (Al Knawy und Shiffman 2007; Sheela et al. 2005)

Bei der Ultraschall-gestützten Ausführung wird eine geeignete intercostale Stelle zum Punktieren mithilfe des Ultraschalls gesucht und diese dann auf der Haut markiert. (Al Knawy und Shiffman 2007) Die weitere Durchführung der Leberpunktion unterscheidet sich nicht von der blinden Punktion. (Rockey et al. 2009)

Die dritte Methode ist die Punktion unter real-time Ultraschall. Hierbei ist während der kompletten Punktion ein Ultraschallbild der Leber und der Nadel zu sehen. (Karamshi 2008) Entweder werden spezielle Ultraschallköpfe verwendet, in denen schon eine Führungsschiene für die Nadel vorhanden ist oder es wird freihändig punktiert. Bei dieser Art der Punktion kann auch subkostal punktiert werden.

Der Vorteil einer Punktion unter real-time Ultraschall ist die Reduktion von postinterventionellen Schmerzen, Hypotension und Blutungen. (Sporea et al. 2008; Lindor et al. 1996) Außerdem konnte gezeigt werden, dass die Proben mit real-time Ultraschall länger waren und mehr Portalfelder enthielten. (Chevallier et al. 2004; Lindor et al. 1996) Im Gegenteil dazu zeigte eine größere Studie (n=631), die die real-time Ultraschall Methode mit der Ultraschall-gestützten verglich, keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf Sicherheit und Probenqualität. (Manolakopoulos et al. 2007)

1.4.2 **Transjuguläre Punktion**

Bei der transjugulären Methode wird ein Katheter unter radiologischer Sicht über die rechte Vena jugularis interna bis in die rechte Lebervene vorgeschoben. Von dort aus erfolgt die Punktion. Bei dieser Methode werden Nachblutungen seltener hämodynamisch relevant, da das ausgetretene Blut dem Sichkanal folgt und in die rechte Lebervene fließt. Somit bleibt es dem Blutkreislauf erhalten. Daher ist bei einem schlechten Gerinnungsprofil des Patienten eine transjuguläre Punktion zu bevorzugen. (Karamshi 2008) Ebenso kann bei großen Mengen Aszites, einer extremen Adipositas oder bei einer sehr kleinen, harten, zirrhotischen Leber der transjuguläre Zugang gewählt werden. (Sherlock et al. 1985; Rockey et al. 2009) Ein weiterer Vorteil des transjugulären Zuganges ist, dass neben der Entnahme der Gewebeprobe auch der portale Venendruck gemessen werden kann, was bei Leberzirrhosepatienten eine wichtige diagnostische und prognostische Information bietet. (Sheela et al. 2005; Ripoll et al. 2007) Jedoch sind die Gewebeproben bei transjugulärem Weg oft kleiner und fragmentiert, was eine tatsächliche Diagnose erschweren kann. (Sheela et al. 2005) Eine retrospektive Studie verglich transjuguläre (n=36) mit perkutanen ultraschall-gestützten

(n=202) Biopsien, die von interventionellen Radiologen ausgeführt wurden. Bei den transjugulär durchgeführten Biopsien wurde zusätzlich zur Gewebeentnahme auch der portale Venendruck gemessen. Die transjugulären Biopsien erbrachten in 91,9 % der Fälle eine Diagnose, wohingegen bei 99,5 % der perkutanen Biopsien eine Diagnose gestellt werden konnte. (Hardman et al. 2011)

1.4.3 **Laparoskopische Punktion**

Eine laparoskopische Leberbiopsie wird entweder unter Vollnarkose im OP-Saal oder mit lokaler Anästhesie und Sedierung durchgeführt. (Rockey et al. 2009) Sie bietet den Vorteil, dass der Untersucher die Leber visuell beurteilen kann. Durch die direkte Sicht auf die Leber können gezielte Areale punktiert werden, wodurch die Probe mit einer höheren Wahrscheinlichkeit repräsentativ ist. (Tannapfel et al. 2012) Diese Methode bietet den zusätzlichen Vorteil, dass, bei Auftreten von postpunktionellen Blutungen, direkt interveniert und die Blutung gestoppt werden kann. (Rockey et al. 2009) Aufgrund der Entwicklung der minimalinvasiven Laparoskopie ist diese Methode auch bei Patienten mit höherem Blutungsrisiko einsetzbar. (Denzer et al. 2003) Studien verglichen die perkutane mit der laparoskopischen Leberbiopsie. In einer prospektiven Studie wurden 857 Punktionen durchgeführt, 415 perkutan und 442 laparoskopisch. Verglichen wurde das Erkennen von zirrhotischen Leberparenchymveränderungen bei chronischen Lebererkrankungen. Die Analyse ergab, dass eine Zirrhose besser diagnostiziert werden konnte, wenn sowohl die visuelle Beurteilung der Leberoberfläche als auch die histologische Untersuchung berücksichtigt wurde. (Denzer et al. 2007)

Durch die immer fortgeschrittenere Sonographietechnik kann heutzutage die Leberoberfläche auch ohne laparoskopischen Eingriff sehr genau und gut beurteilt werden, sodass dieser methodische Vorteil in Zukunft in den Hintergrund rücken könnte. Die laparoskopische Leberpunktion ist außerdem mit höheren Kosten, Aufwand und Komplikationsraten vergesellschaftet. (Sheela et al. 2005) Zu diesen Komplikationen gehören die Verletzung der Bauchwand, intraperitoneale Verletzungen, die Risiken einer Sedierung und Blutungen. (Rockey et al. 2009)

1.5 **Nadelarten**

Eine Leberbiopsie kann über die obengenannten Punktionswege mit verschiedenen Nadelarten durchgeführt werden: Aspirationsnadeln oder Schneidbiopsienadeln

Die Aspirationsnadeln sind Hohlnadeln, die mit einer Spritze verbunden sind. Die Nadel wird in die Leber eingeführt. Aufgrund des darauffolgenden Ziehens am Spritzenkolben entsteht ein Vakuum, wodurch Lebergewebe in die Nadel hineingesaugt wird. (Sheela et al. 2005) Die intrahepatische Phase liegt bei circa einer Sekunde. Je länger die Nadel bei der Punktion in der Leber verweilt, desto größer ist die Gefahr eine Blutung zu erzeugen. (Sheela et al. 2005)

Die Schneidbiopsienadeln gewinnen das Gewebe mit einem Stanzzylinder. Die Nadel wird ins Leberparenchym beziehungsweise den Leberherd vorgeschoben. Dann schiebt sich die Außenkanüle um die Nadel/Stilet, sodass die Probe gesichert ist und weniger leicht fragmentiert. Dies kann manuell oder automatisch geschehen. (Rockey et al. 2009)

Bei den automatischen Schneidbiopsienadeln stehen halbautomatische und vollautomatische Nadeln zur Verfügung. Die Wahl zwischen diesen beiden Systemen hängt von der Erfahrung des Arztes und den Gegebenheiten der Klinik ab. (Sporea et al. 2008)

Tabelle 4

	Namen	Vorteile	Nachteile
Aspirationsnadeln	Menghini, Klatskin, Jamshidi	<ul style="list-style-type: none"> • Kurze intrahepatische Phase • weniger Blutungen als Schneidbiopsienadeln 	<ul style="list-style-type: none"> • Leichte Fragmentierung der Gewebeprobe
Schneidbiopsienadeln	Vim-Silverman, Tru-cut	<ul style="list-style-type: none"> • Weniger Fragmentierung als Aspirationsnadeln • gut bei Fibrose und Zirrhose 	<ul style="list-style-type: none"> • Höheres Blutungsrisiko als Aspirationsnadeln
Automatische Schneidbiopsienadeln	BioPince, Autovac	<ul style="list-style-type: none"> • Kürzeste intrahepatische Phase • gut für unerfahrene Ärzte • längere Gewebeproben 	<ul style="list-style-type: none"> • Anstieg der postinterventionellen Schmerzen und des Analgetikagebrauchs • weniger Portalfelder als bei Aspirationsnadeln

(Lindor et al. 1996; Man et al. 2004; Sheela et al. 2005; Mueller et al. 2012; Piccinino et al. 1986; Tannapfel et al. 2012; Sherman et al. 2007; Rockey et al. 2009)

Die Nadeln sind in unterschiedlichen Größen verfügbar, welche meist in Gauge angegeben werden. Bei Nadeln unter 1 mm (>18 G) wird von einer Feinnadelaspiration gesprochen. (Mueller et al. 2012; Riemann et al. 2008) Das Blutungsrisiko sinkt bei kleineren Nadeln (2,7 % Blutungen bei einem Nadeldurchmesser von 16 G und 0 % Blutungen bei einem Nadeldurchmesser von 21 G) (Mueller et al. 2012), jedoch ist die

Erfolgsrate für die histologische Diagnose höher mit größeren Nadeln (14-18 G 96,8 % vs. 20 G 84,1 %). (Kadri Aribas et al. 2010) Daher sollte immer das Risiko-Nutzen-Verhältnis überprüft und individuell entschieden werden, welche Nadel für den Patienten die geeignete ist. (Tannapfel et al. 2012)

1.6 **Komplikationen**

Die Komplikationen der Leberbiopsie können in leichte und schwere unterteilt werden. Bei ersteren ergeben sich keine oder nur minimale Konsequenzen, während eine schwere Komplikation einer Therapie bedarf oder sogar zum Tode führt. (Strobel et al. 2015)

Die Mehrheit der Komplikationen (60 %) tritt innerhalb der ersten 2 Stunden auf und es finden sich 96 % aller Komplikationen in den ersten 24 Stunden nach Punktion. (Piccinino et al. 1986; van Leeuwen et al. 1995)

Tabelle 5

Leichte Komplikationen	Schwere Komplikationen
Leichte Schmerzen, teilweise mit Ausstrahlung in die rechte Schulter	Schwere Blutungen
Leichte Hypotension bei vagaler Symptomatik	Hämobilie
Leichte Blutung	Biliäre Peritonitis
Hämatom der Leber (je nach Ausmaß)	
	Gallenblasenperforation
	Hämatothorax
	Darmperforation
	Abbrechen der Biopsienadel
	Stichkanalmetastasen

Modifiziert nach (Sheela et al. 2005)

Das Risiko für Blutungen steigt bei Patienten, die schon vor der Untersuchung ein erhöhtes Blutungsrisiko hatten, bei mykobakteriellen Infektionen, akutem Leberversagen, fortgeschrittener Leberzirrhose, Kortikoidtherapie, Metamizoleinnahme, oder malignen Geschehen, insbesondere Leukämie und Lymphomen und bei Patienten mit abnormalen Gerinnungsparametern. (Terjung et al. 2003; McGill et al. 1990; Mueller et al. 2012)

Die Mortalität nach einer Leberbiopsie steht meist in Beziehung mit Blutungskomplikationen. Die beschriebenen Mortalitätsraten unterscheiden sich in jeder Studie und liegen abhängig von Fragestellung, Methode und Patientenkollektiv zwischen

0,0 % und 1,6 %. Studien, in denen die Mortalität von Leberbiopsien ermittelt wurde, werden in Tabelle 6 gezeigt.

Tabelle 6

	Jahr	Anzahl Punktion	Punktion	Modalität	Mortalität (%)	Biopsienadel
Whitmire	1985	151	Parenchym+Herd	retrospektiv	0,66	18-20G
Maharaj	1986	75	Parenchym+Herd	prospektiv	0	TruCut
Piccinino	1986	68276	Parenchym+Herd	retrospektiv	0,009	14G, 15G
Lichtman	1987	184	Parenchym	retrospektiv	0	16G
Fröhlich	1989	3501	Parenchym+Herd	retrospektiv	0,08	15G, 16G
Buscarini	1990	2091	Herd	retrospektiv	0	21G-23G
Maharaj	1992	2646	Parenchym+Herd	prospektiv+retrospektiv	0,3	TruCut
Janes	1993	405	Parenchym	retrospektiv	0	TruCut, Jamshidi
Fornari	1994	395	Herd		0	21G, 22G, 23G
Douds	1995	182	Parenchym+Herd	retrospektiv	0	Nicht erwähnt
Dusenbery	1995	50	Herd	prospektiv	0	18G, 20G
Gilmore	1995	1500	Parenchym+Herd	retrospektiv	0,13-0,33	Menghini, TruCut
Lachaux	1995	144	Parenchym		0	14G
Huang	1996	455	Herd		0	12G, 13G, 14G, 16G
Lindor	1996	836	Parenchym	prospektiv	0	14G, 15G
Stone	1996	168	Parenchym+Herd	retrospektiv	0,5	Schneidbiopsie
Yu	1997	139	Herd	prospektiv	0	18G
Thampanitchawong	1999	484	Parenchym+Herd	retrospektiv	1,6	Menghini
Cadranel	2000	2084	Parenchym	prospektiv	0	Menghini, TruCut
Scheimann	2000	249	Parenchym+Herd	retrospektiv	0,4	15G-18G
Durand	2001	137	Herd		0	14G, 16G, 18G
Monalto	2001	1581	Parenchym+Herd	retrospektiv	0,06	16G
Rossi	2001	142	Parenchym		0	14G, 16G, 18G
Yu	2001	64	Herd	prospektiv	0	18G, 22G
Spiezia	2002	418	Parenchym	retrospektiv	0	18G
Chevallier	2003	600	Parenchym	prospektiv	0	18G
Kader	2003	58	Parenchym	prospektiv	0	Schneidbiopsie
Nobili	2003	144	Parenchym	retrospektiv	0	18G
Terjung	2003	629	Parenchym+Herd	retrospektiv	0,48	15G+16G
Brunetti	2004	151	Parenchym	prospektiv	0	16G, 20G
Sporea	2004	1460	Parenchym	retrospektiv	0	14G+15G
DeMan	2004	464	Parenchym	prospektiv	0	14G
Azzam	2005	66	Parenchym	retrospektiv	0	15G
Firpi	2005	3214	Parenchym+Herd		0,06	15G
Maturen	2005	128	Herd	retrospektiv	0	18G
Ratziu	2005	51	Parenchym	prospektiv	0	16G
Rivera-Sanfeliz	2005	154	Parenchym	retrospektiv	0	18G
Amaral	2006	65	Parenchym	retrospektiv	0	17G, 18G, 20G, 21G

Fortsetzung Tabelle 6

	Jahr	Anzahl Punktion	Punktion	Modalität	Mortalität (%)	Biopsienadel
Firpi	2006	3214	Parenchym+Herd	retrospektiv	0,06	15G
Van der Poorten	2006	1389	Parenchym+Herd	retrospektiv	0,28	Menghini, TruCut
Actis	2007	835	Parenchym	retrospektiv	0	14G
Denzer	2007	857	Parenchym	prospektiv	0	15G
Huang	2007	3806	Parenchym		0	18G
Manolakoupolos	2007	631	Parenchym	retrospektiv	0	16G, 18G
Myers	2008	4275	Parenchym+Herd	retrospektiv	0,14	verschiedene
Padia	2008	539	Parenchym+Herd	retrospektiv	0	18G
Appelbaum	2009	208	Herd	retrospektiv	0	18G
Pietrobbattista	2009	421	Parenchym	retrospektiv	0	18G
Vuppalanchi	2009	50	Parenchym	prospektiv	0	18G
Weigand	2009	715	Parenchym	retrospektiv	0	15G
Cevik	2010	236	Parenchym	retrospektiv	0	16G
Harwood	2010	107	Parenchym	retrospektiv	0	16G
Hardman	2010	238	Parenchym+Herd	retrospektiv	0,4	18G
Seeff	2010	2740	Parenchym	retrospektiv	0	Meist 16G
West	2010	61187	Parenchym+Herd	retrospektiv	0,2	Nicht angegeben
Yoon	2010	44	Herd	prospektiv	0	18G
Potter	2011	294	Parenchym+Herd	retrospektiv	0	14G-22G
Aribas	2012	841	Herd	retrospektiv	0	14G-18G, 20G
Matos	2012	513	Parenchym+Herd	retrospektiv	0	16G
Müller	2012	2229	Parenchym+Herd	prospektiv	0	15G, 21G
Sporea	2012	596	Parenchym	retrospektiv	0	14G, 15G
Szymczak	2012	1412	Parenchym	retrospektiv	0	15G, 13G
Tzortzis	2012	134	Herd	prospektiv	0	18G
Boskovic	2013	156	Parenchym	retrospektiv	0	14G, 16G
Caliskan	2013	1018	Parenchym	retrospektiv	0	18G-20G
El-Shabrawi	2013	80	Parenchym		0	13G, 14G
Govender	2013	597	Parenchym+Herd	retrospektiv	0	15G-20G
Incao	2013	1955	Parenchym	retrospektiv	0	16G, 18G
Westheim	2013	311	Parenchym+Herd	retrospektiv	0	18G
Vijayaraghavan	2014	771	Parenchym	retrospektiv	0,13	18G, 20G
Filingeri	2015	847	Parenchym	retrospektiv	0	16G
Honar	2015	209	Parenchym+Herd	retrospektiv	0,5	Nicht erwähnt

Andere Komplikationen sind nur selten beschrieben wie Stichkanalmetastasen (Tzortzis et al. 2012; Chang et al. 2005; Huang et al. 1996), arteriovenöse Fisteln (Rustagi et al. 2010), das Abbrechen der Biopsienadel (Sheela et al. 2005), allergische Reaktionen auf das Lokalanästhetikum (Malnick und Melzer 2005) oder das subkutane Emphysem (Rustagi et al. 2010).

1.7 **Erfolg einer Punktion**

1.7.1 **Definition**

Verschiedene Studien haben den Erfolg einer Leberpunktion auf viele Arten definiert. Der Erfolg einer Leberbiopsie kann unterschiedlich für eine Leberparenchym- oder Leberherdpunktion bewertet werden. Bei einer Leberherdpunktion ist nicht nur die Gewinnung von Material von Bedeutung, sondern dieses Material muss von einer gezielten Stelle der Leber entnommen werden.

Einige Studien werten die Leberbiopsie als erfolgreich, wenn bei Parenchypunktionen eine Gewebeprobe erlangt worden ist oder bei Herdpunktionen die Nadel im Herd war und eine Gewebeprobe entnommen werden konnte. (Weigand und Weigand 2009; Lee et al. 2015)

Darüber hinaus ist es möglich die Unversehrtheit des Gewebes beziehungsweise das Nicht-fragmentieren der Probe als ein Erfolgsmerkmal zu definieren. (Yu et al. 2001)

Für die Beurteilung des Lebergewebes können unterschiedliche Bewertungsverfahren (Knodell et al. 1981; Ishak et al. 1995) zu Hilfe genommen werden wie z.B. die Bewertung mittels eines histologischen Scores. Ein weiteres Erfolgsmerkmal kann also sein, dass eine Einteilung in solch ein Bewertungsverfahren erfolgreich angewendet werden kann. Dies ist sinnvollerweise nur bei Leberparenchypunktionen als Erfolg zu werten. (Cevik et al. 2010)

Bei Leberherdpunktionen besteht die Möglichkeit den Erfolg einer Biopsie durch den Nachweis von Malignität in der Gewebeprobe zu definieren, wenn es sich um einen malignitätsverdächtigen Herd handelt. (Lee et al. 2015)

Im Gegensatz dazu haben andere Studien eine detaillierter gestaltete Definition des Erfolgs einer Leberbiopsie. Es ist nicht ausreichend nur Gewebe zu gewinnen, sondern anhand des gewonnenen Materials muss das Stellen einer Diagnose möglich sein. Diese Variante hängt dann nicht nur von den Eigenschaften des Patienten und dem durchführenden Arzt ab, sondern auch von der histologischen Bearbeitung und den Pathologen, die das Gewebe untersuchen. (Aribaş et al. 2012; Cakmakci et al. 2013; Govender et al. 2013)

1.7.2 **Prävalenz des Erfolges**

Die Häufigkeit einer erfolgreichen Leberpunktion ist abhängig von der Definition. Der Erfolg wird in den meisten Studien daran gemessen, ob eine Diagnosefindung mit dem gewonnenen Gewebe möglich ist. In den Tabellen 7.1 bis 7.3 findet sich eine Aufstellung aller Studien, die zu diesem Thema Daten ermittelt haben. Die Studien wurden nach Parenchym- und Herdpunktionen sortiert.

Tabelle 7.1 Diffuse Lebererkrankungen

Autor	Jahr	Anzahl Biopsie	Nadel	Kollektiv	Modalität	Durchführender Arzt	Ziel der Studie	Erfolgsrate	Definition Erfolg
Cakmakci	2013	1018	18G Automatische Schneidbiopsienadel	Diffuse Lebererkrankungen	retrospektiv	Nicht erwähnt	Wirksamkeit, Komplikationen, Sicherheit und Nützlichkeit von PLB bei diffusen Lebererkrankung herausfinden	98,30%	Diagnose möglich
Szymczak	2012	1412	13-15G Aspirationsnadel	Chronische Lebererkrankungen	retrospektiv	Infektiologe	Sicherheit und Erfolgsrate von blinder PLB	91,70%	Repräsentative Gewebeprobe
Cevik	2010	236	Automatische Schneidbiopsienadel	Chronische Hepatitis C	retrospektiv	Infektiologe	Komplikationen und Probenqualität bei chron. Hep.	87,70%	Knodell Score anwendbar
Harwood	2010	107	16G Jamshidi	Diffuse Lebererkrankungen	retrospektiv	Gastroenterologe	Blinde PLB bei adipösen Kindern	100,00%	Diagnose möglich
DeWitt	2009	21	19G Quick-Core	Diffuse Lebererkrankungen	prospektiv	Gastroenterologe	Erfahrung mit EUS-TCB bei benignen Lebererkrankungen	90,00%	Diagnose möglich
Actis	2007	835	14G Menghini	Diffuse Lebererkrankungen	retrospektiv	Gastroenterologe	Bericht über PLB aus einem Krankenhaus	99,80%	Diagnose möglich
Rivera-Sanfeliz	2005	154	18G Schneidbiopsienadel	Diffuse Lebererkrankungen	retrospektiv	Radiologe, Assistenzarzt unter Aufsicht	Erfahrungsbericht mit 18G Nadel	98,70%	Diagnose möglich
Sporea	2004	1460	14&15G Menghini	Diffuse Lebererkrankungen	retrospektiv	Nicht erwähnt	Erfahrungsbericht zu LB aus einem Krankenhaus	98,63%	Diagnose möglich
Spiezia	2002	418	18G automatische Nadel	Diffuse Lebererkrankungen	retrospektiv	Nicht erwähnt	Vergleich der Sicherheit bei ambulanten & stationären LB	100,00%	Diagnose möglich
Rossi	2001	142	14G, 16G, 18G Schneidbiopsienadel	Diffuse Lebererkrankungen	prospektiv	Nicht erwähnt	PLB Ultraschall-gestützt durch anterior subcostale Route	99,30%	Diagnose möglich
Cadranel	2000	2084	Menghini & Tru Cut	Diffuse Lebererkrankungen	prospektiv	Gastroenterologe & Radiologe	Nationale Umfrage in Frankreich zur Praxis der LB	98,50%	Diagnose möglich

(Cakmakci et al. 2013; Szymczak et al. 2012; Cevik et al. 2010; Harwood et al. 2010; DeWitt et al. 2009; Actis et al. 2007; Rivera-Sanfeliz et al. 2005; Sporea et al. 2004; Spiezia et al. 2002; Rossi et al. 2001; Cadranel et al. 2000)

Tabelle 7.2 Leberherde & diffuse Lebererkrankungen

Autor	Jahr	Anzahl Biopsie	Nadel	Kollektiv	Modalität	Durchführender Arzt	Ziel der Studie	Erfolgsrate	Definition Erfolg
Govender	2013	597	15&18G Easy Core, 16&18&20G Coaxial, 16G Biopince	Leberherde & diffuse Lebererkrankung	retrospektiv	Radiologe	Sicherheit und Wirksamkeit von PLB bei Kindern	99,70%	Diagnose möglich
Howlett	2012	3496	14-20G Schneidbiopsienadel	Leberherde & diffuse Lebererkrankung	retrospektiv	Radiologe	Leberbiopsie in UK, nationale Befragung (audit)	97,96%	Diagnose möglich
Matos	2012	513	16G automatische Nadel	Leberherde & diffuse Lebererkrankung	retrospektiv	Radiologe	Effektivität und Sicherheit von US-gestützter PLB bei Kindern	99,30%	Diagnose möglich
Potter	2011	294	14-22G Biopince & Quick-core	Leberherde & diffuse Lebererkrankungen	retrospektiv	Radiologe	Sicherheit von PLB bei Kindern	99,70%	Diagnose möglich
Padia	2009	539	18G Schneidbiopsienadel	Leberherde & diffuse Lebererkrankungen	retrospektiv	Radiologe	Wirksamkeit und Sicherheit bei real-time PLB	98,50%	Diagnose möglich
Weigand	2009	715	Aspirationsnadel	Leberherde & diffuse Lebererkrankungen	retrospektiv	Nicht erwähnt	Vergleich ambulant und stationär	99,40%	Gewinnung von Lebergewebe
Chevallier	2004	600	18G Aspirationsnadel	Leberherde & diffuse Lebererkrankungen	prospektiv	Radiologe	Einfluss von Erfahrung auf Erfolg der PLB	97,30%	Diagnose möglich
De Man	2004	464	14G Automatische Schneidbiopsienadel, 14G Schneidbiopsienadel	Leberherde & diffuse Lebererkrankungen	prospektiv	Nicht erwähnt	Existieren Vorteile bei automatischen Schneidnadeln, hängen sie von der Erfahrung des Arztes ab	100,00%	Gewinnung von Lebergewebe
Gilmore	1995	1500	Tru-cut & Menghini	Leberherde & diffuse Lebererkrankungen	retrospektiv	Gastroenterologe, general medicine	PLB in England und Wales	95,00%	Diagnose möglich
Whitmire	1985	151	18-20G Aspirations- und Schneidbiopsienadel	Leberherde & diffuse Lebererkrankung	retrospektiv	Radiologe	Indikation, Technik und Risiken von CT- oder US-gestützten LB	91,70%	Diagnose möglich

(Govender et al. 2013; Howlett et al. 2012; Matos et al. 2012; Padia et al. 2009; Potter et al. 2011; Weigand und Weigand 2009; Chevallier et al. 2004; Man et al. 2004; Gilmore et al. 1995; Whitmire et al. 1985)

Tabelle 7.3 Leberherde

Autor	Jahr	Anzahl Biopsie	Nadel	Kollektiv	Modalität	Durchführender Arzt	Ziel der Studie	Erfolgs rate	Definition Erfolg
Lee	2015	21	22G & 25 G	Leberherde	prospektiv	Nicht erwähnt	Endoskopisch gestützte Feinnadelbiopsie bei Leberherden	90,50%	Malignität bestätigt
Aribas	2012	1300	20G Aspirationsnadel & <19G Schneidbiopsienadel	Leberherde	retrospektiv	Radiologe	Unterschiede zwischen Nadelgrößen	89,20%	Diagnose möglich
Tzortzis	2012	134	Halbautomatische Schneidbiopsienadel	Leberherde	prospektiv	Radiologe	Sicherheit und Wirksamkeit von Tru-cut-Nadeln mit herausnehmbarem Innenteil	99,25%	Diagnose möglich
Appelbaum	2009	240	18G Biopince	Leberherde	retrospektiv	Radiologe	Faktoren, die den Erfolg von PLB bei Leberherden beeinflussen	98,60%	Diagnose möglich
Ziwen Guo	2002	119	22G Chiba Nadel	Leberherde	retrospektiv	Radiologe	Effektivität und Komplikationen einer FNA	99,00%	Diagnose möglich
Yu	2001	64	18G automatische Schneidbiopsienadel & 22G Schneidbiopsienadel	Leberherde <1cm	prospektiv	Radiologe	Genauigkeit der PLB in Leberherden <1cm	99,00%	Scharfer Rand der Gewebeprobe
Durand	2001	137	14-18G Nadeln	Patienten mit V.a. HCC	retrospektiv	Nicht erwähnt	Nutzen von US-gestützter LB bei HCC	91,00%	Diagnose möglich
Huang	1996	455	14&16G Vim-Silverman 12&13G Tru-cut	Patienten mit HCC	retrospektiv	Nicht erwähnt	Nutzen von LB bei HCC, Erfahrungen aus 10 Jahren	86,00%	Diagnose bei 1.Biopsie
Fornari	1994	395	22G Feinnadel & 21-23G Schneidbiopsienadel	Leberherde <3cm	prospektiv	Nicht erwähnt	FNB bei Leberherden <3cm	98,70%	Diagnose möglich
Buscarini	1990	2091	21&23G Aspirations-, 21&22G Schneidbiopsienadel	Leberherde	retrospektiv	Nicht erwähnt	Technik und Genauigkeit der FNB bei Leberherden	98,60%	Diagnose möglich

(Lee et al. 2015; Aribas et al. 2012; Tzortzis et al. 2012; Appelbaum et al. 2009; Guo et al. 2002; Yu et al. 2001; Durand et al. 2001; Durand et al. 2001; Huang et al. 1996; Fornari et al. 1994; Buscarini et al. 1990)

1.7.3 Einflussfaktoren für den Erfolg einer Leberpunktion

Je nachdem ob es sich um eine Leberparenchypunktion oder eine Leberherdpunktion handelt, unterscheiden sich die Faktoren, die einen Einfluss auf den Erfolg der Punktion haben. Im Folgenden werden Faktoren, die anhand von Studien untersucht wurden, näher betrachtet.

1.7.3.1 Patienten-assoziierte Faktoren

Wenige Studien haben die Patientencharakteristika untersucht, die einen Einfluss auf den Erfolg einer Leberpunktion haben. Bei adipösen Patienten, insbesondere bei Adipositas per magna ist eine Leberpunktion perkutan oft erschwert, da die Leber nur schwer erreichbar ist und die Darstellbarkeit der Läsionen bei Leberherdpunktionen kompliziert ist. Viele Autoren sehen eine Adipositas sogar als relative Kontraindikation für eine perkutane Punktion an. (Rockey et al. 2009; Bravo et al. 2001)

Dem gegenüber steht eine retrospektive Studie aus dem Jahr 2010 in der 107 Leberparenchymbiopsien untersucht wurden. 30 davon wurden an adipösen Kindern (BMI>95. Perzentile) durchgeführt und 77 an normalgewichtigen. Es fanden sich weder in der Länge der Biopsie ($2,01 \text{ cm} \pm 1,29 \text{ cm}$ adipös vs. $1,52 \text{ cm} \pm 1,06 \text{ cm}$ normalgewichtig), bei der Anzahl der Versuche ($1,5 \pm 0,7$ adipös vs. $1,7 \pm 0,7$ normalgewichtig), noch bei der Anzahl der Portalfelder ($9,8 \pm 5,8$ adipös vs. $9,9 \pm 3,8$ normalgewichtig) Unterschiede. (Harwood et al. 2010)

Die Mitarbeit der Patienten bezüglich Atemkommandos ist gerade bei kleinen Läsionen essentiell für den Erfolg der Untersuchung. Da sich die Leber bei jedem Atemzug mehrere Zentimeter im Abdomen verschiebt, kann es notwendig werden, dass der Patient während der Punktion die Luft anhält, um die Leber bzw. den Leberherd in einer bestimmten Position zu halten. Wenn der Patient dazu nicht in der Lage ist, kann die Punktion von Leberherden, die nur in einer bestimmten Atemposition erreicht werden können, massiv erschwert, wenn nicht sogar unmöglich sein. (Yu et al. 2001)

1.7.3.2 Prozedur-/Technik-assoziierte Faktoren

1.7.3.2.1 Ultraschall

Mehrere Studien haben sich mit dem Einfluss der Unterstützung der Leberpunktion mittels Ultraschalles befasst. Dieser Einflussfaktor betrifft nur Leberparenchypunktionen, da bei Leberherdpunktionen der Ultraschall (bzw ein anderes bildgebendes Verfahren) eine Voraussetzung zur Durchführung ist.

In der Studie von Lindor et al wurden 836 Patienten untersucht und in vier Gruppen abhängig von Nadelart und Steuerung mit Ultraschall eingeteilt (Biopsie mit TruCut-Nadel (mit Ultraschall: n=216; ohne Ultraschall: n=204) oder mit einer automatischen Nadel (mit Ultraschall: n=207; ohne Ultraschall: n=209)). Die Gewebeprobe mit Ultraschall waren minimal länger, als die, die ohne Ultraschallunterstützung gewonnen wurden ($1.7 \text{ mm} \pm 0.5$ vs. $1.6 \text{ mm} \pm 0.5$, p-Wert < 0,05). Nach Analyse aller Ergebnisse kamen die Autoren zu dem Schluss, dass die Nutzung des Ultraschalls zwar etwas längere Proben ermöglicht, im Allgemeinen aber keinen signifikanten Einfluss auf das Erlangen einer adäquaten Gewebeprobe oder das Ausmaß der Fragmentierung der Gewebeprobe hat. (Lindor et al. 1996)

Aus dem gleichen Jahr gibt es eine retrospektive Studie mit 753 Patienten, die sich einer perkutanen Leberpunktion unterzogen. In der historischen Kontrollgruppe (n=702) ohne Ultraschall lag die Erfolgsrate bei 89,5 %, wohingegen in der Ultraschall-gestützten Gruppe 97,5 % der Biopsien erfolgreich waren (p-Wert = 0,0001). (Caturelli et al. 1996)

Eine retrospektiv deskriptive Studie ohne statistische Auswertung befasste sich mit Leberpunktionen bei Kindern (n=140) und verglich ultraschall-gestützte (n=76) mit blind durchgeführten Biopsien (n=64). Als Ergebnis der Studie stellte sich heraus, dass jede Biopsie in der ersten Gruppe erfolgreich war, in der zweiten Gruppe allerdings 10 Biopsien kein oder nur ungenügendes Material hervorbrachten, was einer Erfolgsrate von nur 84,4 % entsprach. (Nobili et al. 2003)

Ein systematischer Review bezüglich der Qualität von Leberparenchymbiopsien von insgesamt 162 Studien wurde von Cholongitas et al durchgeführt. Die Qualität der Leberbiopsie wurde durch die Länge der Probe sowie der Anzahl an kompletten Portalfeldern bewertet. Sie verglichen unter anderem die Durchführung der Leberbiopsie unter Ultraschallsicht (n=5392) und die Gewebeprobe, die blind entnommen wurden (n=1369). Die Zuhilfenahme von Ultraschall führte zu einer signifikant längeren Gewebeprobe ($20,5 \text{ mm}$ vs. $14,4 \text{ mm}$; p-Wert = 0,021) und tendenziell zu einer erhöhten Anzahl der Portalfelder ($8,3$ vs. $5,3$; p-Wert = 0,13). (Cholongitas et al. 2006)

Der Vergleich zwischen real-time Ultraschall und Ultraschall-gestützter Punktion wurde in einer Studie mit 631 Parenchypunktionen gezogen. Wie bereits unter 1.4.1 erwähnt fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Methoden (96,65 % vs. 93,85 % Erfolgsrate, p-Wert = 0,12). (Manolakopoulos et al. 2007)

1.7.3.2.2 **Nadelart**

Die Länge und das Volumen der Gewebeprobe sind bei Menghini- und Tru-cut-Nadeln ähnlich. (Sheela et al. 2005) Je nach vermuteter Erkrankung ist es jedoch wichtig die richtige Nadelart zu wählen, da manche Nadeln für bestimmte Veränderungen in der Leber besser geeignet sind als andere (siehe Kapitel 1.5). Die Fragmentierung des Gewebes spielt eine Rolle bei der Auswertbarkeit durch den Pathologen. Da z.B. zirrhotisches Leberparenchym dazu neigt zu fragmentieren, sollten hier Schneidbiopsienadeln bevorzugt werden. (Rockey et al. 2009)

Aribas et al verglichen kleine Aspirationsnadeln (20 G) und große Schneidbiopsienadeln (<19 G) bei der Punktion von fokalen Leberläsionen. Sie untersuchten dies retrospektiv an 1300 Punktionen und kamen zu dem Ergebnis, dass große Nadeln (<19G) eine deutlich höhere Sensitivität, Spezifität und Genauigkeit aufweisen als kleine Nadeln (20G). Bei Lebermetastasen und hepatozellulärem Karzinom (HCC) konnten 85% bzw. 85,5% in der Gruppe der kleinen Nadeln und 96,9% bzw. 97,9% in der Gruppe der großen Nadeln diagnostiziert werden. Die Aussagekraft dieser Studie ist jedoch eingeschränkt, da zwar unterschiedliche Nadelarten miteinander verglichen wurden, diese aber zusätzlich verschiedene Durchmesser hatten, wodurch nicht eindeutig zu erkennen ist, ob die Unterschiede in den Erfolgsraten mit der Größe oder der Art der Nadel in Zusammenhang standen. (Aribaş et al. 2012)

Eine oben bereits erwähnte Studie verglich neben der Nutzung von Ultraschall auch zwei verschiedene Nadeltypen miteinander. Es konnte kein signifikanter Unterschied für den Erfolg einer Punktion zwischen TruCut-Nadeln und den automatischen Nadeln nachgewiesen werden, auch wenn die Gewebeproben der automatischen Nadeln leicht größer waren ($1.7 \text{ mm} \pm 0.6$ vs. $1.5 \text{ mm} \pm 0.5$, p-Wert = 0.05). (Lindor et al. 1996)

Des Weiteren befasste sich eine andere Studie mit einer sehr ähnlichen Fragestellung und verglich händische TruCut-Nadeln mit automatischen TruCut-Nadeln in 464 Punktionen. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der Länge der Gewebeproben, der Anzahl der Punktionsversuche sowie im Erfolg der Biopsie, der als Materialgewinnung definiert wurde. (Man et al. 2004)

1.7.3.2.3 **Nadelgröße**

Die Nadelgröße hat Einfluss auf die Breite der Gewebeprobe und diese wiederum korreliert mit der Anzahl der Portalfelder in der entnommenen Parenchymprobe. Bei den Gewebeproben mit einem Durchmesser von nur 1 mm ist die Zahl der kompletten

Portalfelder im Vergleich zu den Gewebeproben, die 1,4 mm dick sind geringer (p -Wert $< 0,001$). Dadurch kann es zu einer Fehleinschätzung des Schweregrades der chronischen Hepatitis kommen. (Colloredo et al. 2003)

Sporea evaluierte den Einfluss der Nadelgröße auf die Anzahl der Portalfelder bei 596 Ultraschall-gestützte Leberpunktionen, die auf Grund des Verdachts einer chronischen Lebererkrankung, durchgeführt wurden. Es kamen 16G und 14G Menghini-Nadeln zum Einsatz, wobei die Gewebeproben, die mit den größeren Nadeln gewonnen wurden, signifikant mehr Portalfelder enthielten (24,5 vs. 20,8; p -Wert = 0,003). (Sporea et al. 2012)

1.7.3.2.4 Probenqualität

Um hohe Erfolgsraten zu erzielen werden gut auswertbare Gewebeproben benötigt. Die Qualität einer Gewebeprobe wiederum ist abhängig von der Länge, der Breite und der Fragmentierung sowie der Anzahl an Portalfeldern, die zu sehen sind. (Bravo et al. 2001) In den amerikanischen Richtlinien für die klinische Praxis werden Gewebeproben bei Leberparenchypunktionen als ausreichend angesehen, die mindestens 11 Portalfelder enthalten. (Rockey et al. 2009) Für die Einstufung einer chronischen Hepatitis ist ebenfalls aufgezeigt worden, dass die Genauigkeit der Bewertung steigt, wenn die Gewebeprobe mindestens 11 Portalfelder enthält. (Colloredo et al. 2003; Cholongitas et al. 2006)

Nichtsdestotrotz kann die Anzahl von Portalfeldern nur a posteriori unter histologischer Sicht bewertet werden und nicht während der Leberbiopsie. Mehrere Studien haben sich mit der Länge der Probe auseinandergesetzt, die als Schätzwert für die Anzahl von kompletten Portalfeldern herangezogen werden kann.

Colloredo et al untersuchten 161 Gewebeproben von Leberpunktionen bei Hepatitis B und C Patienten. Es zeigte sich, dass eine Reduktion der Länge zu einer verminderten Zahl an Portalfeldern führte (≥ 3 cm = 22,4 Portalfelder vs. 1 cm = 6,4 Portalfelder). Dies wiederum zog eine Fehleinschätzung des Schweregrades der entzündlichen Aktivität (≥ 3 cm = 49,7% milde Inflammation vs. 1 cm = 86,6% milde Inflammation) und der Fibrose (≥ 3 cm = 59% milde Fibrose vs. 1 cm = 80,1% milde Fibrose) bei kleineren bzw. kürzeren Gewebeproben nach sich. Je größer die Probe, desto genauer und besser konnte der Schweregrad der Erkrankung daher eingeschätzt werden. (Colloredo et al. 2003)

In der Tat führt eine Gewebeprobe von einer Leberparenchypunktion, die 1cm oder länger ist, 14,72-mal eher zu einer Diagnose (95% CI, 1.94–111.72), im Vergleich zu

einer Probe, die kleiner als 1cm wäre. (Manolakopoulos et al. 2007) Diese Studie hat auch ermittelt, dass, wenn die Leberbiopsie in drei Fragmente oder mehr zerfallen ist, die Wahrscheinlichkeit steigt, dass keine Diagnose gestellt werden kann, im Vergleich zu weniger fragmentierten Proben (OR 9,09 (95% CI, 3.03–24.39; p-Wert < 0.001)). (Manolakopoulos et al. 2007)

1.7.3.3 Operateur

In der obengenannten Studie von Cholongitas et al. bezüglich der Qualität von Leberparenchympunktionen, waren die Gewebeproben signifikant länger bei erfahreneren Operateuren (>100 Leberbiopsien) (20,4 mm vs. 16 mm, p=0,026). Auf die Anzahl der Portalfelder hatte die Erfahrung des Operateurs allerdings keinen signifikanten Einfluss (8 vs. 7,3; p=0,7). (Cholongitas et al. 2006)

Eine zweite retrospektive Studie untersuchte die Erfahrung des Arztes in einer Studie mit 1412 Leberparenchymbiopsien. Die Erfahrung des Arztes wurde anhand der vorgewiesenen klinischen Praxis eingestuft. In dieser Studie zeigte sich eine signifikant höhere Fehlerrate (kein Erfolg bei der Punktion) bei den Biopsien der unerfahreneren Ärzte (<2Jahre klinische Praxis) als bei den erfahreneren Ärzten (8,5 % vs. 3,7 %; p=0,002). (Szymczak et al. 2012)

Eine Studie mit 464 Punktionen evaluierte die Erfahrung des Arztes (erfahren >50 TruCut Biopsien; unerfahren <50 TruCut Biopsien) und die Nadelart (händisch zu bedienende vs. automatische TruCut-Nadel). Sowohl die Nadelarten als auch die Ärztgruppen wurden miteinander verglichen. Hierbei zeigte sich, dass die automatischen Nadeln gerade bei unerfahrenen Ärzten mit größerer Sicherheit eine adäquate Gewebeprobe lieferten, weshalb die Autoren eben jene für diese Ärzte empfahlen. (Man et al. 2004)

Im Gegensatz dazu zeigten andere Studien keine Auswirkung der Erfahrung der Operateure auf den Erfolg der Biopsie. In einer Studie mit 311 Leberpunktionen bei Kindern wurden die Operateure nach der Anzahl der von ihnen in den zwei Jahren ausgeführten Punktionen in <10 (15% der Biopsien) und >10 (85% der Biopsien) unterteilt. Die Gruppen unterschieden sich nicht in der Rate der inadäquaten Probengewinnung, durch die eine Diagnosestellung nicht möglich gewesen ist (6,3 Gewebeproben ± 4,6 vs. 2,3 Gewebeproben ± 2,5; p-Wert = 0,10). (Westheim et al. 2013)

Ähnliche Ergebnisse zeigte die Studie von Chevallier et al. in der 600 Leberparenchypunktionen untersucht wurden. Hier wurden unerfahrenere Ärzte (weniger als 15 durchgeführte perkutane Leberbiopsien) und erfahrene Ärzte (mehr als 150 durchgeführte perkutane Leberbiopsien) verglichen. Obwohl es keinen signifikanten Unterschied in der histologischen Auswertbarkeit der Gewebeproben gab (96 % vs. 97,8 %), hatten erfahrene Ärzte längere Proben (9,5 mm vs. 10,3 mm, p-Wert = 0,01) und eine erhöhte Anzahl an Portalfeldern (5,4 vs. 6,1 , p-Wert = 0,01), sodass bei erfahrenen Ärzten signifikant öfter ein METAVIR-Score bestimmt werden konnte (92,5 % vs. 96,9 %). (Chevallier et al. 2004)

1.7.3.4 Herdbeschaffenheit

Bei Leberherdpunktionen spielen nicht nur die bereits beschriebenen Faktoren eine Rolle bei dem Erhalt von repräsentativen Proben, sondern auch die Beschaffenheit des Herdes. Zum einen ist die Lokalisation des Herdes von Bedeutung und zum anderen die Größe. (Campbell und Reddy 2004) Dies wurde in einer deskriptiven Studie ohne statistische Auswertung mit 455 Leberbiopsien bei HCC-Patienten näher beschrieben. Die Gründe für den Fehlschlag in der ersten Biopsie (14%) werden in Tabelle 8 aufgelistet. (Huang et al. 1996) Mehrere der genannten Gründe zeigen Charakteristika der Herde auf.

Tabelle 8

Ursache für misslungene Biospie
Tumorgröße <2cm
Schwierige Lokalisation (Nähe zum Zwerchfell, zur Oberfläche oder im posterioren oberen Segment)
Tumor im linken Leberlappen und sehr mobil
Diffuser Tumortyp mit kleinen Läsionen
Infiltrativer Tumortyp ohne genau abgrenzbare Läsionen
Nekrotische Läsion
Patient kann Luft nicht anhalten
Unerfahrener Untersucher

Modifiziert nach (Huang et al. 1996)

Ähnliche Ergebnisse zeigte eine Studie von Durand, die 137 Patienten eingeschloss. Es sollte die Sicherheit und Genauigkeit der perkutanen Ultraschall-gestützten Leberbiopsie bei der Diagnostik eines HCC sowie die Wahrscheinlichkeit von Stichkanalmetastasen

untersucht werden. Die Patienten hatten alle eine Leberpunktion 3 Monate vor einer operativen Entfernung eines Teiles der Leber oder einer Transplantation der Leber aufgrund des Verdachtes auf ein HCC. Bei dieser Studie gab es 10% falsch negative Diagnosen durch die Leberpunktionen, die anhand der histologischen Untersuchung des Gewebes nach der Operation entdeckt wurden. Es stellte sich heraus, dass 9 der 13 falsch diagnostizierten Gewebeproben aus dem posterioren und superioren Bereich der Leber stammten und daher deutlich schwerer zu punktieren waren. Dies entsprach in der multivariaten Analyse einem statistisch signifikanten Ergebnis (p -Wert $< 0,001$) und deutet Vorteile in der Punktion von anterior und inferior gelegenen Herden an. Interessanterweise ist in dieser Studie die Größe der Läsion kein unabhängiger Prädiktor der Genauigkeit der Leberbiopsie. (Durand et al. 2001)

Eine weitere Studie befasste sich mit 395 Patienten, die einen Leberherd ≤ 3 cm aufwiesen. Diese wurden alle mittels Feinnadelbiopsie untersucht. Es zeigte sich, dass Herde zwischen 2,1cm und 3cm mit höherer Sicherheit (90 %) erfolgreich punktiert werden konnten als die kleineren Herde (Herde ≤ 1 cm 87,5 % Erfolgsrate; Herde zwischen 1,1 cm und 2,0 cm 81,7 % Erfolgsrate). Außerdem war die Punktion eines Herdes in Segment VI (84,6 %) oder im linken Leberlappen (88,4 %) weniger oft erfolgreich, als in Segment V (94,5 %), VII (90,9 %) oder VIII (100 %). (Fornari et al. 1994)

Eine retrospektive Studie mit insgesamt 1910 Leberherdbiopsien kam hingegen zu dem Schluss, dass weder die Lokalisation des Herdes (p -Wert = 0,22) noch seine Größe (p -Wert = 0,16) Einfluss auf den Erfolg der Punktion haben. Die Studie zeigte jedoch, dass Metastasen mit signifikant weniger Versuchen erfolgreich punktiert werden konnten als nicht-Metastasen-Herde (p -Wert $< 0,001$). (Appelbaum et al. 2009)

Eine Studie mit 64 Patienten mit Leberherden, die kleiner 1cm waren, reüssierte, dass auch solch kleine Herde erfolgreich punktiert werden können und formulierte einige Empfehlungen. Zunächst solle sichergestellt werden, dass die Nadel tatsächlich den Herd treffen wird. Hierzu müsse auf beiden Seiten der Nadel noch deutlich die Abgrenzung des Herdes im Ultraschall sichtbar sein. Ein weiterer wichtiger Punkt sei die Verwendung von Schneidbiopsienadeln, da hiermit weniger Fragmentierungen verursacht würden. Der letzte Hinweis der Autoren besagte, dass die Gewebeprobe genau inspiziert werden solle, damit schon vor der Untersuchung durch den Pathologen eingeschätzt werden könne, ob die Probe relevantes Gewebe enthält. Dies erkenne man daran, dass die Ränder der Gewebeprobe glatt begrenzt seien und verschiedene Gewebestrukturen in der Probe zu sehen seien. (Yu et al. 2001)

2. Zielstellung und Hypothese

Der Erfolg und die Erfolgsraten einer Leberpunktion hängen stark von der Definition des Erfolges ab. In der Literatur sind große Unterschiede bei den Erfolgsraten zu vermerken. Diese sind abhängig zum einen von der reinen Definition des Erfolges, aber auch vom Studiendesign, der Patientenpopulation und dem Punktionsziel (Parenchym- oder Herdpunktion).

Einige Studien haben sich bereits mit den Faktoren, die Einfluss auf den Erfolg einer Punktion haben, beschäftigt und verschiedene Prädiktoren identifiziert. Diese schließen Patientenmerkmale, Methodik (Ultraschall-gestützt, real-time Ultraschall, blind), Zugangsweg (perkutan, transjugulär), Probenqualität und Untersucher-assoziierte Faktoren mit ein. Bis dato hat keine Studie die unabhängige Rolle aller Faktoren, sowohl bei Leberparenchym- und Leberherdpunktionen, gleichzeitig untersucht. Des Weiteren sind manche dieser Faktoren dem Untersucher vor der Untersuchung noch nicht bekannt und können daher nicht optimiert oder angepasst werden, um den Erfolg einer Punktion zu verbessern.

Daher sind die Ziele dieser Studie folgende:

- Die Prävalenz der erfolgreichen Leberparenchymbiopsien
- Die Prävalenz der erfolgreichen Leberherdbiopsien
- Die Identifikation von unabhängigen Prädiktoren einer erfolgreichen Biopsie bei Leberparenchympunktionen.
- Die Identifikation von unabhängigen Prädiktoren, die präinterventionell bekannt sind und den Erfolg einer Leberparenchympunktion beeinflussen.
- Die Identifikation von unabhängigen Prädiktoren einer erfolgreichen Biopsie bei Leberherdpunktionen.
- Die Identifikation von unabhängigen Prädiktoren, die bereits präinterventionell bekannt sind und den Erfolg einer Leberherdpunktion beeinflussen.

3. Patienten und Methodik

3.1 Studiendesign

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive monozentrische Querschnittsstudie. Der Zeitraum der Betrachtungen erstreckt sich vom 01.01.2012 bis zum 31.12.2014. Alle Leberpunktionen, die in diesen drei Jahren am Universitätsklinikum Halle in der Inneren Medizin durchgeführt wurden und die Bedingungen der Einschlusskriterien erfüllten, fanden Einzug in unsere Studie. Auch Patienten deren Punktion frustan verlief und kein Material gewonnen werden konnte, wurden in unsere Berechnungen einbezogen. In Abbildung 1 ist die Zusammensetzung der Kohorte grafisch dargestellt. Ein- und Ausschlusskriterien sind wie folgt:

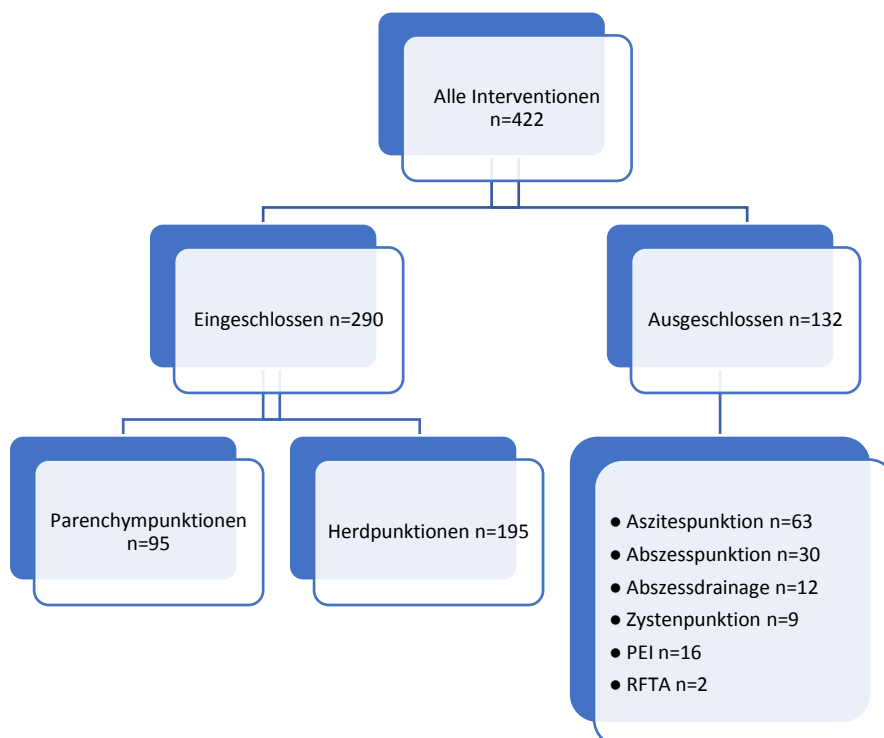
Einschlusskriterien:

- 1) Alle Leberpunktionen, die zwischen 01.01.2012 und 31.12.2014 durchgeführt wurden.

Ausschlusskriterien:

- 1) Abszesspunktionen bzw Drainage
- 2) Therapeutische Ansätze (Radiofrequenzablation (RFTA), perkutane Ethanolinjektion (PEI), Zystensklerosierung)

Abbildung 1



3.2 Variablen

Analysiert wurden die Berichte der Punktionen sowie die histologischen und immunhistochemischen Befunde der Gewebeproben. Aus den Krankenakten der Patienten wurden zusätzliche Daten bezüglich des Alters, der Größe und des Gewichts sowie die Grunderkrankungen, der postpunktionelle Verlauf und Laborparameter (Leberwerte, Gerinnungsparameter und Blutbild) entnommen.

Die Variablen, die aufgenommen wurden, sind in Tabelle 9 zusammengefasst.

Es waren nicht bei allen Studienpatienten alle notwendigen Informationen retrospektiv auffindbar bzw. dokumentiert, sodass manche Variablen nicht für alle Patienten erfasst werden konnten.

Tabelle 9

Basisdaten	Alter BMI Geschlecht
Indikation	Leberwerterhöhung Chronische Lebererkrankung bekannt Indikation zur Leberpunktion Art der Punktion (Parenchym- oder Herdpunktion)
Sonographiebefund	Vorliegen von sonographischen Leberparenchymveränderungen (Steatose, Zirrhose oder Aszites)
Technische Daten	Größe des Herdes Lokalisation der Punktion Lebersegment bei Herdpunktionen Größe der Nadel Anzahl der Versuche in einer Sitzung Anzahl der Zylinder Probenlänge Untersucher
Histologische Daten	Fragmentierung der Probe Probenlänge Pathologen Angabe zu Portalfeldern (ja/nein) + Anzahl Angabe zur Verfettung + Gradeinteilung Angabe zu Entzündung Entzündungsgrad (AWMF+METAVIR) Angabe zu Fibrose Fibrosegrad (AWMF+METAVIR) Festlegung einer Diagnose Diagnose des Parenchymgewebes (NASH, ASH, toxisch, autoimmun, PSC, PBC) Diagnose des Herdgewebes Empfehlung zur Rebiopsie
Komplikationen	Sonographisch gesicherte Komplikation Hb-Abfall Klinisch relevante Komplikation

3.3 Leberpunktion

Die Leberpunktionen wurden durch oder unter Aufsicht eines Facharztes für Gastroenterologie, mit einer Erfahrung von mindestens 100 Punktionen, durchgeführt. Das verwendete Ultraschallgerät war ein Toshiba Aplio XG. Zur Betäubung der Haut und des darunterliegenden Gewebes wurde zweiprozentiges Xylocain verwendet. Die benutzten Nadeln waren:

- 16G + 18G + 21G Sonopsy C1 Aspirationsnadeln
- 18G Bard angiomed Schneidbiopsienadeln
- 16G + 18G Bio Pince Full Core Biopsy Instrument Biopsiepistolen

Für den Transport und die Verwahrung bis zur pathologischen Untersuchung wurde das gewonnene Gewebe in vierprozentiges Formalin gelegt.

3.4 Durchführung der Leberpunktion

Vor Untersuchung wurden die Patienten aufgeklärt und gaben ihr schriftliches Einverständnis. Am Tag der Untersuchung waren die Patienten nüchtern. Als Vorbereitung auf die Intervention musste auf verschiedene blutverdünnende Medikamente geachtet werden. Neue orale Antikoagulanzen (NOAK) und orale Antikoagulanzen (OAK) wurden abgesetzt, Thrombozytenaggregationshemmer konnten weiterhin eingenommen werden. Zum Zeitpunkt der Untersuchung lagen aktuelle Blutwerte vor (Gerinnung, Blutbild).

Alle Leberpunktionen wurden unter Echtzeit Untraschall durchgeführt. Während der Untersuchung lag der Patient meist auf dem Rücken und hatte den rechten Arm unter dem Kopf verschränkt. Bei Herdpunktionen musste der Patient so liegen, dass der Herd am besten zugänglich war - weswegen oft eine decubitus-lateralis Position links angewendet wurde. Der Untersucher stellte sich die Leber mit dem Ultraschallgerät (Toshiba Aplio XG) ein und suchte sich eine geeignete Stelle für die Punktion. Der bevorzugte Zugangsweg war der subkostale. Die passende Stelle wurde mit einem Stift markiert. Danach wurde der rechte Oberbauch des Patienten großzügig desinfiziert und dann steril abgedeckt. Zur eigentlichen Punktion wurde ein zuvor desinfizierter Schallkopf verwendet, der eine Vorrichtung für die Punktionsnadel aufwies.

Abbildung 2



Schallkopf mit Führungsschiene für die Biopsienadel

Mit zweiprozentigem Xylocain wurde die Haut und das Gewebe bis zur Leberkapsel infiltriert und anästhesiert. Nach einer kurzen Einwirkzeit wurde eine kleine Hautinzision gemacht und die Leber mit dem Schallkopf wieder dargestellt. Die Punktionsnadel wurde unter Sicht bis zur Leberkapsel vorgeschoben und - nach entsprechenden Atemkommandos des Untersuchers - eine Biopsie aus der Leber entnommen. Der Untersucher beurteilte die Probe visuell und führte, falls nötig, weitere Biopsien durch. Bei einer Herdpunktion war es wünschenswert, dass ein Übergang von gesundem zu krankem/verändertem Lebergewebe sichtbar war, da so mit großer Wahrscheinlichkeit der Herd getroffen worden war.

Abbildung 3



Bei dieser Gewebeprobe ist der Übergang (Pfeil) deutlich zu erkennen.

Die Gewebeprobe wurde in ein Probenröhrchen mit vierprozentigem Formalin gelegt und am gleichen Tag an das pathologische Institut gesandt.

Nach der Punktion wurden regelmäßig Blutdruck und Puls überprüft. Nach zwei Stunden wurde eine Sonographiekontrolle durchgeführt, um Blutungen oder andere

Komplikationen auszuschließen. War dies der Fall, so durfte der Patient wieder essen und musste nicht weiter engmaschig überwacht werden.

Traten Komplikationen auf, so wurden diese je nach Schweregrad behandelt. Verlängerte Bettruhe, regelmäßige Blutdruckkontrollen, Flüssigkeitssubstitution oral oder intravenös oder Bluttransfusionen konnten nötig werden.

3.5 Definition einer erfolgreichen Punktion

Für die vorliegende Studie galt eine Punktion als erfolgreich, wenn durch das gewonnene Gewebe eine Festdiagnose gestellt werden konnte. Dies wurde anhand der histologischen Berichte des pathologischen Institutes und der Dokumentation in den Krankenakten der Patienten überprüft.

3.6 Histologische Bewertung

Während des Studienzeitraumes wurden die Proben durch die Pathologen mit unterschiedlichen histologischen Bewertungssystemen analysiert. Im Folgenden werden diese Systeme kurz erläutert.

3.6.1 Score der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)

Mit diesem wird sowohl eine Aussage zur Entzündungsaktivität als auch zur Fibrose des Lebergewebes gemacht. Die Einteilung für die Entzündung setzt sich aus verschiedenen Kriterien zusammen und gibt gleichzeitig Auskunft zur Wahrscheinlichkeit einer Steatohepatitis. Berücksichtigt werden der Prozentsatz von Fetteinlagerung in den Hepatozyten, die Anzahl ballonierter Hepatozyten und das Ausmaß an lobulärer Inflammationsreaktion.

Jedes Kriterium bekommt einen Punktwert zugewiesen, der dann addiert wird. Maximal können 8 Punkte vergeben werden. Je höher die Punktzahl desto wahrscheinlicher ist eine Steatohepatitis, wie in Tabelle 10 aufgeführt.

Tabelle 10

0-2	Definitiv keine Steatohepatitis
3 und 4	Fragliche Steatohepatitis
>5	Definitive Steatohepatitis

(Roeb et al. 2015; Kleiner et al. 2005)

Bei der Einteilung der Fibrose werden 7 Stufen unterschieden (siehe Tabelle 11).

Tabelle 11

Stage	Erläuterung
0	Keine Fibrose
1a	Zone 3, perisinusoidale Fibrose, zur Identifizierung ist eine Faserfärbung erforderlich
1b	Zone 3, perisinusoidale Fibrose, bereits in H & E zu erkennen
1c	nur periportale/portale Fibrose
2	Zone 3, plus portale/periportale Fibrose
3	Wie oben, aber mit brückenbildender Fibrose
4	Zirrhose

(Roeb et al. 2015)

3.6.2 METAVIR-Score

Der METAVIR-Score wurde entwickelt um Patienten mit chronischer Hepatitis C objektiver einzustufen und die Aktivität der Erkrankung besser erfassen zu können. Bei dieser Einteilung werden ebenfalls zwei verschiedene Aspekte näher betrachtet: die Entzündungsaktivität im Gewebe und die Schweregradeinteilung der Fibrose. Bei der Entzündungsaktivität wird hier jedoch nur eine grobe Einteilung vorgenommen ohne weitere Spezifizierung der Entzündung, deren Lokalisation oder Ausbreitungsmuster (siehe Tabelle 12).

Tabelle 12:

Entzündung/Grad		Fibrose/Stadium:	
A0	Keine Entzündung	F0	Keine Fibrose
A1	Milde Entzündung	F1	Portale Fibrose ohne Septenbildung
A2	Moderate/mittelschwere Entzündung	F2	Portale Fibrose mit einigen Septen
A3	Schwere Entzündung	F3	Ausgeprägte Septen ohne Zirrhose
		F4	Zirrhose

(Bedossa und Poynard 1996)

3.6.3 Verfettung des Leberparenchyms

Die pathologische Untersuchung ermittelte den Verfettungsgrad des Lebergewebes in Prozent. Zur übersichtlicheren Darstellung wurde die Verfettung in Grad 0-3 nach Roeb et al eingeteilt (siehe Tabelle 13).

Tabelle 13

Grad	Anteil an Fetteinlagerung
0	<5%
1	5-33%
2	34-66%
3	>66%

(Roeb et al. 2015)

3.6.4 Portalfelder

In die Bewertung der Gewebeproben floss auch die Anzahl der Portalfelder ein. Zunächst wurde nur die absolute Anzahl bewertet und in Bezug zum Erfolg gesetzt. In einem zweiten Schritt wurden die Gewebeproben in zwei Gruppen unterteilt. Die eine enthielt alle Gewebeproben mit weniger als 6 Portalfeldern und die andere 6 Portalfelder oder mehr.

Diese Einteilung bezieht sich auf eine Studie in der der Zusammenhang zwischen adäquaten Gewebeproben zur histologischen Aufarbeitung und der Anzahl der Portalfelder, sowie der Länge der Gewebeproben untersucht wurde. Die Autoren fanden heraus, dass Proben mit mindestens 6 Portalfeldern deutlich zuverlässigere und bessere Ergebnisse erbrachten, als Proben mit weniger als 6 Portalfeldern (p-Wert <0,0001). (Chan 2010)

3.7 Statistische Auswertung und Datenmanagement

Alle Daten wurden mit dem Programm SPSS Version 22.0 verarbeitet und anonymisiert analysiert. Durch die Anwendung des Kolmogorow-Smirnow-Tests wurde die Normalität der Verteilung der zu analysierenden Probe geprüft.

Kategorische Daten wurden mit Absolutwerten und Prozent angegeben. Parametrische Daten wurden mit Durchschnittswerten mit Standardabweichung (SD), nichtparametrische Daten in Median mit Interquartilenabstand (IQB) dargestellt. Ein p-Wert von $\leq 0,05$ wurde als statistisch signifikant definiert.

Um eine Assoziation zweier Variablen zu evaluieren wurden im Falle einer Normalverteilung parametrische Tests (t-Test), andernfalls nichtparametrische Tests (Mann-Whitney-U-Test) angewandt.

Der Erfolg der Leberbiopsie wurde als abhängige Variable bestimmt. Alle Variablen, die in der univariaten Analyse signifikant waren, bzw. deren p-Wert < 0,1 war, wurden mittels

multivariater Analyse (logistische Regression, rückwärtsgerichtete schrittweise Regression) untersucht. So konnten die unabhängigen Prädiktoren identifiziert werden. Verschiedene Modelle wurden entwickelt.

Die Daten für Leberparenchympunktionen und -herdpunktionen wurden getrennt analysiert. Es wurden jeweils jeweils zwei Modelle erstellt, ein Modell für alle Variablen und eines, in das nur die Variablen einbezogen wurden, die schon vor der Punktion bekannt waren.

4. Ergebnisse

4.1 Studienpopulation

Zwischen 01/2012 und 12/2014 fanden insgesamt 422 Punktionen statt. Hiervon wurden aufgrund der Ausschlusskriterien 132 nicht mit einbezogen (siehe Abbildung 1) und 290 Punktionen, die die Einschlusskriterien erfüllten, eingeschlossen. Die Daten der gesamten Population werden in der Tabelle 14 zusammengefasst dargestellt. Es waren 95 Leberparenchypunktionen und 195 Leberherdpunktionen. Das mediane Alter betrug 61 Jahre (48 – 71) und der mediane BMI 26,1 kg/m² (22,8 – 29,7). 150 Punktionen wurden an Männern (51,7%) und 140 an Frauen (48,3%) durchgeführt.

Tabelle 14

Basisdaten	
Geschlecht, n (%)	
-männlich	150 (51,7)
-weiblich	140 (48,3)
Alter (IQB) (Jahre)	61 (48-71)
BMI kg/m ² (IQB)	26,1 (22,8-29,7)
Sonographische Zirrhose, n (%)	60 (20,8)
Aszites vor Punktion, n (%)	37 (12,8)
Indikation	
Unklare Leberwerterhöhung, n (%)	58 (20,1)
Abklärung bei Verdacht Zirrhose, n (%)	32 (11,1)
Chronische Lebererkrankung bekannt, Verdacht Progress, n (%)	222 (77,1)
Leberherd, n (%)	195 (68,4)
Technische Daten	
Nadelgröße 14G, n (%)	1 (0,3)
Nadelgröße 16G, n (%)	180 (62,5)
Nadelgröße 18G, n (%)	105 (36,5)
Punktion am	
- linken Leberlappen, n (%)	82 (28,5)
- rechten Leberlappen, n (%)	138 (47,9)
- nicht angegeben, n (%)	70 (23,6)
Anzahl der Versuche median (IQB)	1 (1-2)
Probenlänge laut Untersucher, cm (IQB)	2,0 (1,5-2,5)
Histologische Daten	
Fragmentierung (%)	111 (38,5)
Probenlänge laut Pathologen, cm (IQB)	1,7 (1,2-2,3)
Rebiopsie empfohlen, n (%)	43 (14,9)
Rebiopsie durchgeführt, n (%)	25 (8,7)
Komplikationen	
Sonographisch festgestellt, n (%)	11 (3,8)
Hämoglobin-Abfall, n (%)	2 (0,7)
Klinisch relevant, n (%)	1 (0,3)

Komplikationen:

Im Studienzeitraum kam es insgesamt zu 11 Komplikationen, die anhand der Sonographiekontrolle nach der Untersuchung festgestellt wurden. Hiervon traten vier bei Patienten nach Parenchypunktionen auf, was einer Rate von 4,2% entspricht. In der Population der Herdpunktionen wurden im Studienzeitraum sieben Komplikationen dokumentiert (3,6%).

Bei fünf Patienten zeigte sich postinterventionell ein perihepatischer Flüssigkeitssaum. Diesen Patienten wurde Bettruhe sowie lokale Kompression mittels Sandsack verordnet. In den Kontrollsonographien konnte keine Progredienz festgestellt werden, sodass eine aktive Blutung ausgeschlossen werden konnte.

Ein Patient wies geringe Mengen perihepatischer Flüssigkeit sowie eine echoreiche Auflagerung an der Leber auf. Dies wurde als postinterventionelle Blutung gewertet. Er sollte ebenfalls Bettruhe halten und bekam einen Druckverband. Die Blutwerte (Elektrolyte, kleines Blutbild) wurden kontrolliert. Es zeigte sich ein Hb-Abfall, sodass die Transfusion von Erythrozytenkonzentraten erfolgte. In der Kontrollsonographie konnte jedoch keine Progredienz der Flüssigkeitsmenge nachgewiesen werden, sodass von einem Sistieren der Blutung ausgegangen wurde. Weitere Hb-Kontrollen zeigten eine Stabilisierung des Wertes.

Bei einem Patienten wurde nach der Untersuchung ein Hämatom an der Leber festgestellt. Er erhielt einen Druckverband und wurde auf die Intensivstation übernommen. In der sonographischen Kontrolle 2 Stunden später konnte keine Progredienz des Hämatoms gesehen werden und der Patient konnte im Verlauf wieder auf die Normalstation verlegt werden.

Vier weitere Patienten wiesen ein Hämatom nach der Untersuchung auf. Zweimal befand es sich subkapsulär, einmal im Stichkanal und ein weiteres Mal in der Bauchdecke. Bei allen Patienten konnten systemische Auswirkungen oder aktive Blutungen ausgeschlossen werden. Bettruhe und lokaler Druck via Sandsack wurden verordnet. Die Kontrollsonographien sowie die Blutbildkontrollen zeigten stabile Befunde.

4.2 Daten der Parenchypunktionen

4.2.1 Deskriptive Analyse

Innerhalb des Studienzeitraumes wurde an 95 Patienten eine Leberparenchypunktion durchgeführt.

Tabelle 15

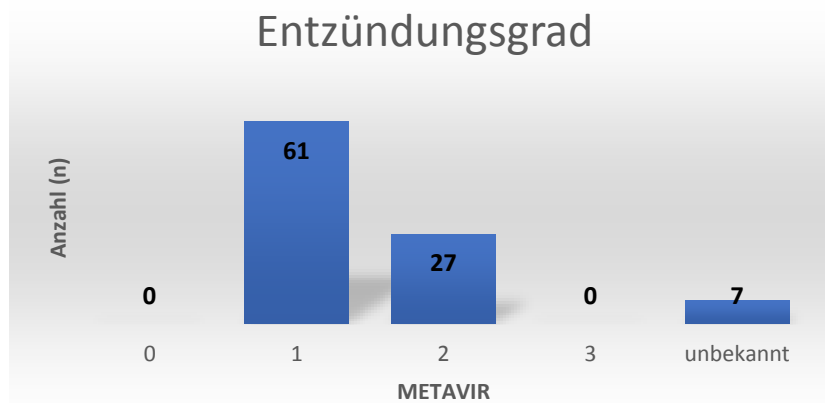
Basisdaten	
Geschlecht, n (%)	
-männlich	48 (50,5)
-weiblich	47 (49,5)
Alter (IQB) (Jahre)	53 (41-63)
BMI kg/m ² durchschnittlich (Standardabweichung)	26,3 (5,26)
Sonographische Zirrhose, n (%)	22 (23,2)
Aszites vor Punktion, n (%)	8 (8,4)
Klinische Situation	
Leberwerterhöhung, n (%)	75 (78,9)
Akute Leberwerterhöhung, n (%)	12 (12,6)
Chronische Leberwerterhöhung, n (%)	21 (22,1)
Unklar ob akut oder chronisch, n (%)	42 (44,2)
Technische Daten	
Nadelgröße 14G, n (%)	1 (1,1)
Nadelgröße 16G, n (%)	55 (57,9)
Nadelgröße 18G, n (%)	37 (38,9)
Punktion am	
- linken Leberlappen, n (%)	24 (25,3)
- rechten Leberlappen, n (%)	37 (38,9)
- nicht angegeben, n (%)	34 (35,8)
Anzahl der Versuche (IQB)	1 (1-2)
Probelänge laut Untersucher (cm) (IQB)	1,5 (1,5-2,5)
Histologische Daten	
Fragmentierung n (%)	26 (27,4)
Probelänge laut Pathologen (cm) (Standardabweichung)	1,8 (0,88)
Anzahl an Portalfeldern (IQB)	5 (3-8,5)
Rebiopsie empfohlen, n (%)	7 (7,4)
Rebiopsie durchgeführt, n (%)	2 (2,1)

Histologie:

In 90 Fällen (94,7%) wurde eine Entzündung im Lebergewebe diagnostiziert. Bei 3 Patienten (3,2%) wurde keine Entzündung festgestellt und zwei Berichte enthielten diesbezüglich keine Informationen. Die Pathologen teilten den Grad der Entzündung in den meisten Fällen anhand des METAVIR-Scores ein. Die Einteilung anhand von AWMF

fand nur bei 38 Patienten Anwendung und wurde daher nicht in die Analyse eingeschlossen. In Abbildung 4 sind die Daten der Patienten, die anhand des METAVIR-Scores eingeteilt wurden, veranschaulicht. Bei sieben Patienten wurde keine Einteilung mittels METAVIR-Score vorgenommen.

Abbildung 4



In Abbildung 4 ist zu erkennen, dass 61 Patienten (67,7%) einen Entzündungsgrad 1 nach METAVIR aufwiesen.

Eine Fibrose wurde in 85 Biopsien (89,5%) festgestellt, nur eine (1,1%) war fibrosefrei, jedoch hatten fast alle Patienten nur einen geringen Fibrosegrad. Bei der Einteilung der Fibrose wurde sowohl der METAVIR als auf der AWMF-Score verwendet, wobei auch hier der AWMF-Score weniger häufig verwendet wurde.

Abbildung 5a

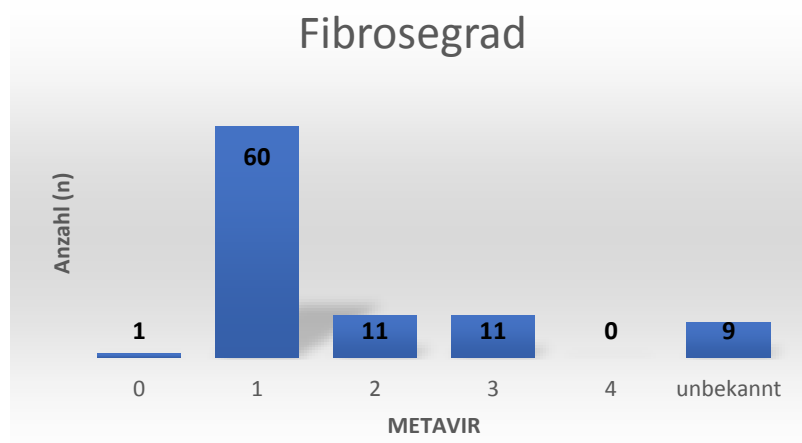
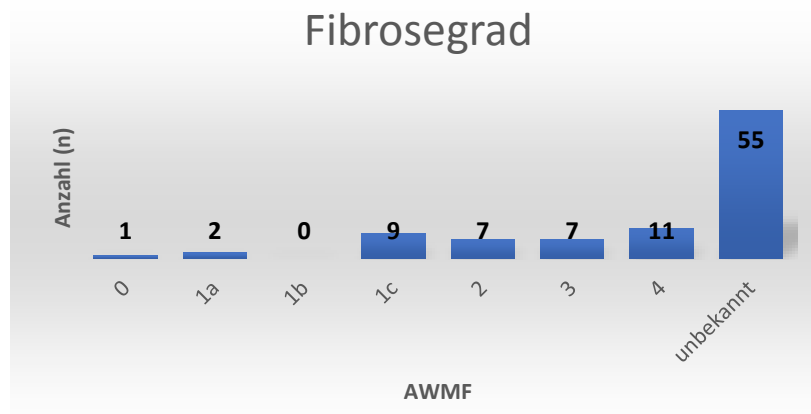
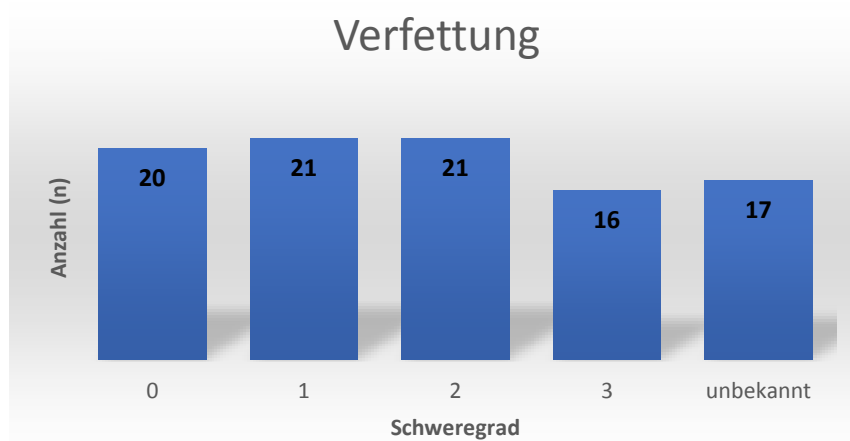


Abbildung 5b



Die Verfettung des Lebergewebes wurde ebenfalls untersucht. Hierbei zeigte sich eine Leberparenchymverfettung bei 78 Patienten (82,1%). Für eine bessere Verwertbarkeit wurde das Maß der Verfettung in drei Schweregrade eingeteilt.

Abbildung 6

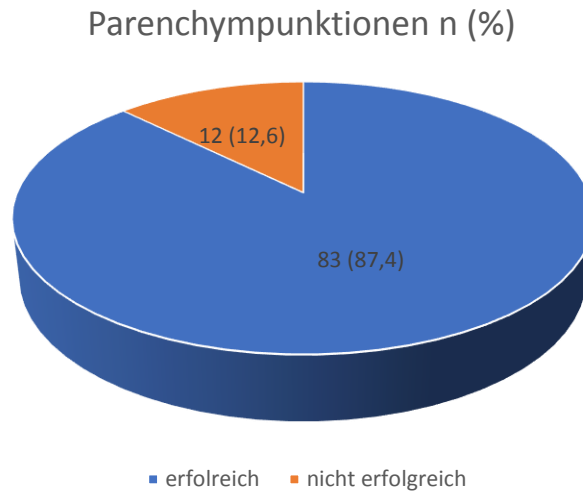


Diagnose:

In dieser Gruppe der Leberparenchympunktionen gelang es in 87,4% der Fälle eine Festdiagnose zu stellen, entsprechend 83 Biopsien. 12 Punktionen (12,6%) führten hingegen nicht zu einer Diagnose. Bei 7 der 12 Patienten ohne Diagnose (7,4%) wurde durch den Pathologen eine Rebiopsie empfohlen, da entweder nicht genügend Gewebe

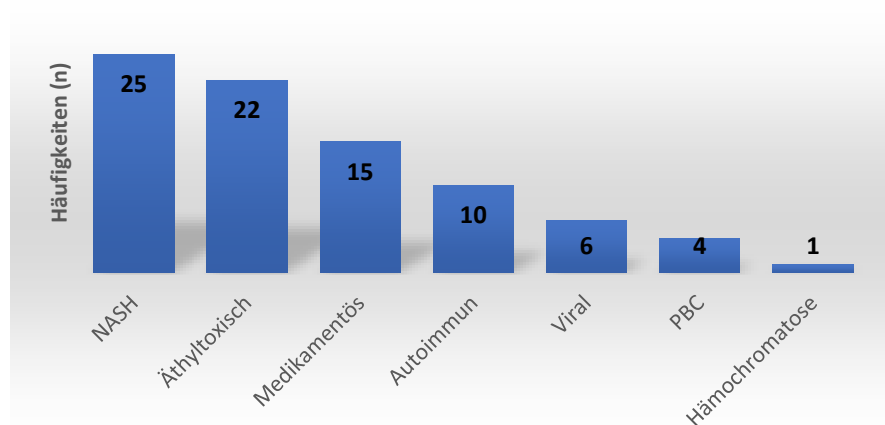
vorhanden war, oder nicht repräsentativ für die Fragestellung des Arztes. In 2 der 7 Fälle fand tatsächlich eine Rebiopsie statt.

Abbildung 7



Nach Untersuchung des Lebergewebes wurden diverse Krankheiten diagnostiziert. Die häufigste Ursache für die Lebererkrankung war eine NASH (30,1%), gefolgt von einer äthyltoxischen Genese (26,5%), wobei diese beiden Diagnosen nur durch anamnestische Zusatzinformationen voneinander unterschieden werden konnten. Ebenfalls konnten eine medikamentös-toxische (18,1%) und autoimmune (12,0%) Ursache eruiert werden. Eine virale Erkrankung (7,2%), PBC (4,8%) und Hämochromatose (1,2%) gehörten zu den seltener diagnostizierten Krankheiten.

Abbildung 8



4.2.2 Univariate Analyse der Prädiktoren der Festdiagnose

Alle erhobenen Faktoren wurden einer univariaten Analyse unterzogen, um die prädiktiven Faktoren zur Stellung einer Festdiagnose herauszufinden. Im Folgenden werden diese näher erläutert.

Patienten, anhand deren Gewebeprobe eine Festdiagnose gestellt werden konnte, hatten einen signifikant höheren BMI, eine längere Gewebeprobe laut Untersucher und eine höhere Anzahl an Portalfeldern in ihrer Gewebeprobe (siehe Tabelle 16).

Tabelle 16

Variable	Festdiagnose		P-Wert
	ja	Nein	
BMI (kg/m ²)	27,6 (23-30,3)	23,1 (21,2-26,3)	0,01
Alter (Jahre)	57 (42-64)	45 (26-52)	0,055
Untersucherlänge (cm)	1,85 (1,5-2,5)	1,5 (0,9-1,9)	0,024
Anzahl der Portalfelder	6 (4-11)	2 (1,75-4)	0,004

Bezüglich der Portalfelder wurden die Fälle noch einmal in zwei Gruppen unterteilt: Gruppe eins enthielt Fälle, in denen weniger als 6 Portalfelder gewonnen wurden und Gruppe zwei diejenigen mit 6 oder mehr Portalfelder. Es stellte sich heraus, dass, in den Fällen, in denen keine Festdiagnose gestellt werden konnte, ein viel höherer Anteil an Gewebeproben mit weniger als 6 Portalfeldern vorhanden war (p-Wert 0,014).

Tabelle 17

Portalfelder	Festdiagnose		Anzahl
	Ja n=72 (%)	Nein n=10 (%)	
<6	35 (48,6)	9 (90)	n=44
>6	37 (51,4)	1 (10)	n=38

Die Assoziation zwischen dem Grad der Verfettung und dem Stellen der Festdiagnose wurde ebenfalls untersucht. Hierbei zeigte sich eine signifikante Korrelation zwischen Verfettungsgrad und Festlegung einer Diagnose (p = 0,002) (siehe Tabelle 18).

Tabelle 18

Ausmaß der Verfettung	Festdiagnose		Anzahl
	Ja n=69 (%)	Nein n=9 (%)	
0	13 (18,8)	7 (77,8)	n=20
1	20 (29,0)	1 (11,1)	n=21
2	20 (29,0)	1 (11,1)	n=21
3	16 (23,2)	0 (0)	n=16

Der pathologische Bericht enthielt in 7 Fällen die Empfehlung zur Rebiopsie, wenn nicht genug Material zur Verfügung stand um eine Diagnose zu stellen. Die Berechnungen zeigten, dass bei einer empfohlenen Rebiopsie eine Festdiagnose häufig nicht gestellt werden konnte (siehe Tabelle 19).

Tabelle 19

		Festdiagnose		Anzahl
		Nein n=12 (%)	Ja n=83 (%)	
Rebiopsie empfohlen	Nein	7 (58,3)	81 (97,6)	n=88
	Ja	5 (41,7)	2 (2,4)	n=7

Der Einfluss der Nadelgröße auf die Diagnosestellung wurde ebenfalls untersucht.

Tabelle 20

Nadelgröße	Festdiagnose		Anzahl
	Ja n=81 (%)	Nein n=12 (%)	
14 G	1 (1,2)	0 (0)	n=1
16 G	52 (64,2)	3 (25)	n=55
18 G	28 (34,6)	9 (75)	n=37

Die Größe der verwendeten Nadel korrelierte signifikant mit dem Stellen einer Festdiagnose ($p = 0,028$). Bei den Punktionen mit 18G-Nadeln konnte in 75% der Fälle eine Diagnose gesichert werden, bei den 16G-Nadeln waren es hingegen 94%.

Die anderen Variablen, die in dieser Studie untersucht wurden, zeigten keine signifikanten Zusammenhänge in Bezug auf die Diagnosestellung und werden in Tabelle 21 und 22 zusammengefasst.

Tabelle 21

Variable	Festdiagnose		P-Wert
	Ja	Nein	
Anzahl der Punktionen	1 (1-2)	2 (1-2)	0,099
Pathologenlänge (cm)	1,8 (1,2-2,4)	1,3 (1,03-1,78)	0,061

Tabelle 22

Variable		Festdiagnose		p-Wert
		Ja n (%)	Nein n (%)	
Sonographische Leberzirrhose	Ja	18 (22,5)	4 (33,33)	0,471
	nein	62 (77,5)	8 (66,67)	
Aszites vor Punktion	Ja	7 (8,8)	1 (8,3)	1,000
	nein	73 (91,3)	11 (91,7)	
Geschlecht	Weiblich	41 (49,4)	6 (50,0)	1,000
	Männlich	42 (50,6)	6 (50,0)	
Leberlappen	Links	22 (41,5)	2 (25,0)	0,462
	Rechts	31 (58,5)	6 (75,0)	
Fibrose vorhanden	Ja	75 (90,4)	10 (90,9)	1,000
	Nein	8 (9,6)	1 (9,1)	
Entzündung vorhanden	Ja	80 (97,6)	10 (90,9)	0,318
	Nein	2 (2,4)	1 (9,1)	
Fragmentierung	Ja	23 (71,9)	3 (4,8)	1,000
	Nein	9 (28,1)	60 (95,2)	
Sonographische Steatose	Ja	72 (87,8)	9 (81,8)	0,125
	Nein	10 (12,2)	2 (18,2)	
Diagnose:	NASH	39 (36,5)	2 (25,0)	0,063
	ASH	35 (32,7)	3 (37,5)	0,351
	Autoimmun	9 (8,4)	1 (12,5)	1,000
	Medikamentös	14 (13,1)	1 (12,5)	0,684
	Viral	5 (4,7)	1 (12,5)	0,566
	PBC	4 (3,7)	0 (0)	1,000
	Hämochromatose	1 (0,9)	0 (0)	1,000
Leberwerterhöhung	Unklare Genese	37 (64,9)	5 (83,3)	0,243
	Chronisch	20 (25,1)	1 (16,7)	0,722
Wiederholte Biopsie	Ja	1 (1,3)	1 (8,3)	0,245
	Nein	79 (98,8)	11 (91,7)	

4.2.3

Multivariate Analyse der unabhängigen Prädiktoren

Multivariate Analysen wurden durchgeführt, um die unabhängigen Prädiktoren zur Festdiagnosenstellung zu identifizieren. Das erste Modell beinhaltete alle Variablen, die in der univariaten Analyse signifikant waren. Ein weiteres Modell bezog nur die Variablen ein, die dem Untersucher schon vor der Intervention bekannt waren. Im ersten Modell konnten als unabhängige Prädiktoren die Nadelgröße und die Verfettung des Gewebes festgestellt werden. Der unabhängige Prädiktor des zweiten Modells war der BMI des Patienten. Hier zeigte sich, dass mit jedem Anstieg des BMI um eine Einheit die Wahrscheinlichkeit eine Festdiagnose zu stellen um 15 % anstieg.

Die ausführlichen Ergebnisse sind Tabelle 23 zu entnehmen.

Tabelle 23

	Eingeführte Variable	Unabhängige Variable	Odds Ratio	95% CI
Modell 1	BMI Alter Nadelgröße Anzahl der Punktionen Untersucherlänge Anzahl der Portalfelder Verfettung ja/nein Rebiopsie	Nadelgröße Verfettung ja/nein	0,199 3,138	0,047-0,840 1,089-9,040
Modell 2	BMI Alter Nadelgröße Rebiopsie	BMI	1,149	1,014-1,303

4.3 Herdpunktionen

4.3.1 Deskriptive Analyse

In den drei Jahren, die die Studie einschließt, fanden 195 Leberherdpunktionen statt. In Tabelle 24 findet sich eine Übersicht der erhobenen Daten.

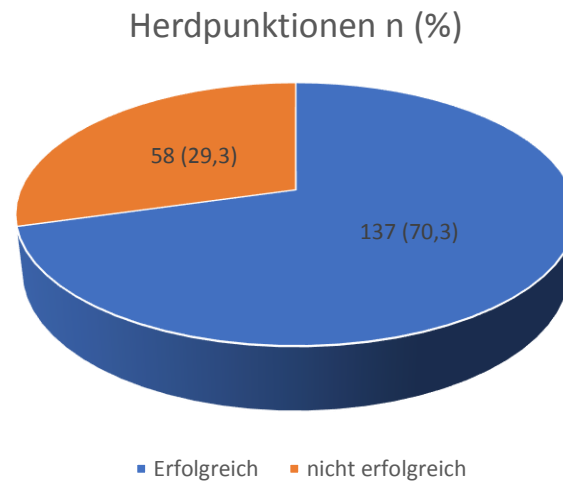
Tabelle 24

Basisdaten	
Geschlecht n (%)	
-männlich	102 (52,3)
-weiblich	93 (47,7)
Alter durchschnittlich (Standardabweichung) (Jahre)	61 (13,62)
BMI kg/m ² durchschnittlich (Standardabweichung)	26,5 (4,8)
Sonographische Zirrhose n (%)	39 (20,0)
Aszites vor Punktion n (%)	29 (14,9)
Technische Daten	
Nadelgröße 14G n (%)	0 (0)
Nadelgröße 16G n (%)	125 (64,1)
Nadelgröße 18G n (%)	69 (35,4)
Punktion am	
- linken Leberlappen n (%)	59 (30,3)
- rechten Leberlappen n (%)	101 (51,8)
- nicht angegeben n (%)	35 (17,9)
Anzahl der Versuche median (IQB)	2 (1-2)
Untersucherlänge in cm median (IQB)	2,0 (1,5-2,5)
Herdtiefe in mm median (IQB)	20,0 (11,0-31,5)
Histologische Daten	
Fragmentierung n (%)	87 (44,6)
Pathologenlänge in cm (IQB)	1,6 (1,1-2,3)
Rebiopsie empfohlen n (%)	36 (18,5)
Rebiopsie durchgeführt n (%)	23 (11,8)

Diagnose:

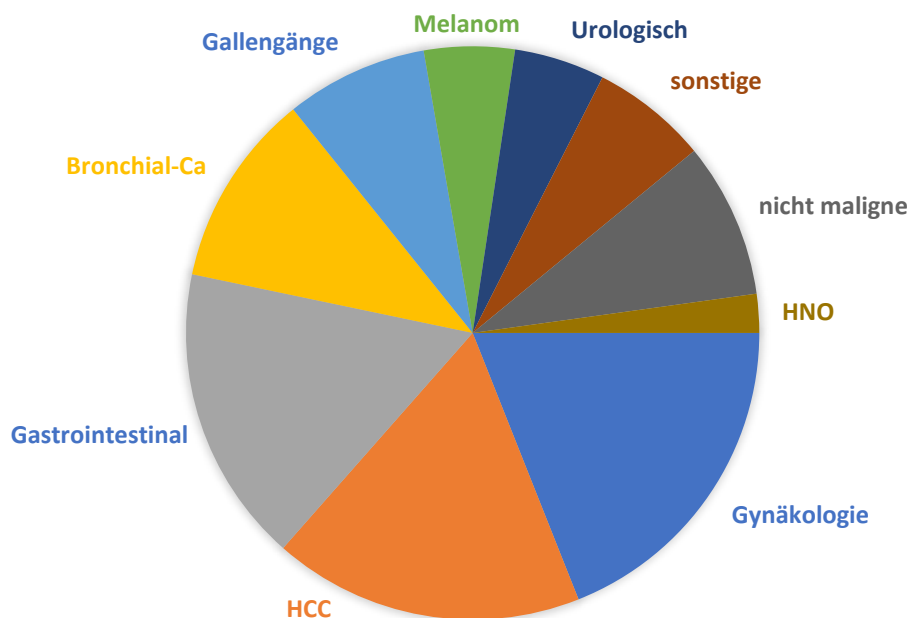
Die zu punktierenden Herde wurden bei 153 Punktionen (78,5 %) getroffen, in den verbleibenden 42 Punktionen (21,5%) verfehlte die Nadel den Herd bzw es war nur nekrotisches Gewebe vorhanden, sodass keine Diagnose gestellt werden konnte. Von den insgesamt 195 Punktionen waren 137 erfolgreich, das heißt wir konnten in 70,3% der Fälle eine Festdiagnose stellen. Die Pathologen werteten 82% der Fälle als erfolgreich, da sie nur bei 36 Fällen eine Rebiopsie empfahlen.

Abbildung 9



Als Ursprung des punktierten Herdes fanden sich viele verschiedene Ursachen. Am häufigsten (24 Fälle, 12,3%) wurde die Diagnose HCC gestellt, gefolgt von der Metastase eines Mammakarzinoms (22 Fälle, 11,3%) beziehungsweise eines Bronchial- (15 Fälle, 7,7%) oder Pankreaskarzinoms (12 Fälle, 6,2%). 11 Fälle erbrachten ein nicht-malignes Ergebnis entsprechend 5,6%. Zur besseren Übersichtlichkeit wurden in Abbildung 10 einige Tumorentitäten zusammengefasst.

Abbildung 10



Erläuterung:
 Gastrointestinal: CRC, NET, GIST, Magen, Pancreas
 Gynäkologie: Mamma, Ovar, Cervix, Endometrium
 HNO: Hypo- und Oropharynx;
 Urologie: Nierenzell, Harnblasen, Prostata, Urothel
 Gallengänge: ICC, CCC
 nicht maligne: FNH, Regeneratknoten, Hämangiom, entzündlicher Pseudotumor

4.3.2 Univariate Analyse der Prädiktoren für eine Festdiagnose

Die Daten der Herdpunktionen wurden mittels univariater Analysen untersucht. Entgegen der Ergebnisse der Parenchypunktionen konnte bei den untersuchten Herdpunktionen eine Assoziation zwischen niedrigem BMI und dem Erfolg der Punktion gezeigt werden (p-Wert 0,001).

Bei der Herdtiefe verhielt es sich so, dass je weniger tief ein Herd in der Leber lag, desto besser eine Diagnose gestellt werden konnte (p-Wert 0,002).

Das Alter des Patienten war ebenfalls von Bedeutung. Je älter der Patient war, desto wahrscheinlicher wurde eine Diagnosestellung (p-Wert 0,023).

Außerdem wurde, je größer der Herd war, umso häufiger eine Diagnose gestellt (p-Wert 0,000).

Tabelle 25

Variable	Festdiagnose		p-Wert
	Ja (median)	Nein (median)	
BMI (kg/m ²)	25,0 (22,2-28,2)	28,2 (25,6-30,6)	0,001
Herdtiefe (mm)	14,00 (9,75-25,5)	29,00 (20,0-47,0)	0,002
Alter	65 (55-73)	59 (46-71)	0,023
Anzahl der Punktionen	1 (1-2)	2 (1-2)	0,033
Herddgröße (mm)	33 (20-50)	20 (12-35)	0,000
Untersucherlänge (cm)	2,0 (1,5-2,5)	1,5 (1,5-2,0)	0,017

Das Vorhandensein einer sonographisch imponierenden Leberzirrhose zeigte Einfluss auf das Stellen einer Festdiagnose. Bei einer vorliegenden Leberzirrhose konnte in nur knapp 60% der Fälle eine Diagnose gestellt werden. Ohne sonographisch gesicherte Leberzirrhose gelang es in mehr als 75% der Fälle. Dieser Unterschied konnte auch als statistisch signifikant belegt werden (p-Wert 0,042).

Tabelle 26

Sonographie Leberzirrhose	Festdiagnose		Anzahl
	Nein n=52	Ja n=141	
Nein n (%)	36 (23,4)	118 (76,6)	n=154
Ja n (%)	16 (41,0)	23 (59,0)	n=39

Das Vorhandensein von Aszites hingegen erschwerte die Diagnosestellung nicht, sondern verbesserte sie sogar. In der Gruppe ohne Aszites gelang eine Diagnosestellung in 69% der Fälle, mit Aszites gelang es in 93% der Fälle (p-Wert 0,006).

Tabelle 27

Aszites vor Punktion	Festdiagnose		Anzahl
	Nein n=52	Ja n=141	
Nein n (%)	50 (30,5)	114 (69,5)	n=164
Ja n (%)	2 (6,9)	27 (93,1)	n=29

Ähnlich wie bei den Parenchypunktionen war die Größe der Nadel mit dem Stellen einer Festdiagnose assoziiert (p-Wert 0,006). Je größer die Nadel, desto größer der Erfolg der Punktion. Bei den 18G-Nadeln konnte eine Festdiagnose in 61% der Fälle gestellt werden, bei den 16G-Nadeln waren es 80%.

Tabelle 28

Größe der Nadel	Festdiagnose		Anzahl
	Nein n=52	Ja n=142	
16G n (%)	25 (20,0)	100 (80,0)	n=125
18G n (%)	27 (39,1)	42 (60,9)	n=69

Im Gegenteil zu den Parenchypunktionen wurden deutlich mehr Punktionen wiederholt (n=22 (11,3%)). Wenn eine Punktion wiederholt wurde, war die Wahrscheinlichkeit einer erfolgreichen Punktion niedriger. Bei den wiederholten Punktionen konnte bei 54% eine Diagnose gesichert werden. Die Punktionen, die keine Rebiopsien waren, erreichten in 75% der Fälle eine Festdiagnose (p-Wert 0,035).

Tabelle 29

Wiederholte Punktion	Festdiagnose		Anzahl	p-Wert
	Nein n=52	Ja n=143		
Nein n (%)	42 (24,3)	131 (75,7)	n=173	0,035
Ja n (%)	10 (45,4)	12 (54,6)	n=22	

Die folgenden Analysen konnten keine statistische Signifikanz zeigen, wobei die Probenlänge, die von den Pathologen angegeben wurde erneut im Grenzbereich lag.

Tabelle 30

Fragmentierung	Festdiagnose		p-Wert
	Nein n=51	Ja n=143	
Nein n=107	29	78	0,870
Ja n=87	22	65	

Tabelle 31

Variable	Festdiagnose		p-Wert
	Ja (median)	Nein (median)	
Probenlänge Pathologen (cm)	1,8 (1,2-2,5)	1,5 (0,7-2,0)	0,06

Tabelle 32

Geschlecht	Festdiagnose		Anzahl	p-Wert
	Nein n=52	Ja n=143		
Weiblich n (%)	28 (29,8)	66 (70,2)	n=94	0,418
Männlich n (%)	24 (23,8)	77 (76,2)	n=101	

4.3.3 Multivariate Analyse der unabhängigen Variablen

Für die Herdpunktionen wurde zwei verschiedene Modelle in der multivariaten Analyse entwickelt.

Im ersten Modell wurden zunächst alle Variablen, die in der univariaten Analyse signifikanten waren, eingeschlossen. Das zweite Modell beinhaltet nur die Variablen, die dem Untersucher bereits vor der Intervention bekannt waren.

Durch diese Berechnungen konnten im Modell 1 das Alter des Patienten und die Nadelgröße als unabhängige Variablen bestimmt werden. Je älter der Patient und je größer die Nadel, desto eher konnte eine Diagnose gestellt werden.

Für das Modell 2 ließen sich die Tiefe des Herdes und ebenfalls die Nadelgröße als unabhängige Variablen eruieren. Mit jedem Millimeter näher an der Leberoberfläche steigt die Wahrscheinlichkeit eine Diagnose stellen zu können um 3% (Odds-Ratio 0,973).

Tabelle 33

	Eingeführte Variable	Unabhängige Variable	Odds-Ratio	95% CI
Modell 1	BMI	Alter	1,039	0,999-1,080
	Alter Nadelgröße Anzahl der Punktionen Untersucherlänge Tiefe des Herdes Sonographische Zirrhose Aszites vor Punktion Größe des Herdes wiederholte Punktion	Nadelgröße	0,194	0,063-0,599
Modell 2	BMI	Nadelgröße	0,232	0,081-0,669
	Alter Nadelgröße Tiefe des Herdes Sonographische Zirrhose Aszites vor Punktion Größe des Herdes wiederholte Punktion	Tiefe des Herdes	0,973	0,945-1,003

5. Diskussion

5.1 Erfolgsraten

Im Rahmen dieser Studie wurden insgesamt 290 Leberpunktionen durchgeführt. Nimmt man die komplette Studienpopulation, so war in 76% der Fälle die Leberpunktion erfolgreich. Differenziert man die Erfolgsrate nach der Indikation der Punktion waren es 87% bei den Parenchym- und 70% bei den Leberherdpunktionen. Die niedrigere Erfolgsrate bei Herdpunktionen könnte mehrere Gründe haben. Zunächst ist die Lokalisation des Herdes von Bedeutung. Im Gegensatz zu einer diffus verteilten parenchymalen Erkrankung muss die Herdpunktion in einem bestimmten Bereich der Leber durchgeführt werden. Zudem haben insbesondere maligne Herde einen zentralen nekrotischen Anteil, welcher für die histologische Untersuchung nicht von Nutzen ist.

Der Erfolg einer Punktion wurde in dieser Studie anhand des Stellsens einer Festdiagnose definiert. Das heißt mit dem gewonnenen Lebergewebe musste es dem Pathologen möglich sein eine Diagnose zu sichern.

Die Definition wurde bewusst sehr eng gefasst, um die Qualität und Aussagekraft der Leberpunktion allein zu untersuchen. Denn das Ziel jeder Leberpunktion sollte sein, mit ihrer Hilfe eine Diagnose zu stellen. Andere Studien benutzen weiter gefasste Definitionen und bilden damit eher die Zusammenschau aller Untersuchungen ab, beziehungsweise fokussieren sich eher auf einen Aspekt der Untersuchung.

Beispielsweise wurden Studien veröffentlicht, die allein die Gewinnung einer Gewebeprobe als Erfolg werten (Weigand und Weigand 2009; Lee et al. 2015) oder andere, die das Nicht-fragmentieren der Probe bereits als Erfolg ansehen (Yu et al. 2001). Eine weitere Möglichkeit ist das Einordnen der Probe in einen Score wie zum Beispiel den Knodell-Score. Dies wird so in einer Studie von Cevik aus dem Jahr 2010 gehandhabt. (Cevik et al. 2010) Brunetti et al hatten unter anderem die Länge der Gewebeprobe im Blick, als es um den Erfolg der Biopsie ging. (Brunetti et al. 2004)

Diese Studie hingegen sieht als Ziel der Leberpunktion das Stellen einer Festdiagnose. Dafür ist es notwendig, dass Gewebe gewonnen wird, dass es möglichst nicht fragmentiert und bei Parenchypunktionen die Probe in einen Score eingeordnet werden kann. Demnach beinhaltet unsere Definition die oben erwähnten und geht darüber hinaus. Denn wichtig ist, dass am Ende der Untersuchung eine durch den Pathologen gesicherte stichhaltige Diagnose steht.

Im Gegensatz zu bisher veröffentlichten Studien sind die Erfolgsraten dieser Studie niedriger. Diese Unterschiede könnten durch folgende Ursachen erklärt werden.

Zunächst ist die Population dieser Studie sehr breit aufgestellt. Eine Altersgrenze wurde nicht definiert. Zudem wurde eine fehlende oder unzureichende Materialgewinnung nicht als Ausschlusskriterium gewertet. Ausnahmslos alle durchgeführten Punktionen wurden berücksichtigt und in die Berechnungen mit einbezogen.

Des Weiteren wurden schwierige Punktionen, zum Beispiel bei Patienten mit bestehendem Aszites, im Gegensatz zu anderen Studien nicht von der Studie ausgeschlossen. (Chevallier et al. 2004; Rossi et al. 2001; Cevik et al. 2010; Rivera-Sanfeliz et al. 2005)

Bei einem Großteil der Punktionen wurden nur ein oder zwei Punktionsversuche unternommen. Maximal waren es vier Versuche (n=2). Vergleicht man dies mit den veröffentlichten Studien, so zeigen sich hier zum Teil deutliche Unterschiede. Padia et al unternahm bis zu 6 Versuche pro Patient um eine adäquate Gewebeprobe zu erlangen. (Padia et al. 2009) Weigand, Aribas und De Man ließen maximal vier Versuche zu. (Weigand und Weigand 2009; Aribaş et al. 2012; Man et al. 2004) Je mehr Versuche der untersuchende Arzt unternimmt, desto wahrscheinlicher ist es eine geeignete Probe zu bekommen und somit die Erfolgsrate zu verbessern.

Wie bereits erwähnt, wird in dieser Studie ausschließlich das Ergebnis des Pathologen zum Stellen der Diagnose verwendet. Im klinischen Alltag ist es jedoch häufig die Zusammenschau aller Ergebnisse, die Ärzte zu einer Diagnose bringt. Dies sieht man auch daran, dass weitaus mehr Rebiopsien empfohlen, als letztendlich durchgeführt wurden. Bei diesen Patienten konnte durch weitere Untersuchungen beziehungsweise durch Reevaluierung aller Resultate eine Diagnose gestellt werden, sodass eine Rebiopsie unnötig wurde. Des Weiteren wurde vom Pathologen nur in insgesamt 15 % der Fälle eine Rebiopsie empfohlen. Trotzdem sind die Erfolgsraten der vorliegenden Studie deutlich niedriger. Dies ist dadurch zu erklären, dass die Pathologen zum Teil andere Untersuchungen, wie zum Beispiel Virusserologie und Autoimmunserologie bzw erneute anamnestische Befragungen empfahlen, statt eine Rebiopsie, da sie der Meinung waren dadurch eine Diagnose sichern zu können.

Viele der Studien, die in Tabelle 7.1-7.3 erwähnt wurden, hatten nicht den Erfolg der Punktion als Studienziel. Häufig wurden andere Bereiche der Leberpunktion beleuchtet und die Erfolgsrate war nur ein Nebenergebnis der Studie. Der fehlende Fokus hierauf könnte ebenfalls die höheren Erfolgsraten erklären. Des Weiteren kann ebenfalls ein Publikationsbias eine Rolle spielen. Möglicherweise wurden Studien, mit schlechteren Ergebnissen, beziehungsweise Ergebnissen auf dem Erfolgsniveau dieser Studie, nicht veröffentlicht.

5.2 Prädiktive Faktoren

Mit dieser Studie sollte evaluiert werden, welche Faktoren die Wahrscheinlichkeit des Erfolges der Untersuchung anzeigen können. Um noch spezifischere Aussagen treffen zu können, wurde zunächst die Studienpopulation nach dem Ziel der Punktion in Parenchym- und Herdpunktionen geteilt. Daraufhin wurde die Analyse weiter unterteilt; zunächst wurden alle Faktoren einbezogen, die erhoben worden sind und dann in einer zweiten Analyse nur die, die vor der Untersuchung dem Arzt bereits bekannt waren. Letztere Analyse hatte zum Ziel klinisch praktische Informationen zu erhalten, die in Zukunft vor einer Leberpunktion berücksichtigt werden können.

Mit dieser Aufstellung der Population und den Analysen ist dies die erste Beschreibung von unabhängigen Faktoren sowohl für Parenchym- als auf Leberherdpunktionen, die sich auf unterschiedliche Bereiche bezieht und nicht nur ein spezifisches Merkmal untersucht. Es sollte ein möglichst umfassender Blick auf alle Variablen erfolgen, die eine Punktion beeinflussen können.

5.2.1 Parenchypunktionen

5.2.1.1 Unabhängige Prädiktoren zur Stellung einer Festdiagnose

Die Ergebnisse der multivariaten Analyse mit allen Variablen brachte die Verfettung des Gewebes und die Nadelgröße als unabhängigen Prädiktor hervor.

Wenn eine Verfettung des Parenchyms festgestellt wurde, konnte mit einer 3mal höheren Wahrscheinlichkeit eine Festdiagnose gestellt werden. In der Literatur findet sich keine Studie, die sich explizit mit dem Thema der Verfettung der Leber und den dadurch eventuell erhöhten oder gesenkten Erfolgschancen einer Leberparenchypunktion auseinandersetzt. Eine mögliche Erklärung ist, dass die Pathologen, wenn sie eine Verfettung feststellten, Gewebe zur Verfügung hatten, in dem eine gewisse Zellstruktur erkennbar war. Bei beispielsweise stark fragmentiertem oder nekrotischem Gewebe kann auch keine Verfettung nachgewiesen werden. Außerdem gehen die beiden Diagnosen, die am häufigsten in dieser Studie bei den Parenchypunktionen gestellt wurden und auch ansonsten die häufigste Ursache für chronische Leberparenchymschäden sind (NASH, ASH), mit einer Verfettung einher. (Byrne und Targher 2015) Die Verfettung ist Teil der Diagnosestellung. Die Pathologen hatten also, wenn sie eine Verfettung feststellten bereits ein Merkmal der entsprechenden Erkrankung gesichert.

Unsere Ergebnisse der Analysen zeigen, dass durch eine größere Nadel (16G) die Wahrscheinlichkeit für eine Festdiagnose fünfmal höher ist als mit einer 18G-Nadel. Diese Beobachtung steht im Einklang mit bereits veröffentlichten Studien. Die Nadelgröße ist des Öfteren bereits auf ihren Einfluss auf den Erfolg einer Punktion hin untersucht worden.

Eine Studie mit 258 Patienten verglich 20/21G und 17G Nadeln (Röcken et al. 2001). Obwohl bei der Anzahl von Portalfeldern signifikante Unterschiede festgestellt werden konnten (17G 9,7+/-5,9, 20G 6,7+/-4,4, und 21G 4,0+/-3,1; p-Wert < 0,001), konnte jedoch mit allen Nadeln gleichhäufig eine Diagnose gestellt werden. Die Autoren empfehlen die Biopsie mit 20G Nadeln bei Patienten mit einer Kontraindikation für 17G Nadeln.

Ein Vergleich zweier Nadeln war das Ziel einer Studie aus dem Jahr 2004. (Brunetti et al. 2004) Die Autoren entnahmen 149 Hepatitis C-Patienten je eine Gewebeprobe mit einer 20G- und einer 16G-Nadel. Nach der Untersuchung durch einen Pathologen stellte sich heraus, dass nur 83 Proben der 20G-Nadel adäquat waren (55,7 %). Mit der größeren Nadel (16G) konnte in 140 Fällen eine suffiziente (nicht-fragmentiert, >1cm, mindestens 4 Portalfelder) Gewebeprobe entnommen werden (94 %) (p-Wert < 0,001).

In einer retrospektiven Studie wurden 771 Leberparenchymbiopsien untersucht. (Vijayaraghavan et al. 2015) Unter anderem wurden eine 18G mit einer 20G-Nadel verglichen. Es zeigte sich, dass mit einer 18G Nadel nicht mehr als 2 Versuche benötigt wurden um eine repräsentative Probe zu erhalten, ohne Unterschied in den postinterventionellen Komplikationen (p-Wert < 0,0001). Ein gewisser Vorteil der größeren Nadel konnte also ermittelt werden.

Die Tatsache, dass größere Nadeln erfolgreicher sind, zeigen all diese Studien und belegen somit auch die Ergebnisse dieser Studie. Vor allem bei Parenchypunktionen, bei denen es häufig um ein genaues Grading bzw Staging der zugrundeliegenden Erkrankung geht, ist eine größere Nadel von Vorteil. Denn nur durch eine ausreichende Anzahl an Portalfeldern, kann das Ausmaß der Erkrankung sicher eingeschätzt werden. Da durch die Größe der Nadel auch die Anzahl der Portalfelder steigt, ist eine Nadel mit größerem Durchmesser in diesen Fällen dringend zu empfehlen. (Röcken et al. 2001)

5.2.1.2 Präinterventionell bekannte unabhängige Faktoren

Die zweite multivariate Analyse, die nur die Faktoren, die bereits vor der Untersuchung bekannt sind, miteinschloss, identifizierte nur den höheren BMI als unabhängigen

Prädiktor.

Die Ergebnisse der Berechnungen zum Körpergewicht der Patienten waren überraschend. Es stellte sich heraus, dass in der Population der Parenchypunktionen ein größerer BMI mit einer höheren Wahrscheinlichkeit für eine Festdiagnose assoziiert war.

Einen Zusammenhang zwischen BMI und Erfolgsaussicht schien vor der Auswertung bereits wahrscheinlich, jedoch eher in dem Sinne, dass ein niedriger BMI höhere Erfolgschancen mit sich bringt.

Eine Studie aus dem Jahr 2010 von Harwood, verglich den Erfolg und die Sicherheit von Leberbiopsien bei normal- und übergewichtigen Kindern (Harwood et al. 2010). Es handelt sich um eine retrospektive Studie, in die 107 Punktionen bei Kindern über 5 Jahren eingeschlossen wurden. Als übergewichtig wurde ein Kind gewertet, dessen BMI oberhalb der 95. Perzentile lag. Die Analysen zeigen, dass es keinen Unterschied, weder bei der Anzahl der Versuche ($1,5 \pm 0,7$ vs. $1,7 \pm 0,7$), Biopsielänge ($2,0 \pm 1,3$ cm vs. $1,5 \pm 1,1$ cm), Anzahl an Portalfeldern ($9,8 \pm 5,8$ vs. $9,9 \pm 3,4$) oder Komplikationsraten (schwer: 0% vs. 1,3%; leicht: 10% vs. 7,8%) zwischen über- und normalgewichtigen Kindern gab. Des Weiteren gaben die Autoren an, dass alle Biopsien erfolgreich waren, was in dieser Studie das Stellen einer Diagnose bedeutete. Sie konnten keinen Unterschied beziehungsweise Vorteil eines höheren oder niedrigeren BMI feststellen.

Bei starkem Übergewicht wird in der Literatur eher zu einer transjugulären Biopsie geraten, da hier die Erfolgsraten höher eingeschätzt werden. (Sherlock et al. 1985; Rockey et al. 2009) In diesen Fällen ist jedoch von einem sehr hohen BMI auszugehen. Bei extrem Übergewichtigen wird die perkutane Leberbiopsie nicht als erste Option in Betracht gezogen. Dies könnte ein Hinweis darauf sein, dass es eine gewisse Vorselektion gegeben hat.

Am wahrscheinlichsten könnte die Tatsache, dass bei übergewichtigen Patienten häufig eine NASH/ASH diagnostiziert wird, eine Rolle spielen, da sie mit ihrer Adipositas bereits ein Krankheitsmerkmal bzw einen prädisponierenden Faktor innehaben und daher die Diagnose NASH/ASH naheliegend ist.

Studien, die den BMI des Patienten in die Analysen mit einbeziehen, bzw einen Zusammenhang zum Erfolg einer Punktion hergestellt haben, sind bisher nicht veröffentlicht worden. Da der Anteil der adipösen Patienten immer weiter zunimmt, könnte dieser Aspekt jedoch in Zukunft eine größere Rolle spielen.

5.2.2 Herdpunktionen

5.2.2.1 Unabhängige Prädiktoren zur Sicherung einer Festdiagnose

Die multivariate Analyse aller Faktoren brachte das Alter des Patienten und die Nadelgröße als unabhängige Prädiktoren hervor.

Die Ergebnisse der multivariaten Analyse zeigen, dass das Alter Einfluss auf den Erfolg der Leberherdpunktion hat. Mit jedem Lebensjahr steigt die Wahrscheinlichkeit eine Festdiagnose zu stellen um circa 4%. In der Literatur wurde dieser Einflussfaktor bisher nicht näher beleuchtet. Es finden sich keine Studien, die das Alter als Risikofaktor beziehungsweise als Einflussgröße für den Erfolg einer Punktion untersuchten.

Eine Erklärung für unser Ergebnis könnte zum einen sein, dass maligne Erkrankungen im Alter häufiger sind. Zum anderen ist im höheren Alter die Erkrankung womöglich häufig schon weiter fortgeschritten, sodass bei älteren Patienten der Lokalbefund ausgeprägter ist. Dadurch besteht eine größere Auswahl an Rundherden und es kann ein gut erreichbarer Herd für die Punktion gewählt werden.

Anhand der Berechnungen ließ sich eine 5mal höhere Wahrscheinlichkeit für den Erfolg einer Herdpunktion mit einer 16G-Nadel beweisen, im Vergleich mit einer 18G-Nadel. Diese Ergebnisse decken sich mit denen aus der Analyse der Parenchypunktionen. Unabhängig vom Ziel der Punktion ist die Nadelgröße somit von Bedeutung.

Die Erfolgsunterschiede einer Herdpunktion in Abhängigkeit von der Nadelgröße wurden schon in anderen Studien belegt (Pagani 1983). Pagani et al verglichen 1983 zwei Nadeln (18G und 22g) bei CT-gestützten Leberherdbiopsien miteinander. Es stellte sich heraus, dass die Genauigkeit bei der 18G-Nadel bei 98 % lag, wohingegen bei der 22G-Nadel nur 84 % der Patienten die richtige Diagnose bekamen. Des Weiteren konnte die 18G-Nadel immer adäquate Gewebeproben gewinnen. Bei der 22G-Nadel hingegen waren 12 der 100 Proben insuffizient.

In einer Studie von Dusenbery et al kamen zwei Nadeln bei jedem der 50 Patienten zum Einsatz: eine 18G-Schneidnadel und eine 20G-Aspirationsnadel (Dusenbery et al. 1995). Im Anschluss wurden die Gewebeproben der Leberherde aufbereitet und für den Pathologen anonymisiert, bevor dieser sie untersuchte. Die 18G-Nadel erbrachte 85 % Sensitivität und 100 % Spezifität, die 20G-Nadel 90 % Sensitivität und 90 % Spezifität. Das mag zum einen an der unterschiedlichen Nadelart liegen, zum anderen aber auch an der Größe der Nadel.

In einer großen Studie aus dem Jahr 2012 waren 1300 Patienten mit Leberherden eingeschlossen (Aribaş et al. 2012). Zum Einsatz kamen 20G-Aspirationsnadeln und

<19G-Schneidbiopsienadeln. Jedoch wurde jeder Patient nur mit einer Nadel biopsiert. Nach der Auswertung der Daten zeigte sich eine Genauigkeit von 82,6 % bei den 20G-Nadeln und von 94,9 % bei den <19G-Nadeln (p-Wert <0,001).

Eine weitere Studie mit CT-gestützten Leberherdpunktionen wurde 2007 veröffentlicht. (Stattaus et al. 2007) Es wurden 163 Punktionen mithilfe von 16G Nadeln (121 Fälle) und 18G Nadeln (42 Fälle) durchgeführt. Bei diesen Biopsien konnte in 97,5 % mit einer 16G Nadel und in 85,7 % der Fälle mit einer 18G Nadel der Herd getroffen werden (p-Wert <0,01).

Im Gegensatz dazu hat eine Studie keinen Einfluss der Nadelgröße auf das Ergebnis beobachtet (Haage et al. 1999). In der Studie mit 272 Leberherdpunktionen wurden zwei Nadeln (14G und 18G) verglichen. In 101 (37,1 %) Fällen wurde eine 14G Grobstanzkanüle und in 171 (62,9 %) Fällen eine 18G Feinstanzkanüle für die CT-gestützten Punktionen verwendet. Die Treffsicherheit der Nadeln unterschied sich nur minimal, 98 % für die 14G Nadel und 98,2 % für die 18G Nadel, weshalb die Autoren in Bezug darauf keinen eindeutigen Vorteil für eine Nadelart beziehungsweise Nadelgröße ableiteten (p-Wert 1,0). Angaben zum genauen Punktionsort (Lebersegment) wurden in dieser Studie jedoch nicht veröffentlicht.

Beinahe alle oben genannten Studien zeigen, dass die größere Nadel die höheren Erfolgsraten liefert, auch wenn die Definitionen für den Erfolg unterschiedlich festgelegt wurden. In dieser Studie wurden die Patienten entweder mit einer 16G-Nadel oder mit einer 18G-Nadel biopsiert. Dadurch ist ein exakter Vergleich der zwei Nadeln nicht möglich, da es Gründe für die Auswahl der jeweiligen Nadeln gab. Eine 18G Nadel wird häufig dann verwendet, wenn die Verhältnisse als kompliziert eingeschätzt werden und somit die Voraussetzungen für das Stellen einer Diagnose im Voraus erschwert sind. Dieser Fakt könnte zum Teil die schlechteren Werte der 18G-Nadel erklären. Es ist jedoch eindeutig, dass die 16G-Nadeln einen größeren Durchmesser haben und dadurch eine größere Gewebeprobe entnommen werden kann. Dies ist für den Pathologen sehr hilfreich, da mehr Gewebe auch immer bessere Chancen für eine Diagnosestellung bedeutet.

5.2.2.2 Präinterventionell bekannte unabhängige Faktoren

Die vorherige Analyse wurde mit allen signifikanten Faktoren durchgeführt. Diese sind für den klinischen Alltag nur wenig hilfreich, da diese nicht vom Untersucher beeinflusst werden können. Im Folgenden wurden nur Faktoren berücksichtigt, die bereits vor der

Punktion feststanden. Hierbei konnten die Nadelgröße, die Tiefe des Herdes und die Größe des Herdes als unabhängige Prädiktoren identifiziert werden.

Die Nadelgröße und ihre Bedeutung für den Erfolg einer Leberpunktion wurde bereits bei der Analyse aller Faktoren ausführlich besprochen, daher wird an dieser Stelle nicht erneut darauf eingegangen.

Eine weitere Variable, die in unserer Studie für den Erfolg der Herdpunktionen relevant war, ist die Tiefe des Herdes. Hierbei wurde der Abstand zur Leberoberfläche gemessen. Laut der Berechnungen steigt mit jedem Millimeter näher an der Leberoberfläche die Wahrscheinlichkeit eine Festdiagnose zu erlangen um 3 %.

In der Literatur gibt es nur wenige Studien, die sich mit der Lokalisation des Herdes und den daraus resultierenden Herausforderungen auseinandersetzen.

1996 veröffentlichten Huang et al eine Studie, die sich mit einer Ultraschall-gestützten Biopsie zur Diagnose HCC beschäftigte (Huang et al. 1996). Es waren 420 Patienten eingeschlossen in einem Zeitraum von 10 Jahren. Die Autoren beschrieben verschiedene Gründe, weshalb die Biopsie nicht erfolgreich durchgeführt werden konnte. Unter anderem war ihrer Meinung nach eine Lokalisation nahe dem Zwerchfell, der Leberoberfläche oder im posterioren Bereich der Leber ein solcher Grund.

In einer weiteren Studie mit 137 Patienten wurde der Nutzen, die Genauigkeit und die Sicherheit von Leberpunktionen bei HCC untersucht (Durand et al. 2001). Im Rahmen dieser Betrachtung zeigte sich, dass die Lokalisation des Herdes ein unabhängiger Faktor für das Risiko einer falschen Diagnose ist. Hierbei wurden anterior und inferior gelegene Herde mit superioren und posterioren Herden verglichen. Herde im anterioren und inferioren Bereich der Leber ließen sich besser punktieren (p-Wert < 0,001).

Appelbaum et al untersuchten retrospektiv Leberherdbiopsien und deren Besonderheiten anhand von 208 Patienten. (Appelbaum et al. 2009) Erfolg wurde in dieser Studie mit dem Stellen einer Diagnose gleichgesetzt. Die Autoren kamen zu dem Ergebnis, dass die Lokalisation des Herdes nicht im Zusammenhang mit der Anzahl der benötigten Punktionsversuche oder dem Erfolg der Biopsie steht (p-Wert 0,22). Für besonders schwer zu erreichen erachteten die Autoren Herde, die in der Nähe des Zwerchfells lagen. Jedoch war in dieser Gruppe nur eine Biopsie nicht erfolgreich. Diese Ergebnisse stehen im Gegensatz zu anderen Studien, in denen die Lokalisation des Herdes eindeutig Einfluss auf den Erfolg der Biopsie hatte.

In einer multizentrischen Studie an 385 Patienten mit Leberherden <3cm zeigte sich eine geringere Genauigkeit bei Punktionen im Segment VI (84,6%) und im linken Leberlappen

(88,4%) (Fornari et al. 1994). Im Gegensatz dazu waren die Ergebnisse im Segment V (94,5%), VII (90,9%) und VIII (100%) höher. Die Autoren erklärten die schlechteren Ergebnisse für das Segment VI mit dem schwierigeren subkostalen Zugang zu dieser Lokalisation.

Eine Studie aus dem Jahr 2010 mit 374 Biopsien konnte unterschiedliche Erfolgsraten abhängig von der Lokalisation des Herdes ausmachen: links lateral (96,6%), links medial (98,3%), rechts anterior (96,5%), rechts posterior (94%) und caudatus (83,3%), was einem p-Wert von $<0,05$ entspricht (Ma et al. 2010). Des Weiteren waren die Erfolgsraten für periphere Läsionen im rechten posterioren Lappen niedriger als die von zentraleren Läsionen (90,1% vs 96,8%, p-Wert = 0,07).

Im Gegensatz zu den oben beschriebenen Studien befasst sich unsere Studie nicht mit der Lokalisation, sondern mit der Tiefe des Herdes. Diese zwei Merkmale sind nur indirekt assoziiert. Studien, die die Tiefe des Herdes analysierten, liegen jedoch nicht vor.

5.3 Limitationen

Diese Studie weist einige Limitationen auf. Da es sich um eine retrospektive Studie handelt, sind die erhobenen Daten nicht vollständig. Zusätzlich wurden zwei Aspekte, welche einen möglichen Einfluss auf den Erfolg einer Punktion haben könnten nicht untersucht.

Die histopathologischen Untersuchungen wurden von zwei verschiedenen Labors mit unterschiedlichen Standards für die Auswertung von Gewebeproben durchgeführt. Unterschiedliche Scores für die Bewertung von Fibrose und Entzündung machen es schwer eine einheitliche Aussage hierzu treffen zu können. Außerdem wurden die Scores nicht an jeder Gewebeprobe berechnet. Den Einfluss des Pathologen auf das Ergebnis einer Leberpunktion haben mehrere Studien belegt. (Woynarowski et al. 2006; Goldin et al. 1996; Robert et al. 2009) Sie zeigen, wie unterschiedlich Pathologen die Gewebeproben einschätzen und wie sehr die Arbeitserfahrung Einfluss auf das Ergebnis und die Diagnose hat. Die Beurteilung von Gewebeproben hinsichtlich einer NASH/ASH wurde in einer Studie in nur zwei Fällen als vollkommen identisch beschrieben. (Fukusato et al. 2005) Eine andere Studie kam zu dem Schluss, dass die Erfahrung des Pathologen mehr Einfluss auf das Ergebnis hat, als die Charakteristika der Gewebeprobe (z.B. Länge) (Rousselet et al. 2005). Diese Studien belegen daher die Wichtigkeit von einheitlichen Bewertungs- und Auswertungsverfahren von histologischen Proben.

Ein weiterer Faktor, der in dieser Studie nicht explizit untersucht wurde, ist die Erfahrung des Untersuchers. Diese hat ebenfalls Einfluss auf den Erfolg der Intervention, was durch mehrere Studien belegt wurde. (Cholongitas et al. 2006) (Szymczak et al. 2012) (Man et al. 2004) In der vorliegenden Studie führten verschiedene Ärzte die Punktionen durch. Diese hatten alle eine Erfahrung von >100 Punktionen. Dennoch hat der durchführende Arzt eine entscheidende Rolle für den Erfolg einer Punktion.

6. Zusammenfassung

Die Leberpunktion ist eine Intervention, die seit vielen Jahren ein wichtiges diagnostisches Verfahren für Internisten darstellt. In den letzten Jahrzehnten ist die Indikation zur Leberpunktion in ständigem Wandel und kann durch neue Methoden der feingeweblichen Untersuchung immer neue Erkenntnisse liefern. Nicht nur diagnostische, sondern auch therapeutische und prognostische Aussagen können mit Hilfe einer Leberpunktion getroffen werden. Es können sowohl Leberparenchym- als auch Leberherdpunktionen durchgeführt werden.

Ziel dieser Studie war es zunächst die Erfolgsrate der Punktionen im Studienzeitraum zu ermitteln. Dies taten wir sowohl für Leberparenchym- als auch für Leberherdpunktionen. Außerdem sollten Faktoren ermittelt werden, die den Erfolg der Punktion auch schon vor der Punktion abschätzen lassen.

Die Studie ist eine retrospektive Querschnittsstudie, die sich über einen Studienzeitraum von drei Jahren erstreckt (01.01.2012-31.12.2014). Für diesen Zeitraum wurden alle Leberpunktionen, sowohl Herd- als auch Parenchypunktionen, statistisch ausgewertet und auf verschiedene Faktoren hin untersucht.

Den Erfolg einer Leberpunktion kann man auf unterschiedliche Art und Weise definieren. Diese Studie hat sich auf das Stellen einer Diagnose anhand der histologischen Untersuchungsergebnisse festgelegt.

Die Erfolgsrate in der gesamten Studienpopulation betrug 76%, bei den Parenchypunktionen 87% und bei den Herdpunktionen 70%. Im Vergleich zu anderen Studien scheint die Erfolgsrate in unserer Studienpopulation niedriger als in vorangegangenen Studien. Hierfür sind unsere strenge Definition des Erfolges, die Breite der Studienpopulation und das Fehlen von Ausschlusskriterien (z.B. Vorhandensein von Aszites) verantwortlich.

Die Faktoren, die die Parenchypunktionen beeinflussten, waren die Verfettung des Parenchyms, die Nadelgröße, der BMI, die Untersucherlänge, die Anzahl der Portalfelder, das Alter und die Tatsache, dass es sich um eine Rebiopsie handelte. Davon konnten als unabhängige Faktoren die Verfettung, die Nadelgröße und der BMI der Patienten bestätigt werden. Bei Parenchypunktionen gab es bisher keine vergleichbaren Aussagen zur Verfettung oder dem BMI des Patienten in Bezug auf den Erfolg einer Punktion. Die Relevanz der Nadelgröße konnte durch unsere Studie belegt werden und bestätigte dadurch die Studienlage. In der Analyse, die nur Faktoren enthielt, die vor der Punktion bereits bekannt sind, zeigte sich der BMI als Einziger relevant.

In der Population der Herdpunktionen erwiesen sich die Nadelgröße, der BMI, die Herdtiefe und -größe, das Alter, die Anzahl der Punktionen, die Untersucherlänge, der sonographische Nachweis von Aszites und Zirrhose, sowie die Rebiopsie als Faktoren, die mit der Diagnosestellung assoziiert sind. Zu den unabhängigen Faktoren zählten jedoch nur das Alter des Patienten, die Herdtiefe und die Nadelgröße. Die genaue Lokalisation des Leberherdes und das Alter von Patienten fand bisher wenig Beachtung in Studien. Der Einfluss der Nadelgröße konnte hingegen wie auch schon bei den Parenchypunktionen bestätigt werden. Die Prädiktoren, die bereits vor der Untersuchung feststanden, waren bei den Herdpunktionen die Nadelgröße, die Herdtiefe.

Die vorliegende Studie hat zum Teil bereits bekanntes Wissen bestätigt, jedoch auch neue Aspekte beleuchtet, die in Zukunft durch weitere Studien näher untersucht werden sollten um die Leberpunktion als diagnostisches Mittel noch effizienter zu machen.

7. Literaturverzeichnis

- (2002) Autoimmunhepatitis. http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/068-009_S1_Autoimmunhepatitis__AIH__04-2007_04-2011.pdf
- (2015) EASL Clinical Practice Guidelines: Autoimmune hepatitis. *Journal of hepatology* 63:971–1004. doi:10.1016/j.jhep.2015.06.030
- (2015) EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *Journal of hepatology* 63:237–264. doi:10.1016/j.jhep.2015.04.006
- Actis GC, Olivero A, Lagget M, Pellicano R, Smedile A, Rizzetto M (2007) The practice of percutaneous liver biopsy in a gastrohepatology day hospital: a retrospective study on 835 biopsies. *Digestive diseases and sciences* 52:2576–2579. doi:10.1007/s10620-006-9724-x
- Aggarwal C (2014) Targeted therapy for lung cancer: present and future. *Annals of palliative medicine* 3:229–235. doi:10.3978/j.issn.2224-5820.2014.06.01
- Al Knawy B, Shiffman M (2007) Percutaneous liver biopsy in clinical practice. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver* 27:1166–1173. doi:10.1111/j.1478-3231.2007.01592.x
- Allegra CJ, Jessup JM, Somerfield MR, Hamilton SR, Hammond EH, Hayes DF, McAllister PK, Morton RF, Schilsky RL (2009) American Society of Clinical Oncology Provisional Clinical Opinion; Testing for KRAS Gene Mutations in Patients With Metastatic Colorectal Carcinoma to Predict Response to Anti-Epidermal Growth Factor Receptor Monoclonal Antibody Therapy. *Journal of Clinical Oncology* 27:2091–2096. doi:10.1200/JCO.2009.21.9170
- Angulo P, Kleiner DE, Dam-Larsen S, Adams LA, Bjornsson ES, Charatcharoenwitthaya P, Mills PR, Keach JC, Lafferty HD, Stahler A, Hafflidottir S, Bendtsen F (2015) Liver Fibrosis, but No Other Histologic Features, Is Associated With Long-term Outcomes of Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology* 149:389-97.e10. doi:10.1053/j.gastro.2015.04.043
- Appelbaum L, Kane RA, Kruskal JB, Romero J, Sosna J (2009) Focal Hepatic Lesions; US-guided Biopsy—Lessons from Review of Cytologic and Pathologic Examination Results 1. *Radiology* 250:453–458. doi:10.1148/radiol.2502080182
- Aribaş BK, Arda K, Ciledağ N, Aktaş E, Yakut F, Kavak S, Sahin G, Kaygusuz H (2012) Accuracy and safety of percutaneous US-guided needle biopsies in specific focal liver lesions: comparison of large and small needles in 1300 patients. *Panminerva medica* 54:233–239
- Atwell TD, Smith RL, Hesley GK, Callstrom MR, Schleck CD, Harmsen WS, Charboneau JW, Welch TJ (2010) Incidence of bleeding after 15,181 percutaneous biopsies and the role of aspirin. *AJR. American journal of roentgenology* 194:784–789. doi:10.2214/AJR.08.2122
- Bedossa P, Poynard T (1996) An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The METAVIR Cooperative Study Group. *Hepatology (Baltimore, Md.)* 24:289–293. doi:10.1002/hep.510240201
- Bedreli S, Sowa J, Malek S, Blomeyer S, Katsounas A, Gerken G, Saner FH, Canbay A (2016) Rotational thromboelastometry can detect factor XIII deficiency and bleeding diathesis in patients with cirrhosis. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver*. doi:10.1111/liv.13254
- Bravo AA, Sheth SG, Chopra S (2001) Liver biopsy. *The New England journal of medicine* 344:495–500. doi:10.1056/NEJM200102153440706

- Brunetti E, Silini E, Pistorio A, Cavallero A, Marangio A, Bruno R, Filice C (2004) Coarse vs. fine needle aspiration biopsy for the assessment of diffuse liver disease from hepatitis C virus-related chronic hepatitis. *Journal of hepatology* 40:501–506. doi:10.1016/j.jhep.2003.11.008
- Buscarini L, Fornari F, Bolondi L, Colombo P, Livraghi T, Magnolfi F, Rapaccini GL, Salmi A (1990) Ultrasound-guided fine-needle biopsy of focal liver lesions: techniques, diagnostic accuracy and complications. A retrospective study on 2091 biopsies. *Journal of hepatology* 11:344–348
- Byrne CD, Targher G (2015) NAFLD: a multisystem disease. *Journal of hepatology* 62:S47–64. doi:10.1016/j.jhep.2014.12.012
- Cadranel JF, Rufat P, Degos F (2000) Practices of liver biopsy in France: results of a prospective nationwide survey. For the Group of Epidemiology of the French Association for the Study of the Liver (AFEFL). *Hepatology (Baltimore, Md.)* 32:477–481. doi:10.1053/jhep.2000.16602
- Cakmakci E, Caliskan KC, Tabakci ON, Tahtabasi M, Karpaz Z (2013) Percutaneous liver biopsies guided with ultrasonography: a case series. *Iranian journal of radiology : a quarterly journal published by the Iranian Radiological Society* 10:182–184. doi:10.5812/iranradiol.13184
- Campbell MS, Reddy KR (2004) Review article: the evolving role of liver biopsy. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 20:249–259. doi:10.1111/j.1365-2036.2004.02071.x
- Caturelli E, Giacobbe A, Facciorusso D, Bisceglia M, Villani MR, Siena DA, Fusilli S, Squillante MM, Andriulli A (1996) Percutaneous biopsy in diffuse liver disease: increasing diagnostic yield and decreasing complication rate by routine ultrasound assessment of puncture site. *The American journal of gastroenterology* 91:1318–1321
- Cevik FC, Aykin N, Naz H (2010) Complications and efficiency of liver biopsies using the Tru-Cut biopsy Gun. *Journal of infection in developing countries* 4:91–95
- Chang S, Kim SH, Lim HK, Lee WJ, Choi D, Lim JH (2005) Needle tract implantation after sonographically guided percutaneous biopsy of hepatocellular carcinoma: evaluation of doubling time, frequency, and features on CT. *AJR. American journal of roentgenology* 185:400–405. doi:10.2214/ajr.185.2.01850400
- Chevallier P, Ruitort F, Denys A, Staccini P, Saint-Paul MC, Ouzan D, Motamedi JP, Tran A, Schnyder P, Bruneton JN (2004) Influence of operator experience on performance of ultrasound-guided percutaneous liver biopsy. *European radiology* 14:2086–2091. doi:10.1007/s00330-004-2407-0
- Cholongitas E, Senzolo M, Standish R, Marelli L, Quaglia A, Patch D, Dhillon AP, Burroughs AK (2006) A systematic review of the quality of liver biopsy specimens. *American journal of clinical pathology* 125:710–721. doi:10.1309/W3XC-NT4H-KFBN-2G0B
- Colloredo G, Guido M, Sonzogni A, Leandro G (2003) Impact of liver biopsy size on histological evaluation of chronic viral hepatitis: the smaller the sample, the milder the disease. *Journal of hepatology* 39:239–244
- Dechene A, Sowa J, Schlattjan M, Wree A, Blomeyer S, Best J, Maldonado EJ, Bechmann LP, Gerken G, Baba HA, Syn W, Canbay A (2014) Mini-laparoscopy guided liver biopsy increases diagnostic accuracy in acute liver failure. *Digestion* 90:240–247. doi:10.1159/000366517
- Denzer U, Helmreich-Becker I, Galle PR, Lohse AW (2003) Liver assessment and biopsy in patients with marked coagulopathy: value of mini-laparoscopy and control of bleeding.

The American journal of gastroenterology 98:893–900. doi:10.1111/j.1572-0241.2003.07342.x

Denzer U, Arnoldy A, Kanzler S, Galle PR, Dienes HP, Lohse AW (2007) Prospective randomized comparison of minilaparoscopy and percutaneous liver biopsy: diagnosis of cirrhosis and complications. *Journal of clinical gastroenterology* 41:103–110. doi:10.1097/01.mcg.0000225612.86846.82

DeWitt J, McGreevy K, Cummings O, Sherman S, LeBlanc JK, McHenry L, Al-Haddad M, Chalasani N (2009) Initial experience with EUS-guided Tru-cut biopsy of benign liver disease. *Gastrointestinal endoscopy* 69:535–542. doi:10.1016/j.gie.2008.09.056

Durand F, Regimbeau JM, Belghiti J, Sauvanet A, Vilgrain V, Terris B, Moutardier V, Farges O, Valla D (2001) Assessment of the benefits and risks of percutaneous biopsy before surgical resection of hepatocellular carcinoma. *Journal of hepatology* 35:254–258

Dusenbery D, Ferris JV, Thaete FL, Carr BI (1995) Percutaneous ultrasound-guided needle biopsy of hepatic mass lesions using a cytohistologic approach. Comparison of two needle types. *American journal of clinical pathology* 104:583–587

Filingeri V, Sforza D, Tisone G (2015) Complications and risk factors of a large series of percutaneous liver biopsies in patients with liver transplantation or liver disease. *European review for medical and pharmacological sciences* 19:1621–1629

Fornari F, Filice C, Rapaccini GL, Caturelli E, Cavanna L, Civardi G, Di Stasi M, Buscarini E, Buscarini L (1994) Small (or = 3 cm) hepatic lesions. Results of sonographically guided fine-needle biopsy in 385 patients. *Digestive diseases and sciences* 39:2267–2275

Frerichs FTv (2007) *Über den Diabetes*. VDM, Müller, Saarbrücken

Fukusato T, Fukushima J, Shiga J, Takahashi Y, Nakano T, Maeyama S, Masayuki U, Ohbu M, Matsumoto T, Matsumoto K, Hano H, Sakamoto M, Kondo F, Komatsu A, Ishikawa T, Ohtake H, Takikawa H, Yoshimura K (2005) Interobserver variation in the histopathological assessment of nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology research : the official journal of the Japan Society of Hepatology* 33:122–127. doi:10.1016/j.hepres.2005.09.018

Gilmore IT, Burroughs A, Murray-Lyon IM, Williams R, Jenkins D, Hopkins A (1995) 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* 36:437–441

Goldin RD, Goldin JG, Burt AD, Dhillon PA, Hubscher S, Wyatt J, Patel N (1996) Intra-observer and inter-observer variation in the histopathological assessment of chronic viral hepatitis. *Journal of hepatology* 25:649–654

Govender P, Jonas MM, Alomari AI, Padua HM, Dillon BJ, Landrigan-Ossar MF, Chaudry G (2013) Sonography-guided percutaneous liver biopsies in children. *AJR. American journal of roentgenology* 201:645–650. doi:10.2214/AJR.12.9802

Guo Z, Kurtycz DFI, Salem R, De Las Casas, Luis E, Caya JG, Hoerl HD (2002) Radiologically guided percutaneous fine-needle aspiration biopsy of the liver: retrospective study of 119 cases evaluating diagnostic effectiveness and clinical complications. *Diagnostic cytopathology* 26:283–289. doi:10.1002/dc.10097

Haage P, Piroth W, Staatz G, Adam G, Günther RW (1999) CT-gesteuerte perkutane Biopsien zur Klassifizierung von fokalen Leberläsionen: Vergleich zwischen 14 G- und 18 G-Stanzbiopsienadeln. *RöFo : Fortschritte auf dem Gebiete der Röntgenstrahlen und der Nuklearmedizin* 171:44–48. doi:10.1055/s-1999-9895

- Hardman RL, Perrich KD, Silas AM (2011) Single-institution results of image-guided nonplugged percutaneous versus transjugular liver biopsy. *Cardiovascular and interventional radiology* 34:369–375. doi:10.1007/s00270-010-9924-9
- Harwood J, Bishop P, Liu H, Nowicki M (2010) Safety of Blind Percutaneous Liver Biopsy in Obese Children A Retrospective Analysis. *Journal of clinical gastroenterology* 44:e253-e255. doi:10.1097/MCG.0b013e3181cf8358
- Howlett DC, Drinkwater KJ, Lawrence D, Barter S, Nicholson T (2012) Findings of the UK national audit evaluating image-guided or image-assisted liver biopsy. Part I. Procedural aspects, diagnostic adequacy, and accuracy. *Radiology* 265:819–831. doi:10.1148/radiol.12111562
- Huang GT, Sheu JC, Yang PM, Lee HS, Wang TH, Chen DS (1996) Ultrasound-guided cutting biopsy for the diagnosis of hepatocellular carcinoma--a study based on 420 patients. *Journal of hepatology* 25:334–338
- Ishak K, Baptista A, Bianchi L, Callea F, Groote J de, Gudat F, Denk H, Desmet V, Korb G, MacSween RN (1995) Histological grading and staging of chronic hepatitis. *Journal of hepatology* 22:696–699
- Kadri Aribas B, Dingil G, Ungul U, Sahin G, Nil Unlu D, Dogan K, Simsek Z, Kaya G, Yilmaz K, Yucel E, Demir P (2010) Accuracy and safety of percutaneous US-guided needle biopsies in liver metastasis and hemangiomas. *Minerva gastroenterologica e dietologica* 56:377–382
- Kallinich T., Lainka E., Berner R., Niehues T. (2013) Fieber unklarer Genese; Leitlinie der Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie und der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin
- Karamshi M (2008) Performing a percutaneous liver biopsy in parenchymal liver diseases. *British journal of nursing* (Mark Allen Publishing) 17:746–752. doi:10.12968/bjon.2008.17.12.30303
- Kleiner DE, Brunt EM, van Natta M, Behling C, Contos MJ, Cummings OW, Ferrell LD, Liu Y, Torbenson MS, Unalp-Arida A, Yeh M, McCullough AJ, Sanyal AJ (2005) Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* (Baltimore, Md.) 41:1313–1321. doi:10.1002/hep.20701
- Knodell RG, Ishak KG, Black WC, Chen TS, Craig R, Kaplowitz N, Kiernan TW, Wollman J (1981) Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis. *Hepatology* (Baltimore, Md.) 1:431–435
- Lee YN, Moon JH, Kim HK, Choi HJ, Choi MH, Kim DC, Lee TH, Lee TH, Cha S, Kim SG, Kim YS (2015) Usefulness of endoscopic ultrasound-guided sampling using core biopsy needle as a percutaneous biopsy rescue for diagnosis of solid liver mass: Combined histological-cytological analysis. *Journal of gastroenterology and hepatology* 30:1161–1166. doi:10.1111/jgh.12922
- Lindor KD, Bru C, Jorgensen RA, Rakela J, Bordas JM, Gross JB, Rodes J, McGill DB, Reading CC, James EM, Charboneau JW, Ludwig J, Batts KP, Zinsmeister AR (1996) The role of ultrasonography and automatic-needle biopsy in outpatient percutaneous liver biopsy. *Hepatology* (Baltimore, Md.) 23:1079–1083. doi:10.1002/hep.510230522
- Lindor KD, Kowdley KV, Harrison ME (2015) ACG Clinical Guideline: Primary Sclerosing Cholangitis. *The American journal of gastroenterology* 110:646-59; quiz 660. doi:10.1038/ajg.2015.112
- Ma X, Arellano RS, Gervais DA, Hahn PF, Mueller PR, Sahani DV (2010) Success of image-guided biopsy for small (≤ 3 cm) focal liver lesions in cirrhotic and noncirrhotic

- individuals. *Journal of vascular and interventional radiology* : JVIR 21:1539-47; quiz 1547. doi:10.1016/j.jvir.2010.05.025
- Malnick S, Melzer E (2005) Routine ultrasound-guided liver biopsy: a time whose idea has come? *Journal of clinical gastroenterology* 39:900–903
- Man RA de, van Buuren HR, Hop WCJ (2004) A randomised study on the efficacy and safety of an automated Tru-Cut needle for percutaneous liver biopsy. *The Netherlands journal of medicine* 62:441–445
- Manolakopoulos S, Triantos C, Bethanis S, Theodoropoulos J, Vlachogiannakos J, Cholongitas E, Sideridis M, Barbatis C, Piperopoulos P, Spiliadi C, Papadimitriou N, Roukounakis N, Tzourmakliotis D, Avgerinos A, Burroughs A (2007) Ultrasound-guided liver biopsy in real life: comparison of same-day prebiopsy versus real-time ultrasound approach. *Journal of gastroenterology and hepatology* 22:1490–1493. doi:10.1111/j.1440-1746.2007.04992.x
- Matos H, Noruegas MJ, Gonçalves I, Sanches C (2012) Effectiveness and safety of ultrasound-guided percutaneous liver biopsy in children. *Pediatric radiology* 42:1322–1325. doi:10.1007/s00247-012-2433-z
- McGill DB, Rakela J, Zinsmeister AR, Ott BJ (1990) A 21-year experience with major hemorrhage after percutaneous liver biopsy. *Gastroenterology* 99:1396–1400
- MENGHINI G (1958) One-second needle biopsy of the liver. *Gastroenterology* 35:190–199
- Miraglia R, Luca A, Gruttadauria S, Minervini MI, Vizzini G, Arcadipane A, Gridelli B (2006) Contribution of transjugular liver biopsy in patients with the clinical presentation of acute liver failure. *Cardiovascular and interventional radiology* 29:1008–1010. doi:10.1007/s00270-006-0052-5
- Mueller M, Kratzer W, Oeztuerk S, Wilhelm M, Mason RA, Mao R, Haenle MM (2012) Percutaneous ultrasonographically guided liver punctures: an analysis of 1961 patients over a period of ten years. *BMC gastroenterology* 12:173. doi:10.1186/1471-230X-12-173
- Niu J, Andres G, Kramer K, Kundranda MN, Alvarez RH, Klimant E, Parikh AR, Tan B, Staren ED, Markman M (2015) Incidence and clinical significance of ESR1 mutations in heavily pretreated metastatic breast cancer patients. *OncoTargets and therapy* 8:3323–3328. doi:10.2147/OTT.S92443
- Nobili V, Comparcola D, Sartorelli MR, Natali G, Monti L, Falappa P, Marcellini M (2003) Blind and ultrasound-guided percutaneous liver biopsy in children. *Pediatric radiology* 33:772–775. doi:10.1007/s00247-003-1044-0
- Padia SA, Baker ME, Schaeffer CJ, Remer EM, Obuchowski NA, Winans C, Herts BR (2009) Safety and efficacy of sonographic-guided random real-time core needle biopsy of the liver. *Journal of clinical ultrasound* : JCU 37:138–143. doi:10.1002/jcu.20553
- Pagani JJ (1983) Biopsy of focal hepatic lesions. Comparison of 18 and 22 gauge needles. *Radiology* 147:673–675. doi:10.1148/radiology.147.3.6844603
- Patel IJ, Davidson JC, Nikolic B, Salazar GM, Schwartzberg MS, Walker TG, Saad WA (2012) Consensus guidelines for periprocedural management of coagulation status and hemostasis risk in percutaneous image-guided interventions. *Journal of vascular and interventional radiology* : JVIR 23:727–736. doi:10.1016/j.jvir.2012.02.012
- Piccinino F, Sagnelli E, Pasquale G, Giusti G (1986) Complications following percutaneous liver biopsy. A multicentre retrospective study on 68,276 biopsies. *Journal of hepatology* 2:165–173

- Polson J, Lee WM (2005) AASLD position paper: the management of acute liver failure. *Hepatology* (Baltimore, Md.) 41:1179–1197. doi:10.1002/hep.20703
- Potter C, Hogan MJ, Henry-Kendjorsky K, Balint J, Barnard JA (2011) Safety of Pediatric Percutaneous Liver Biopsy Performed by Interventional Radiologists. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition* 53:202–206. doi:10.1097/MPG.0b013e3182183012
- Riemann JF, Fischbach W, Mössner J, Galle PR (2008) *Gastroenterologie in Klinik und Praxis*. THIEME, s.l.
- Ripoll C, Groszmann R, Garcia-Tsao G, Grace N, Burroughs A, Planas R, Escorsell A, Garcia-Pagan JC, Makuch R, Patch D, Matloff DS, Bosch J (2007) Hepatic venous pressure gradient predicts clinical decompensation in patients with compensated cirrhosis. *Gastroenterology* 133:481–488. doi:10.1053/j.gastro.2007.05.024
- Rivera-Sanfeliz G, Kinney TB, Rose SC, Agha AKM, Valji K, Miller FJ, Roberts AC (2005) Single-pass percutaneous liver biopsy for diffuse liver disease using an automated device: experience in 154 procedures. *Cardiovascular and interventional radiology* 28:584–588. doi:10.1007/s00270-004-0017-5
- Robert M, Sofair AN, Thomas A, Bell B, Bialek S, Corless C, van Ness G, Huie–White S, Stabach N, Zaman A (2009) A Comparison of Hepatopathologists' and Community Pathologists' Review of Liver Biopsy Specimens From Patients With Hepatitis C. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 7:335–338. doi:10.1016/j.cgh.2008.11.029
- Röcken C, Meier H, Klauck S, Wolff S, Malfertheiner P, Roessner A (2001) Large-needle biopsy versus thin-needle biopsy in diagnostic pathology of liver diseases. *Liver* 21:391–397
- Rockey DC, Caldwell SH, Goodman ZD, Nelson RC, Smith AD (2009) Liver biopsy. *Hepatology* (Baltimore, Md.) 49:1017–1044. doi:10.1002/hep.22742
- Roeb E, Steffen HM, Bantel H, Baumann U, Canbay A, Demir M, Drebbler U, Geier A, Hampe J, Hellerbrand C, Pathil-Warth A, Schattenberg JM, Schramm C, Seitz HK, Stefan N, Tacke F, Tannapfel A, Lynen Jansen P, Bojunga J (2015) S2k Guideline non-alcoholic fatty liver disease. *Zeitschrift für Gastroenterologie* 53:668–723. doi:10.1055/s-0035-1553193
- Rossi P, Sileri P, Gentileschi P, Sica GS, Forlini A, Stolfi VM, Majo A de, Coscarella G, Canale S, Gaspari AL (2001) Percutaneous liver biopsy using an ultrasound-guided subcostal route. *Digestive diseases and sciences* 46:128–132
- Rousselet M, Michalak S, Dupré F, Croué A, Bedossa P, Saint-André J, Calès P (2005) Sources of variability in histological scoring of chronic viral hepatitis. *Hepatology* (Baltimore, Md.) 41:257–264. doi:10.1002/hep.20535
- Rustagi T, Newton E, Kar P (2010) Percutaneous liver biopsy. *Tropical gastroenterology : official journal of the Digestive Diseases Foundation* 31:199–212
- Saner FH, Kirchner C (2016) Monitoring and Treatment of Coagulation Disorders in End-Stage Liver Disease. *Visceral medicine* 32:241–248. doi:10.1159/000446304
- Sheela H, Seela S, Caldwell C, Boyer JL, Jain D (2005) Liver biopsy: evolving role in the new millennium. *Journal of clinical gastroenterology* 39:603–610
- Sherlock S, Dick R, van Leeuwen DJ (1985) Liver biopsy today. The Royal Free Hospital experience. *Journal of hepatology* 1:75–85
- Sherman KE, Goodman ZD, Sullivan ST, Faris-Young S (2007) Liver biopsy in cirrhotic patients. *The American journal of gastroenterology* 102:789–793. doi:10.1111/j.1572-0241.2007.01110.x

- Singhal A, Vadlamudi S, Stokes K, Cassidy FP, Corn A, Shrago SS, Wright HI, Kohli V (2012) Liver histology as predictor of outcome in patients with acute liver failure. *Transplant international : official journal of the European Society for Organ Transplantation* 25:658–662. doi:10.1111/j.1432-2277.2012.01470.x
- Spiezia S, Salvio A, Di Somma C, Scelzi C, Assanti AP, Giannattasio F, Varriale M, Visconti M (2002) The efficacy of liver biopsy under ultrasonographic guidance on an outpatient basis. *European journal of ultrasound : official journal of the European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology* 15:127–131
- Sporea I, Popescu A, Stirli R, Danila M, Strain M (2004) Ultrasound assisted liver biopsy for the staging of diffuse chronic hepatopathies. *Romanian journal of gastroenterology* 13:287–290
- Sporea I, Popescu A, Sirli R (2008) Why, who and how should perform liver biopsy in chronic liver diseases. *World journal of gastroenterology* 14:3396–3402
- Sporea I, Gherhardt D, Popescu A, Sirli R, Cornianu M, Herman D, Bota S (2012) Does the size of the needle influence the number of portal tracts obtained through percutaneous liver biopsy? *Annals of hepatology* 11:691–695
- Stattaus J, Kühl H, Hauth EA, Kalkmann J, Baba HA, Forsting M (2007) Leberbiopsie mit Hilfe der Mehrschichtcomputertomographie; Vergleich zwischen 16-G- und 18-G-Biopsienadeln. *Der Radiologe* 47:430–438. doi:10.1007/s00117-005-1336-5
- Strobel D, Bernatik T, Blank W et al (2015) Incidence of bleeding in 8172 percutaneous ultrasound-guided intraabdominal diagnostic and therapeutic interventions - results of the prospective multicenter DEGUM interventional ultrasound study (PIUS study). *Ultraschall in der Medizin (Stuttgart, Germany : 1980)* 36:122–131. doi:10.1055/s-0034-1399282
- Szymczak A, Simon K, Inglot M, Gladysz A (2012) Safety and effectiveness of blind percutaneous liver biopsy: analysis of 1412 procedures. *Hepatitis monthly* 12:32–37
- Tannapfel A, Dienes H, Lohse AW (2012) The indications for liver biopsy. *Deutsches Ärzteblatt international* 109:477–483. doi:10.3238/arztebl.2012.0477
- Terjung B, Lemnitzer I, Dumoulin FL, Effenberger W, Brackmann HH, Sauerbruch T, Spengler U (2003) Bleeding complications after percutaneous liver biopsy. An analysis of risk factors. *Digestion* 67:138–145
- Thaler H (1987) *Leberkrankheiten; Klinisch-morphologische Diagnostik und ihre Grundlagen*. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg
- Tzortzis D, Revenas K, Deladetsima I, Antoniou E, Tzortzis G (2012) Percutaneous US-guided liver biopsy in focal lesions using a semiautomatic device allowing to perform multiple biopsies in a single-pass. *Minerva gastroenterologica e dietologica* 58:1–8
- van Leeuwen DJ, Wilson L, Crowe DR (1995) Liver biopsy in the mid-1990s: questions and answers. *Seminars in liver disease* 15:340–359. doi:10.1055/s-2007-1007286
- Vijayaraghavan GR, Vedantham S, Rangan V, Karam A, Zheng L, Roychowdhury A, Hussain S (2015) Effect of needle gauge and lobe laterality on parenchymal liver biopsy outcome: a retrospective analysis. *Abdominal imaging* 40:1223–1229. doi:10.1007/s00261-014-0290-y
- Weigand K, Weigand K (2009) Percutaneous liver biopsy: retrospective study over 15 years comparing 287 inpatients with 428 outpatients. *Journal of gastroenterology and hepatology* 24:792–799. doi:10.1111/j.1440-1746.2008.05718.x
- Westheim BH, Aagenæs I, Østensen AB, Sanengen T, Almaas R (2013) Effect of operator experience and frequency of procedure performance on complication rate after

ultrasound-guided percutaneous liver biopsies. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition* 57:638–643. doi:10.1097/MPG.0b013e3182a0c7a5

Whitmire LF, Galambos JT, Phillips VM, Sewell CW, Erwin BC, Torres WE, Gedgudas-McClees RK, Bernardino ME (1985) Imaging guided percutaneous hepatic biopsy: diagnostic accuracy and safety. *Journal of clinical gastroenterology* 7:511–515

Wojnarowski M, Cielecka-Kuszyk J, Kałuziński A, Omulecka A, Sobaniec-Łotowska M, Stolarczyk J, Szczepański W (2006) Inter-observer variability in histopathological assessment of liver biopsies taken in a pediatric open label therapeutic program for chronic HBV infection treatment. *World journal of gastroenterology* 12:1713–1717

Yu SC, Liew CT, Lau WY, Leung TW, Metreweli C (2001) US-guided percutaneous biopsy of small (or = 1-cm) hepatic lesions. *Radiology* 218:195–199. doi:10.1148/radiology.218.1.r01ja02195

8. Thesen

1. Die Prävalenz des Erfolges einer Leberpunktion anhand unserer Definition des Erfolges liegt bei 76 %.
2. Die Faktoren, die den Erfolg einer Leberpunktion vorhersagen können, sind für Leberherd- und Leberparenchypunktionen verschieden.
3. Die Nadelgröße und die Verfettung des Gewebes wurden als unabhängige Faktoren für eine Leberparenchypunktion ermittelt.
4. Als unabhängiger Faktor, der vor der Untersuchung bereits bekannt ist, wurde in der Population der Parenchypunktionen der höhere BMI des Patienten identifiziert.
5. Die Nadelgröße und das Alter des Patienten konnten als unabhängige Faktoren für Leberherdpunktionen festgelegt werden.
6. Als unabhängige Faktoren bei Leberherdpunktionen, die bereits vor der Untersuchung bekannt sind, wurden die Nadelgröße und die Herdtiefe ermittelt.

Selbstständigkeitserklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter Angabe der Quelle gekennzeichnet.

Ich versichere, dass ich für die inhaltliche Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht die entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- und Beratungsdiensten (Promotionsberater oder andere Personen) in Anspruch genommen habe. Niemand hat von mir unmittelbar oder mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen.

Die Arbeit wurde bisher weder im In- noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Es ist mir bekannt, dass ich den Dokortitel nicht führen kann, bevor mir die Promotionsurkunde bzw. eine vorläufige Bescheinigung gemäß § 15 der Promotionsordnung ausgehändigt wurde.

Laura Wetterich

Erklärung über frühere Promotionsversuche

Die Arbeit wurde weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Laura Wetterich

Danksagung

An erster Stelle danke ich Herrn Prof. Dr. med. P. Michl für die Möglichkeit der Promotion an der Universitäts- und Poliklinik für Innere Medizin I der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg.

Mein herzlicher Dank gilt Frau apl. Prof. Dr. med. C. Ripoll und Frau Dr. med. Gittinger für ihre ausgezeichnete Betreuung, stetige Motivation und anhaltende Unterstützung. Ohne ihr Engagement wäre die Arbeit in dieser Form nicht möglich gewesen.

Meiner Familie und meinen Freunden, insbesondere meinem Partner Fritz, danke ich für die Geduld, die Rücksicht, den Ansporn und die Motivation zur Fertigstellung dieser Arbeit.