

Aus der

Medizinischen Universitätsklinik und Poliklinik Tübingen

Abteilung Innere Medizin I

(Schwerpunkt: Gastroenterologie, Gastrointestinale Onkologie,
Hepatologie, Infektiologie und Geriatrie)

**Risikofaktoren für Komplikationen nach perkutaner
sonographisch gesteuerter Leberpunktion**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen**

vorgelegt von

Kaiser, Sabrina

2024

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Privatdozent Dr. T. Klag

2. Berichterstatter: Professor Dr. M. Haap

Tag der Disputation: 15.09.2023

Für Daniel und meine Familie

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis.....	iii
Tabellenverzeichnis.....	v
Abkürzungsverzeichnis.....	vii

1	Einleitung	1
1.1	Historischer Hintergrund	1
1.2	Techniken.....	2
1.2.1	Die perkutane Punktion ohne Bildgebung.....	2
1.2.2	Die laparoskopische Leberpunktion	3
1.2.3	Die perkutane Punktion mit Bildgebung	4
1.2.4	Die transjuguläre Leberpunktion.....	5
1.3	Indikationen.....	6
1.3.1	Infektionskrankheiten.....	7
1.3.2	Autoimmunerkrankungen	8
1.3.3	Fettlebererkrankungen und Steatohepatitiden.....	10
1.3.4	Leberzirrhose.....	12
1.3.5	Hereditäre Erkrankungen	12
1.3.6	Fokale Leberläsionen	14
1.3.7	Weitere Indikationen.....	16
1.4	Kontraindikationen	16
1.5	Komplikationen	17
1.6	Risikoprofil	20
1.6.1	Patientenbezogene Risikofaktoren.....	20
1.6.2	Verfahrensbezogene Risikofaktoren.....	24
1.6.3	Erfahrung des Personals.....	27
1.7	Relevanz der Biopsie in der Leberdiagnostik	28
1.8	Fragestellung und Projektziele.....	37
2	Material und Methoden	39
2.1	Studienpopulation	39
2.1.1	Einschlusskriterien	39
2.1.2	Ausschlusskriterien.....	39
2.1.3	Fallzahl	39

2.1.4	Erfassungszeitraum	39
2.2	Projektdauer	39
2.3	Ethikantrag	39
2.4	Datenerfassung	40
2.4.1	Patientenbezogene Parameter	40
2.4.2	Verfahrensbezogene Parameter	41
2.4.3	Erfassung der postinterventionellen Komplikationen	42
2.5	Statistische Auswertung	43
3	Ergebnisse	46
3.1	Eigenschaften des Patientenkollektivs	46
3.2	Komplikationen	49
3.3	Einfluss der Parameter auf das Auftreten von Komplikationen	50
3.3.1	Unterteilung in keine Komplikation und Komplikation	50
3.3.2	Unterteilung in keine, leichte und schwere Komplikation	60
3.4	Binär logistische Regression	68
3.5	Betrachtung der Patienten mit schweren Komplikationen	73
3.6	Sensitivität und Spezifität der Änderung des Hämoglobinwerts	79
3.6.1	Verteilung der Änderung des Hämoglobinwerts	79
3.6.2	ROC-Analyse der Änderung des Hämoglobinwerts	81
3.7	Sensitivität und Spezifität von abdominellen Schmerzen	83
3.8	Einfluss verschiedener Parameter auf die histologische Verwertbarkeit	84
3.8.1	Indikation und Nadeldicke	84
3.8.2	Art der Sonographie	87
3.8.3	Anzahl der Gewebezylinder	87
3.8.4	Zugangsweg	89
4	Diskussion	90
4.1	Diskussion der Ergebnisse	90
4.2	Schlussfolgerung und Ausblick	104
5	Zusammenfassung	107
6	Literaturverzeichnis	x
7	Erklärungen zum Eigenanteil	xxiv
8	Danksagung	xxv

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Anteil an Komplikationen unterteilt nach Geschlecht.....	52
Abbildung 2: Anteil an Komplikationen unterteilt nach Menge an Aszites.....	52
Abbildung 3: Anteil an Komplikationen unterteilt nach Child-Pugh-Score.....	53
Abbildung 4: Anteil an Komplikationen unterteilt nach Quick-Wert.....	53
Abbildung 5: Anteil an Komplikationen unterteilt nach Anzahl an Thrombozyten.....	54
Abbildung 6: Anteil an Komplikationen unterteilt nach PTT-Wert (PTT = partielle Thromboplastinzeit).....	54
Abbildung 7: Anteil an Komplikationen unterteilt nach Antikoagulantien in vier Gruppen: keine Antikoagulation, ASS (Acetylsalicylsäure), Heparin/Marcumar und andere Antikoagulation.....	55
Abbildung 8: Anteil an Komplikationen unterteilt nach Antikoagulantien in zwei Gruppen: keine Antikoagulation und Antikoagulation.....	56
Abbildung 9: Anteil an Komplikationen unterteilt nach Indikation.....	57
Abbildung 10: Anteil an Komplikationen unterteilt nach Nadeldicke.....	57
Abbildung 11: Anteil an Komplikationen unterteilt nach Zugangsweg in drei Gruppen: rechts-interkostal, ventral und beide Zugangswege.....	58
Abbildung 12: Anteil an Komplikationen unterteilt nach Zugangsweg in zwei Gruppen: ein Zugangsweg und beide Zugangswege.....	58
Abbildung 13: Anteil an Komplikationen unterteilt nach Art der Sonographie (KM = Kontrastmittel).....	59
Abbildung 14: Anteil an Komplikationen unterteilt nach Zylinderanzahl.....	59
Abbildung 15: Anteil an keinen, leichten und schweren Komplikationen unterteilt nach Menge an Aszites.....	64

Abbildung 16: Anteil an keinen, leichten und schweren Komplikationen unterteilt nach Child-Pugh-Score.....	64
Abbildung 17: Anteil an keinen, leichten und schweren Komplikationen unterteilt nach Quick-Wert.....	65
Abbildung 18: Anteil an keinen, leichten und schweren Komplikationen unterteilt nach Anzahl an Thrombozyten.....	65
Abbildung 19: Anteil an keinen, leichten und schweren Komplikationen unterteilt nach PTT-Wert (PTT = partielle Thromboplastinzeit).....	66
Abbildung 20: Anteil an keinen, leichten und schweren Komplikationen unterteilt nach Nadeldicke (Chiba-Nadel = 20G).....	66
Abbildung 21: Anteil an keinen, leichten und schweren Komplikationen unterteilt nach Zugangsweg in zwei Gruppen: ein Zugangsweg und beide Zugangswege.....	67
Abbildung 22: ROC-Kurve des multivariaten Modells mit der Zielvariable Komplikation unterteilt in keine Komplikation und Komplikation (ROC = Receiver operating characteristics).....	72
Abbildung 23: ROC-Kurve der Änderung des Hämoglobinwerts in der Gruppe der Werte am Punctionstag (ROC = Receiver operating characteristics).....	82
Abbildung 24: Repräsentativität des biopsierten Lebergewebes bei histopathologischer Beurteilung unterteilt nach Nadeldicke bei Leberblindpunktion.....	85
Abbildung 25: Repräsentativität des biopsierten Lebergewebes bei histopathologischer Beurteilung unterteilt nach Nadeldicke bei Leberzielpunktion.....	86
Abbildung 26: Repräsentativität des biopsierten Lebergewebes bei histopathologischer Beurteilung unterteilt nach Nadeldicke insgesamt.....	86

Abbildung 27: Repräsentativität des biopsierten Lebergewebes bei histopathologischer Beurteilung unterteilt nach Art der Sonographie (KM = Kontrastmittel).....	87
Abbildung 28: Repräsentativität des biopsierten Lebergewebes bei histopathologischer Beurteilung unterteilt nach Anzahl der Gewebezylinder....	88
Abbildung 29: Repräsentativität des biopsierten Lebergewebes bei histopathologischer Beurteilung unterteilt nach Zugangsweg.....	89

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Überblick über die erfassten patienten- und verfahrensbezogenen Parameter.....	42
Tabelle 2: Kategorisierung und Fallzahl der aufgetretenen postinterventionellen Komplikationen.....	42
Tabelle 3: Statistische Kennzahlen des Alters in Jahren des Patientenkollektivs.....	47
Tabelle 4: Überblick über die Verteilung der erfassten Parameter im Patientenkollektiv.....	47
Tabelle 5: Komplikations- und Mortalitätsrate im Patientenkollektiv.....	50
Tabelle 6: Kreuztabelle für alle Antikoagulantien und Komplikation.....	55
Tabelle 7: Statistische Kennzahlen des Alters in den Gruppen ohne und mit Komplikation.....	56
Tabelle 8: Statistische Signifikanz des Einflusses des Alters auf das Auftreten von Komplikationen.....	56
Tabelle 9: Statistische Kennzahlen des Alters in Jahren in den Gruppen mit keiner, leichter und schwerer Komplikation.....	61

Tabelle 10: Statistische Signifikanz des Einflusses des Alters auf das Auftreten von Komplikationen unterteilt in keine, leichte und schwere Komplikationen.....	61
Tabelle 11: Ergebnisse der Kreuztabellen für die Parameter und Komplikationen unterteilt in keine, leichte und schwere Komplikationen.....	61
Tabelle 12: Statistische Signifikanz der Kreuztabellen für die Parameter und Komplikationen unterteilt in keine, leichte und schwere Komplikationen...	63
Tabelle 13: Univariate Analysen mit der Zielvariable Komplikation unterteilt in keine Komplikation und Komplikation.....	70
Tabelle 14: Multivariates Modell mit der Zielvariable Komplikation unterteilt in keine Komplikation und Komplikation.....	71
Tabelle 15: Anpassungsgüte des multivariaten Modells mit der Zielvariable Komplikation unterteilt in keine Komplikation und Komplikation.....	72
Tabelle 16: Darstellung der wichtigsten Informationen über die Patienten mit schweren Komplikationen.....	73
Tabelle 17: Statistische Kennzahlen der Änderung des Hämoglobinwertes in g/dL in der Gruppe der Werte am Punctionstag.....	80
Tabelle 18: Statistische Kennzahlen der Änderung des Hämoglobinwertes in g/dL in der Gruppe der Werte nicht am Punctionstag.....	80
Tabelle 19: Statistische Kennzahlen der ROC-Analyse der Änderung des Hämoglobinwertes in der Gruppe der Werte am Punctionstag.....	81
Tabelle 20: Cut-Off Werte der Änderung des Hämoglobinwerts und deren Sensitivität, Spezifität und Youden-Index.....	82
Tabelle 21: Kreuztabelle für abdominelle Schmerzen und Komplikationen.....	83
Tabelle 22: Sensitivität, Spezifität, positiver und negativer prädiktiver Wert von postinterventionellen abdominellen Schmerzen für das Auftreten einer Komplikation.....	83

Abkürzungsverzeichnis

AAT: Alpha-1-Antitrypsin

ADP: Adenosindiphosphat

AFL: alkoholische Fettleber

AIDS: Acquired Immune Deficiency Syndrome

AIH: Autoimmunhepatitis

ALT: Alanin-Aminotransferase

AMA: antimitochondriale Antikörper

AML FAB M4: Akute myeloische Leukämie FAB-Klassifikation (French-American-British) M4

ANA: antinukleäre Antikörper

Anti-Hbc: Antikörper gegen das core-Protein des Hepatitis-B-Virus

APRI: AST-Platelet Ratio Index

ASH: alkoholische Steatohepatitis

ASS: Acetylsalicylsäure

AST: Aspartat-Aminotransferase

AUC: Area under the curve

BMI: Body Mass Index

CASH: Chemotherapie-assoziierte Steatohepatitis

CCC: Cholangiozelluläreskarzinom

CED: chronisch-entzündliche Darmerkrankungen

CMV: Cytomegalie-Virus

CT: Computertomographie

CUP: Cancer of Unknown Primary = Krebserkrankung mit unbekanntem Primärtumor

DD: Differentialdiagnose

DNA: Desoxyribonucleinsäure

DOAK: direkte orale Antikoagulantien

EBV: Epstein-Barr-Virus

ED: Erstdiagnose

EK: Erythrozytenkonzentrat

ELF: Enhanced liver fibrosis test

ERCP: endoskopische retrograde Cholangiopankreatikographie
FAF: freie abdominale Flüssigkeit
FIB-4: Fibrosis-4-Index
FFP: Fresh Frozen Plasma, gefrorenes Frischplasma
FNH: fokale noduläre Hyperplasie
GIST: Gastrointestinaler Stromatumor
GvHD: Graft versus Host Disease
HAV: Hepatitis-A-Virus
Hb: Hämoglobin
Hb_sAg: Hüllprotein des Hepatitis-B-Virus („surface“)
HBV: Hepatitis-B-Virus
HCC: hepatozelluläres Karzinom
HCV: Hepatitis-C-Virus
HDV: Hepatitis-D-Virus
HEV: Hepatitis-E-Virus
HSV: Herpes-simplex-Virus
HVAT: Hepatic vein arrival time
IE: Internationale Einheit
IgG: Immunglobulin G
IgM: Immunglobulin MLKM-1: Antikörper gegen Leber-Nieren-Mikrosom Typ 1
INR: International Normalized Ratio
ITS: Intensivstation
ITT: intrahepatic transit time
KHK: Koronare Herzkrankheit
KM: Kontrastmittel
KMT: Knochenmarkstransplantation
LAE: leukozytenarmes Erythrozytenkonzentrat
MRCP: Magnetresonanz-Cholangiopankreatikographie
MRT: Magnetresonanztomographie
NAFL: nicht-alkoholische Fettleber
NASH: nicht-alkoholische Steatohepatitis
NNR: Nebennierenrinde

OR: Odds Ratio
p-ANCA: perinukleäre antineutrophile cytoplasmatische Antikörper
PBC: primäre biliäre Zirrhose
PDC-E2: Pyruvat-Dehydrogenase-Komplex E2
PIIINP: Procollagen III N-Terminal Propetide
PPSB: Prothrombinkomplex-Konzentrat
PSC: primär sklerosierende Cholangitis
PT: Prothrombinzeit
PTT: partielle Thromboplastinzeit
PVA: Polyvinylalkohol
RNA: Ribonucleinsäure
ROC: Receiver operating characteristics
SMA: Antikörper gegen glatte Muskulatur
SLA: lösliches Leberantigen-Antikörper
SOP: Standard Operating Procedure
TIMP-1: Tissue inhibitor of metalloproteinase-1
PTK: Pool-Thrombozytenkonzentrat
V.a.: Verdacht auf
VZV: Varizella-Zoster-Virus
YKL-40: Chitinase-3-like protein 1
Z.n.: Zustand nach

Gender-Hinweis:

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird auf die gleichzeitige Verwendung der Sprachformen männlich, weiblich und divers (m/w/d) verzichtet. Sämtliche Personenbezeichnungen gelten gleichermaßen für alle Geschlechter.

1 Einleitung

Die Leberpunktion zur Gewinnung von Gewebe für die histopathologische Beurteilung ist in der Diagnostik der Lebererkrankungen ein weit verbreitetes Verfahren und bei vielen verschiedenen Erkrankungen indiziert. Als invasives Verfahren birgt es das Risiko für Komplikationen, welches durch die Anwendung nicht-invasiver Verfahren verringert werden kann. Trotz der stetig verbesserten nicht-invasiven Verfahren hat die Leberpunktion in der Diagnostik der Lebererkrankungen noch einen großen Stellenwert. In Studien wurde untersucht, was mögliche Risikofaktoren für eine Komplikation nach Leberpunktion sind, sodass durch diese Forschung Risikopatienten identifiziert werden können und das Verfahren sicherer in der Anwendung wird.

1.1 Historischer Hintergrund

Die Geschichte der Leberpunktionen geht zurück bis ins Altertum, da bereits zu dieser Zeit Leberabszesse mit Messern eröffnet wurden. Auch während eines Feldzugs Napoleons in Ägypten sollen Punktionen der Leber zur Entleerung von Abszessen stattgefunden haben und im Jahr 1825 beschrieb Récamier die Punktion einer Echinococcus-Zyste in der Leber (Thaler, 1969). Die erste Dokumentation einer Leberpunktion zur Gewinnung von Histologie wurde im Jahr 1884 veröffentlicht. Friedrich Theodor Frerichs berichtete von den Punktionen in einer Fußnote in seinem 1884 veröffentlichten Buch „Über den Diabetes“. Durchgeführt wurden die Punktionen von Paul Ehrlich, der durch die Biopsie von Lebergewebe Frerichs die Möglichkeit gab, das Lebergewebe von Diabetikern und Gesunden genauer zu untersuchen und zu vergleichen (Frerichs, 1884). Im Jahr 1895 nutzte der Italiener Lucatello die Leberpunktion zur Diagnostik des tropischen Leberabszesses (Lucatello, 1895). Im Jahr 1907 beschrieb Schupfer die Durchführung von Leber- und Milzpunktionen zur Gewinnung von Gewebezylindern unter anderem zur Diagnostik der Leberzirrhose (Schupfer, 1907; Thaler, 1969). Da die Komplikations- und Mortalitätsraten dieses Verfahrens anfangs sehr hoch waren, war es nur wenig verbreitet und fand nur in vereinzelten Fällen Anwendung (Thaler, 1969). Dies änderte sich mit der Publikation von Iversen und Roholm aus dem Jahr 1939, in der sie ihre Methode der Leberpunktion zur Diagnostik beschrieben, mit welcher bei 160 Punktionen

kein Todesfall auftrat (Iversen & Roholm, 1939). Dass das Verfahren heutzutage weit verbreitet ist und häufig zur Anwendung kommt, ist zu einem großen Teil auf Menghini zurückzuführen, der 1958 seine Methode der „Sekundenbiopsie“ der Leber publizierte, durch welche das Verfahren schneller und einfacher durchführbar wurde (Menghini, 1958). Heute gibt es die nach ihm benannte Menghini-Nadel, die für unterschiedliche Biopsien verwendet wird, unter anderem für die Biopsie von Lebergewebe.

1.2 Techniken

Es werden vier Techniken unterschieden, mittels derer Gewebe aus der Leber gewonnen werden kann. Diese sind die blinde, also ohne bildgebende Verfahren begleitete, perkutane Leberpunktion, die Leberpunktion während einer Laparoskopie, die perkutane Punktion begleitet durch bildgebende Verfahren wie Sonographie oder CT und die transjuguläre Punktion (Babb & Jackman, 1989; Bravo et al., 2001). Jedes dieser Verfahren bietet Vor- und Nachteile, weshalb die Wahl der richtigen Methode für jeden Patienten individuell getroffen werden sollte. In die Entscheidung mit eingehen sollten zum Beispiel die Indikation des Patienten zur Leberpunktion, die Gerinnungssituation, ob Aszites vorliegt und ob der Patient kooperativ ist (Hegarty & Williams, 1984).

1.2.1 Die perkutane Punktion ohne Bildgebung

Die perkutane Punktion ohne Bildgebung war das erste etablierte Verfahren zur Leberpunktion und wurde über mehrere Jahrzehnte angewandt. Zahlen aus dem Jahr 1987 zeigen eine Mortalitätsrate unter 0,02% und auch Komplikationen wie Hypotension, Austritt von Galle, Bakteriämie oder die versehentliche Punktion von anderen Abdominalorganen sind sehr selten. Durchgeführt wird diese Technik mit Nadeln, deren Dicke zwischen 1,2 und 1,6mm liegt (Ishak et al., 1987). Ein Vorteil dieses Verfahrens ist die leichte Durchführbarkeit, da der Aufwand der bildgebenden Verfahren wegfällt, sodass die Punktion sogar ambulant durchführbar ist (Knauer, 1978; Perrault et al., 1978). Ein weiterer Vorteil ist die größere Nadeldicke, wodurch viel Gewebe entnommen werden kann und zur histologischen Beurteilung verfügbar ist (Babb & Jackman, 1989). Es zeigte sich, dass durch diese Technik gute Ergebnisse erzielt werden konnten bei diffusen Parenchymerkrankungen wie Fettleber oder Steatohepatitis und

akuten und chronischen Virushepatitiden (Waldstein & Szanto, 1950). Die Grenzen dieses Verfahrens liegen vor allem bei der gezielten Punktion von Leberherden. Ohne bildgebende Verfahren ist die Wahrscheinlichkeit sehr hoch, dass diese fokalen Herde nicht getroffen werden (Babb & Jackman, 1989). Auch die Diagnostik der Leberzirrhose ist erschwert bei dieser Technik. Studien zeigten, dass die diagnostische Sicherheit einer Leberzirrhose durch diese Art der perkutanen Punktion variiert zwischen unter 50% bis 96% (Scheuer, 1970). Diese beiden Nachteile und die Tatsache, dass bildgebende Verfahren heute großflächig verfügbar und einfach in der Anwendung sind, sind Gründe, warum diese Technik mit der Zeit stark in den Hintergrund rückte (Hilgard & Gerken, 2009).

1.2.2 Die laparoskopische Leberpunktion

Die Laparoskopie ermöglicht eine Punktionstechnik unter direkter Sicht auf die Leber. Es kann nicht nur die gesamte Bauchhöhle inspiziert werden, sondern die Leber kann hinsichtlich ihrer Größe, Farbe, Beschaffenheit der Oberfläche und makroskopisch sichtbarer Veränderungen beurteilt werden (Hilgard & Gerken, 2009). Ein Vorteil dieses Verfahrens ist die direkte Sicht auf die Leber und Punktionsstelle, wodurch gezielt auffällige Bereiche punktiert werden können (Babb & Jackman, 1989). Außerdem kann unmittelbar nach Punktion eine Koagulation der biopsierten Stelle erfolgen (Hilgard & Gerken, 2009). Demgegenüber stehen allerdings der große Aufwand und die im Vergleich zu anderen Verfahren hohen Kosten, die bei einer laparoskopischen Punktion entstehen (Babb & Jackman, 1989). Außerdem gibt es neben denen, die auch für eine perkutane Biopsie gelten, weitere Kontraindikationen, wie eine schlechte kardiopulmonale Situation des Patienten, große ventrale Hernien und eine vorherige Operation im Abdomen, da mögliche Adhäsionen einen laparoskopischen Zugang verhindern (Hilgard & Gerken, 2009). Die laparoskopische Leberpunktion fand mit der Zeit immer weniger Anwendung und wurde abgelöst durch weniger invasive Verfahren (Bravo et al., 2001). Wie bei der perkutanen Punktion ohne Bildgebung hat dies vor allem mit der Verbreitung der bildgebenden Verfahren zu tun (Hilgard & Gerken, 2009). Empfohlen wird sie deshalb vor allem bei Patienten, bei denen durch die perkutane Biopsie kein

Gewebe gewonnen werden konnte oder das Gewebe nicht ausreichend für eine histopathologische Beurteilung war, oder wenn eine Beurteilung des gesamten Abdomens empfohlen ist, zum Beispiel zur Einschätzung einer abdominellen Metastasierung (Babb & Jackman, 1989). Heute wird die laparoskopisch durchgeführte Leberpunktion nur noch in spezialisierten Zentren durchgeführt (Gandolfi et al., 1985).

1.2.3 Die perkutane Punktion mit Bildgebung

Die perkutane Leberpunktion begleitet durch bildgebende Verfahren ist heute die standardmäßig angewandte Methode der Leberbiopsie (Hilgard & Gerken, 2009). Als Bildgebung stehen die Sonographie mit oder ohne Kontrastmittel und das CT zur Verfügung (Babb & Jackman, 1989). Es wird vorrangig die Sonographie eingesetzt, da sie günstiger und einfacher in der Anwendung ist, eine bessere Verfügbarkeit hat und keine Strahlenbelastung verursacht. Vor allem bei fokalen Leberumherden trägt die Sonographie zur Erhöhung der Treffsicherheit bei und bei Biopsie diffuser Parenchymerkrankungen konnten durch bildgebende Verfahren die Komplikationsraten gesenkt werden (Hilgard & Gerken, 2009). Die diagnostische Sicherheit bei Punktionen von Leberumherden erreicht in den meisten Studien 90% (Johansen & Svendsen, 1978; Sautereau et al., 1987). Es hat sich gezeigt, dass das Verfahren sicher und einfach in der Durchführung ist und dass es im Gegensatz zu anderen Verfahren günstiger ist (Babb & Jackman, 1989). Die Punktion findet in der Regel unter Lokalanästhesie beim liegenden Patienten statt. Ein Zugangsweg zur Leber ist von rechts-interkostal. Die Nadel wird in der vorderen oder mittleren Axillarlinie am oberen Rand einer Rippe eingeführt (Hilgard & Gerken, 2009). Falls Leberumherde schlecht von rechts-interkostal zu erreichen sind oder andere Faktoren eine Punktion durch diesen Zugangsweg erschweren, kann die Punktion auch von ventral erfolgen. Die eigentliche Biopsie kann je nach verwendeter Nadel als Aspirationsbiopsie oder Schneidebiopsie durchgeführt werden. Nadeln zur Aspirationsbiopsie sind zum Beispiel Menghini-Nadeln, die in der Regel einen Durchmesser von 1,1-1,4 mm haben und meist stumpf sind, weshalb sie erst nach vorheriger Hautinzision eingeführt werden können. Bei der Schneidebiopsie wird zunächst ein Gewebezylinder in der Nadel positioniert und schließlich durch eine äußere Hülle

aus dem Gewebe herausgeschnitten (Hilgard & Gerken, 2009). Am Universitätsklinikum Tübingen wird der Großteil der Leberpunktionen perkutan begleitet durch Sonographie durchgeführt. In seltenen Fällen wird eine Kontrastmittel-Sonographie oder eine CT-gesteuerte Punktion durchgeführt. Die verwendeten Nadeln sind eine Menghini-Nadel mit einem Durchmesser von 17G (1,4mm), welche durch Aspirationstechnik Lebergewebe entnimmt, und eine BioPince-Nadel mit 18G (1,2mm) Durchmesser, mit der eine Schneidebiopsie durchgeführt wird. In seltenen Fällen wird eine 20G (0,9mm) Chiba-Nadel verwendet, die auch zu den Aspirationsnadeln zählt.

1.2.4 Die transjuguläre Leberpunktion

Die transjuguläre Leberpunktion ist ein Verfahren, welches vor allem bei Patienten mit Koagulopathien und dadurch erhöhtem Blutungsrisiko angewandt wird, da Koagulopathien bei den drei anderen Verfahren eine Kontraindikation darstellen (Babb & Jackman, 1989; Bedossa, 2008; Hegarty & Williams, 1984; Rösch et al., 1973). Im Jahr 1964 beschrieb Dotter das erste Mal dieses Verfahren, damals als experimentelle Methode (Dotter, 1964). Kurz darauf im Jahr 1967 beschrieben Hanafee und Weiner in einer Publikation den transjugulären Zugang zur Leber für die Cholangiographie (Hanafee & Weiner, 1967). Bei der transjugulären oder transvenösen Leberpunktion wird die Vena jugularis interna perkutan punktiert und es wird ein Katheter eingeführt, welcher über das Vena-cava-System bis zu den Lebervenen vorgeschoben wird. Über diesen Katheter wird die Leberbiopsie durch die Wand der Lebervene durchgeführt. Die Dauer des Eingriffs beträgt zwischen 30 und 60 Minuten (Babb & Jackman, 1989; Bravo et al., 2001). Während des Eingriffs sollte durch eine Elektrokardiographie die Herzaktion überwacht werden, um Arrhythmien zu erkennen, wenn der Katheter den rechten Vorhof durchquert (McAfee et al., 1992). Einer der Vorteile des Verfahrens ist, dass die Punktion des Peritoneums und der Leberkapsel umgangen werden kann, was vor allem bei Patienten mit Blutungsneigung mehr Sicherheit vor Blutungskomplikationen schafft. Auch bei Patienten mit Cholestase und Aszites ist das Verfahren sicherer in der Anwendung als die vorherig beschriebenen Verfahren (Rösch et al., 1973). Zu empfehlen ist das Verfahren auch, wenn ein intrahepatischer portosystemischer

Shunt gelegt wird, da beides während einer Sitzung gemacht werden kann (Bravo et al., 2001). Nachteile sind unter anderem der Aufwand und die Kosten, die das Verfahren mit sich bringen. Außerdem sollte die Person, die den Eingriff durchführt, viel Erfahrung haben (Babb & Jackman, 1989). Im Jahr 1973 führten Rösch et al. 44 transjuguläre Leberpunktionen durch, wovon in 39 Fällen Gewebe gewonnen werden konnte (Rösch et al., 1973). In einer 1982 in Frankreich durchgeführten Studie wurde in 80-97% der Fälle ausreichend Lebergewebe durch diese Technik gewonnen (Lebrec et al., 1982). Ein weiterer Nachteil dieser Technik ist, dass nur Lebergewebe um die Lebervenen herum erreicht werden kann, was die Punktion von Leberrundherden, die nicht in diesem Bereich liegen, sehr erschwert und auch bei Fibrose oder Zirrhose der Leber zu oft nicht aussagekräftigen Ergebnissen führt. In einer Studie von Lebrec et al. war das Gewebe in 98,9% aussagekräftig, wenn die Patienten keine Fibrose hatten. Diese Zahl sank auf 64%, wenn die Patienten eine Fibrose oder Leberzirrhose hatten (Lebrec et al., 1982). Bei der transjugulären Leberpunktion können viele Komplikationen auftreten, die von abdominellen Schmerzen oder Hämatomen im Nackenbereich über ein vorübergehendes Horner-Syndrom, Arrhythmien, Pneumothorax und Fisteln zwischen der Leberarterie zur Portalvene bis zum Tod reichen (Bravo et al., 2001). Studien zeigten, dass die Komplikationsraten von 1,3-20,2% variierten bei einer Mortalitätsrate zwischen 0,1 und 0,5% (Lebrec et al., 1982; McAfee et al., 1992).

1.3 Indikationen

Die Biopsie zur histopathologischen Beurteilung kann bei einer Vielzahl akuter und chronischer Lebererkrankungen eingesetzt werden. Auch in der Diagnostik bei solitären und multiplen Leberrundherden findet diese invasive Methode Anwendung. Trotz der vielen serologischen Parameter, die zur Diagnostik von Lebererkrankungen verwendet werden, und der stetig verbesserten bildgebenden Verfahren spielt die Biopsie des Parenchyms eine große Rolle, um differenzialdiagnostische Erkenntnisse über die Genese der Erkrankung zu gewinnen (Hilgard & Gerken, 2009). Man unterscheidet je nach Indikation eine Leberblindpunktion, die zur Diagnostik diffuser Parenchymerkrankungen eingesetzt wird und bei der an einer unspezifischen Stelle Lebergewebe

entnommen wird, und eine Leberzielpunktion zur Diagnostik fokaler Leberherde, bei welcher gezielt an der Stelle des Herdes Lebergewebe biopsiert wird.

1.3.1 Infektionskrankheiten

Bei dieser Form der Lebererkrankungen unterscheidet man virale und bakterielle Infektionen sowie Infektionen, die durch Parasiten verursacht werden (Protzer et al., 2012). Die Leberbiopsie wird vor allem in der Diagnostik der chronischen viralen Hepatitiden angewandt (Tannapfel et al., 2012; Hilgard & Gerken, 2009).

Bei den viralen Erregern zu nennen sind die Hepatitisviren A, B, C, D und E. Diese Viren verursachen alle eine virale Hepatitis, allerdings gehören sie unterschiedlichen Virusfamilien an und unterscheiden sich in Übertragung und zeitlichem Krankheitsverlauf. Während die Hepatitisviren A und E eine akute Virushepatitis auslösen, können Infektionen mit Hepatitisviren B, C und D nach einer akuten Erkrankung einen chronischen Verlauf annehmen, der mit einer Fibrosierung und Leberzirrhose sowie bei fortschreitender Erkrankung dem Risiko eines hepatozellulären Karzinoms einhergeht (Gregorio et al., 1994; Schwarz & Balistreri, 2002). Auch Infektionen mit humanen Herpesviren wie HSV, EBV und CMV können mit einer Erkrankung der Leber einhergehen (Fingerroth, 2000). Bei Virushepatitiden steht durch die Bestimmung von Antikörpern, Antigenen und Virus-DNA bzw. RNA im Blut der Patienten eine gute Labordiagnostik zur Verfügung. Durch weitere serologische Parameter wie die Transaminasen kann so meist eine zuverlässige Diagnose gestellt werden. Die Indikation zur Leberbiopsie ist somit bei viralen Hepatitiden nicht die initiale Diagnosestellung, sondern die histopathologische Beurteilung des Lebergewebes hinsichtlich entzündlicher Aktivität (Grading) und Fibroseausmaß (Staging) bei chronischen Verlaufsformen. Grading und Staging dienen der Beurteilung der Notwendigkeit einer antiviralen Therapie bei Hepatitis-B-Infektion, der Einschätzung des bereits eingesetzten Leberumbaus sowie dem Erkennen möglicher Komorbiditäten. Auch bei einer Hepatitis-C-Infektion sollte vor dem Beginn einer antiviralen Therapie, die oft mit erheblichen Nebenwirkungen einhergeht, eine Leberbiopsie durchgeführt werden (Tannapfel et al., 2012; Hilgard & Gerken, 2009).

1.3.2 Autoimmunerkrankungen

Zu den Autoimmunerkrankungen, welche die Leber betreffen, zählen die Autoimmunhepatitis, die primär biliäre Zirrhose, die primär sklerosierende Cholangitis sowie Überlappungssyndrome dieser Formen (Lüth et al., 2009).

1.3.2.1 Autoimmunhepatitis

Das klinische Bild einer Autoimmunhepatitis entspricht dem einer akuten Hepatitis. Es treten Müdigkeit, Oberbauchbeschwerden, Übelkeit und eine Hepato- und Splenomegalie auf. Weitere mögliche Symptome sind Gelenkbeschwerden und eine Amenorrhoe (Gatselis et al., 2015). Allerdings ist das klinische Bild der AIH oftmals sehr uneindeutig, was die Diagnosefindung bei diesem Krankheitsbild erschwert (Wiegard et al., 2009). Es werden verschiedene Formen der Autoimmunhepatitis unterschieden, welche durch das Vorkommen unterschiedlicher Antikörper gekennzeichnet sind. Die Autoantikörper, welche bei der AIH vorkommen, sind antinukleäre Antikörper (ANA), Antikörper gegen Leber-Nieren-Mikrosom Typ 1 (LKM-1), Antikörper gegen glatte Muskulatur (SMA) und lösliches-Leberantigen-Antikörper (SLA) (Hennes et al., 2008). In der Labordiagnostik sind eine Transaminasenerhöhung, eine Hypergammaglobulinämie und das Vorkommen der Autoantikörper wichtige Hinweise für das Vorliegen einer AIH. Entscheidend für die initiale Diagnosestellung ist aber auch die Leberbiopsie, da durch typische histologische Veränderungen eine AIH erkannt werden kann und andere mögliche Erkrankungen der Leber ausgeschlossen werden können (Hennes et al., 2008). Mittels Histologie kann die AIH in Diagnose-Scores klassifiziert werden. Als Scores kommen der histologische Aktivitätsindex und der Fibrosescore nach Ishak zur Anwendung. In den histologischen Aktivitätsindex gehen der Grad der periportalen oder periseptalen Interface-Hepatitis, das Vorhandensein von konfluierenden Nekrosen, fokal lytischen Nekrosen und Apoptosen sowie der Grad einer fokalen und portalen Entzündung ein. Der Fibrosescore klassifiziert anhand des histologischen Bildes den Grad der Fibrose von 0 bis 6, wobei der Score 0 für keine Fibrose steht und der Score 6 für eine komplette Zirrhose (Ishak et al., 1995). Auch bei der Beurteilung des Therapieansprechens im Verlauf spielt die Biopsie eine große Rolle (Lüth et al., 2009; Tannapfel et al., 2012). Im Jahr

2008 publizierte die International Autoimmune Hepatitis Group einen Vorschlag für einen vereinfachten Score, nach dem die Diagnose einer AIH auf vier entscheidenden Faktoren beruht: der Anwesenheit von Autoantikörpern, einer Hypergammaglobulinämie, typischen histologischen Veränderungen in der Leberbiopsie und der Ausschluss einer viralen Hepatitis (Hennes et al., 2008; Lohse & Mieli-Vergani, 2011).

1.3.2.2 Primär biliäre Zirrhose

Die primär biliäre Zirrhose ist eine Autoimmunerkrankung, die mit einer Entzündung der intrahepatischen Gallengänge einhergeht. Die Patienten bleiben häufig zunächst asymptomatisch und fallen durch erhöhte Cholestaseparameter bei Laborkontrollen auf. Typische Symptome sind Müdigkeit, Oberbauchbeschwerden, Juckreiz, Augen- und Mundtrockenheit. Auch durch die Folgen einer portalen Hypertension, die aufgrund einer PBC auftreten kann, werden Patienten symptomatisch (Lüth et al., 2009; Leuschner, 2003). Neben den erhöhten Cholestaseparametern sind im Labor das Vorkommen von antimitochondrialen Antikörpern (AMA) diagnostisch wegweisend. Hier sind allerdings nur die Pyruvat-Dehydrogenase-Komplex-Antikörper (PDC-E2) spezifisch für die PBC (Lüth et al., 2009). Auch eine Erhöhung von IgM-Antikörpern im Serum sowie der alkalischen Phosphatase treten bei der PBC auf (Gonzalez & Washington, 2018). Auch bei der PBC spielt neben der Labordiagnostik die Leberbiopsie eine entscheidende Rolle, da auch bei diesem Krankheitsbild typische histologisch sichtbare Veränderungen auftreten und die Histologie Aussagen über die Fibrosierung und damit das Krankheitsstadium erlaubt (Lüth et al., 2009).

1.3.2.3 Primär sklerosierende Cholangitis

Die primär sklerosierende Cholangitis ist eine Erkrankung, bei der eine zunehmende Fibrose und Sklerose der intra- und extrahepatischen Gallengänge auftritt, welche zu Gallengangsstrikturen führen kann. Wie bei der PBC ist auch bei dieser Erkrankung das klinische Bild häufig uneindeutig. Durch das vermehrte Auftreten der PSC bei Patienten mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen fallen die Patienten oft durch Untersuchungen im Rahmen der CED auf. Anders als bei der AIH und der PBC spielen Autoantikörper in der Diagnostik nur eine

untergeordnete Rolle. Häufig finden sich perinukleäre antineutrophile cytoplasmatische Antikörper (p-ANCA) (Lüth et al., 2009). Viel wichtiger für die Diagnosestellung bei diesem Krankheitsbild ist die Bildgebung, vor allem mittels endoskopischer retrograder Cholangiopankreatikographie (ERCP) oder Magnetresonanz-Cholangiopankreatikographie (MRCP). Die Leberbiopsie als diagnostisches Verfahren ist vor allem wichtig, um Frühformen der PSC zu erkennen, bei denen die Sklerosierungen der Gallenwege in der Bildgebung noch nicht sichtbar sind, und bei der sogenannten „small-duct PSC“, bei der nur die sehr kleinen Gallenwege betroffen sind (Tannapfel et al., 2012).

1.3.2.4 **Overlap-Syndrome**

Zusätzlich zu den drei beschriebenen Autoimmunerkrankungen treten auch Überlappungssyndrome auf. Bei Patienten mit AIH haben 10-20% der Patienten auch Merkmale einer PBC oder PSC. Es ist wichtig, diese Überlappungssyndrome zu erkennen, da entscheidende therapeutische Maßnahmen abhängig von der Diagnose getroffen werden müssen (Lüth et al., 2009). Die Biopsie trägt entscheidend zu der Diagnostik bei, um diese Formen der Autoimmunerkrankungen untereinander aber auch von anderen Ursachen der Lebererkrankungen abzugrenzen (Tannapfel et al., 2012).

1.3.3 **Fettlebererkrankungen und Steatohepatitiden**

Es sind eine Vielzahl von Risikofaktoren bekannt, die zu der Erkrankung der Fettleber führen (Angulo, 2007; Idilman et al., 2016). Es ist auch bekannt, dass diese Erkrankung aufgrund zunehmender Entzündung und Fibrosierung einen chronischen Verlauf annehmen kann (Idilman et al., 2016). Von einer fettigen Degeneration der Leber spricht man, wenn mehr als 5% der Hepatozyten von den Fetteinlagerungen betroffen sind (Angulo, 2007). Je nach Ätiologie unterscheidet man hier noch zwischen der alkoholischen Fettleber (AFL) und der nicht-alkoholischen Fettleber (NAFL) (Idilman et al., 2016). Durch zunehmende Inflammation bei persistierendem gewebschädigendem Auslöser kommt es zu einer Steatohepatitis, bei welcher auch unterschieden wird zwischen alkoholischer (ASH) und nicht-alkoholischer Steatohepatitis (NASH) (Chalasan et al., 2018; Seitz et al., 2018).

Einleitung

Aus der Unterscheidung zwischen alkoholischer und nicht-alkoholischer Fettleber und Steatohepatitis ergibt sich als großer Risikofaktor der übermäßige Alkoholkonsum (Seitz et al., 2018). Im Jahr 2013 gingen 20-25% der Leberzirrhosen in den USA auf Alkoholkonsum zurück, der damit nach der Hepatitis-C-Infektion die zweithäufigste Ursache für Leberzirrhose war. Entscheidend für die Schwere der Schädigung sind dabei vor allem die Menge des täglich konsumierten Alkohols und die Länge des Zeitraums, über welchen diese Menge konsumiert wurde. (Singal & Anand, 2013). Es wird angenommen, dass eine täglich aufgenommene Menge an Alkohol von circa 30g bei Frauen und 50g bei Männern eine Leberzirrhose verursachen (Becker et al., 1996).

Durch das gehäufte Auftreten von Steatohepatitis bei Patienten ohne übermäßigen Alkoholkonsum wurden weitere Risikofaktoren identifiziert, die zum Krankheitsbild der NASH führen können. Dazu zählen unter anderem Komponenten des metabolischen Syndroms wie Adipositas, Diabetes mellitus Typ 2 und Hyperlipidämie. Weitere Risikofaktoren sind bestimmte Medikamente oder aufgenommene Toxine, die eine Leberschädigung verursachen können. Auch seltene angeborene Erkrankungen können eine Steatohepatitis verursachen. Hier zu nennen sind zum Beispiel angeborenen Störungen des Fettstoffwechsels und hormonelle Ungleichgewichte durch das polyzystische ovarielle Syndrom (Church et al., 2006; Farrell & Larter, 2006). Medikamente, die potenziell zur Fettleber und Steatohepatitis führen können, sind Acetylsalicylsäure, Tetracycline, Amiodaron, Valproinsäure sowie Didanosin und Stavudin aus der Gruppe der antiretroviralen Pharmaka (Tannapfel et al., 2011). Auch in Patientenkollektiven, die Chemotherapeutika erhielten, wurde ein Anstieg der Fälle von Fettleber und Steatohepatitis verzeichnet, was den Vorschlag der neuen ätiologischen Bezeichnung „Chemotherapie-assoziierte Steatohepatitis“ (CASH) hervorbrachte (Gentilucci et al., 2006).

Da sowohl das klinische Bild der Patienten als auch die Labordiagnostik oft uneindeutig sind und nur Hinweise auf eine mögliche Leberschädigung geben können, ist die Biopsie ein sehr wichtiges Verfahren in der Diagnostik der Fettlebererkrankungen (Ludwig et al., 1997). Vor allem die Unterscheidung zwischen alkoholischer und nicht-alkoholischer Genese, Grading und Staging der

Fibrose und Erkennen von Komorbiditäten werden durch die histopathologische Beurteilung nach Biopsie ermöglicht (Tannapfel et al., 2012).

1.3.4 Leberzirrhose

Schreiten die Fettlebererkrankungen und Steatohepatitiden fort kann es zu Fibrose und Zirrhose der Leber kommen (Tannapfel et al., 2011). Mit Fortschreiten der Leberschädigung steigt das Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen und das hepatozelluläre Karzinom (Brunt et al., 2015). Eine Leberzirrhose wird klassifiziert mittels Child-Pugh-Score. Es gibt die drei Stadien A, B oder C, welche mit unterschiedlichen Prognosen für die Überlebensraten der Patienten assoziiert sind. In die Berechnung gehen zwei klinische Parameter ein, und zwar der Grad hepatischen Enzephalopathie (0-IV) sowie Menge und Therapierbarkeit von Aszites („nicht/gering“, „mäßig/therapierbar“, „massiv/therapierefraktär“), und drei Laborparameter, welche die Lebersyntheseleistung und Störungen der exkretorischen Funktion der Leber abbilden: das Bilirubin in mg/dl, der INR-Wert und das Albumin in g/dl (Child & Turcotte, 1964; Pugh et al., 1973).

1.3.5 Hereditäre Erkrankungen

1.3.5.1 Hämochromatose

Die Hämochromatose ist eine hereditäre Erkrankung, welche mit einer Schädigung von Lebergewebe durch Eisenablagerung einhergeht. Es handelt sich dabei um eine autosomal-rezessiv vererbte Erkrankung, bei welcher Mutationen in Genabschnitten auftreten, die wichtige Regulatorproteine des menschlichen Eisenstoffwechsels codieren. Bis zu 85-90% der Betroffenen sind homozygot für die Mutation C282Y im HFE-Gen (Crownover & Covey, 2013). Aufgrund der Mutationen kommt es zur Fehlfunktion von bestimmten Proteinen des Eisenstoffwechsels, was einen Mangel an Heparin zur Folge hat. Heparin ist ebenfalls ein zentrales Protein im Eisenstoffwechsel, dessen Aufgabe die Senkung des Eisenspiegels im Körper ist. Durch den Mangel dieses Proteins kommt es schließlich zur Eisenüberladung (Nemeth & Ganz, 2009). Das überschüssige Eisen akkumuliert in parenchymatösen Organen, wodurch es zum klinischen Bild der Hämochromatose kommt. Häufige Erscheinungen sind eine

Leberzirrhose mit erhöhtem Risiko für ein hepatozelluläres Karzinom, eine Kardiomyopathie, Diabetes mellitus, Hypogonadismus, Arthropathien und eine vermehrte Pigmentierung der Haut (Pietrangelo, 2010). Bei Patienten, bei denen eine Hämochromatose vermutet wird, sollten zunächst die Transferrinsättigung und das Serum-Ferritin bestimmt werden. Sind diese Werte erhöht, kann durch eine genetische Testung auf die für Hämochromatose typischen Mutationen die Diagnose verstärkt werden. Im Weiteren sollte bei diesem Krankheitsbild auch eine Leberbiopsie durchgeführt werden, da dadurch die Diagnose bestätigt werden kann und das Ausmaß der Eisenakkumulation und der bereits entstandene Leberschaden beurteilt werden kann (Crownover & Covey, 2013).

1.3.5.2 Morbus Wilson

Der Morbus Wilson ist ebenfalls eine autosomal-rezessiv vererbte Erkrankung, bei der es zur Akkumulation von Kupfer im Körper kommt. Betroffen ist das Wilson Gen ATP7B, welches auf Chromosom 13 lokalisiert ist (Riedel et al., 1994). Bei Patienten mit Morbus Wilson wurden bereits 60 Mutationen gefunden, welche zum Funktionsverlust des Wilson-Proteins führen und damit zur Dysregulation des Kupferstoffwechsels (Shah et al., 1997). Bei den Patienten kommt es häufig durch Lebergewebsschädigung zur Leberzirrhose. Betroffen ist auch das zentrale Nervensystem, da es durch Kupferablagerungen in den Basalganglien zu motorischen Störungen wie Dysarthrie, Tremor und Dysphagie kommt. Außerdem können die Patienten psychische Symptome wie Konzentrationsstörungen, Depressionen und Psychosen entwickeln (Oder et al., 1991; Stremmel et al., 1991). Durch Kupferablagerungen in der Kornea kommt es zum Kayser-Fleischer-Kornealring, der pathognomisch für den Morbus Wilson ist (Brewer & Yuzbasiyan-Gurkan, 1992). Weitere Symptome, die auftreten können, sind eine Nephropathie, eine Thrombo- und Leukozytopenie, Gelenkbeschwerden, Kardiomyopathie sowie Hepato- und Splenomegalie. Zur Diagnosestellung dienen eine Spaltlampenuntersuchung der Kornea sowie körperliche Untersuchung, Labordiagnostik und eine genetische Untersuchung. Ebenso wie bei der Hämochromatose ist eine histologische Untersuchung durch Leberbiopsie von großer Bedeutung für Diagnosestellung und Einschätzung der Leberschädigung (Herrmann et al., 1999).

1.3.5.3 Alpha-1-Antitrypsin-Mangel

Der Alpha-1-Antitrypsin-Mangel ist eine hereditäre Erkrankung, welche vor allem die Lunge, aber auch die Leber schädigen kann. Alpha-1-Antitrypsin (AAT) ist ein Proteaseinhibitor, der körpereigene Proteine vor dem Abbau schützt. Durch Genmutationen kommt es zum Mangel an AAT, wodurch es zum vermehrten Abbau der körpereigenen Proteine kommt. Dies führt vorrangig zu einer Schädigung der Lunge (Schroth et al., 2009). Da das AAT in den Hepatozyten synthetisiert wird, kann es durch Akkumulation von fehlerhaft prozessiertem AAT auch zur Leberschädigung kommen mit Entwicklung einer Leberzirrhose (Fairbanks & Tavil, 2008). Da ein AAT-Mangel in der Labordiagnostik übersehen werden kann, ist neben der Gendiagnostik auch bei diesem Krankheitsbild die Leberbiopsie ein geeignetes Verfahren zur zuverlässigen Diagnosestellung (Tannapfel et al., 2012).

1.3.6 Fokale Leberläsionen

Bei fokalen Leberläsionen ist die Leberbiopsie für die ätiologische Einordnung und Dignitätsbeurteilung von großer Bedeutung. Durch eine Leberzielpunktion kann gezielt Gewebe aus der fokalen Läsion entnommen und histopathologisch untersucht werden. Wichtig zu wissen ist, ob bei dem Patienten bereits eine Leberzirrhose bekannt ist, da sich daraus unterschiedliche Differentialdiagnosen ergeben. Zusätzlich zur Dignität kann bei einer Biopsie auch das umliegende Lebergewebe beurteilt sowie Aussagen zu Grading und Staging getroffen werden (Tannapfel et al., 2012). Ein Problem der Leberbiopsie bei fokalen Leberläsionen ist das Risiko von Stichkanalmetastasen, welche laut einem systematischen Review von Silva et al., in welches 8 vor März 2007 veröffentlichte Studien eingeschlossen wurden, in 2,7% der Fälle aufgetreten sind. Allerdings wurde das Überleben der Patienten, bei denen Stichkanalmetastasen nach Punktion gefunden wurden, von diesen nicht beeinträchtigt (Silva et al., 2008).

Bei bekannter Leberzirrhose ist die Wahrscheinlichkeit erhöht, dass es sich bei einem Leberrundherd um ein hepatozelluläres Karzinom (HCC) handelt: 70-80% der neu auftretenden HCC entstehen auf dem Boden einer bereits vorliegenden Zirrhose. Das HCC gehört zu den primären Leberkarzinomen und macht mit 80% den häufigsten Anteil hiervon aus. Das zweithäufigste Leberkarzinom und damit

Einleitung

eine wichtige Differentialdiagnose zum HCC ist das Cholangiozellulärekarzinom (CCC). Eine kombinierte Form beider Karzinome ist mit 1% sehr selten. Das HCC und das CCC gehen von unterschiedlichen Zellen aus: beim HCC sind Hepatozyten und beim CCC Cholangiozyten der kleinen intralobulären Gallengänge Ausgangspunkt des malignen Wachstums (Tischhoff & Tannapfel, 2007). Durch histologische Beurteilung des Gewebes können ein HCC und ein CCC gut voneinander unterschieden werden (Tannapfel et al., 2012). Außerdem müssen die Leberkarzinome abgegrenzt werden von neuroendokrinen Tumoren oder Lymphominfiltraten, welche sich auch als Leberrundherde präsentieren können (Stölzel & Tannapfel, 2000). Die European Association for the Study of the Liver (EASL) empfiehlt eine Biopsie bei einer Größe des Herdes von 1-2cm, jedoch sollte die Indikationsstellung bei jedem Patienten individuell beurteilt werden (Tannapfel et al., 2012).

Wenn bei Patienten keine Leberzirrhose bekannt ist, muss differentialdiagnostisch an ein Hämangiom, eine fokale noduläre Hyperplasie (FNH) oder ein Leberzelladenom gedacht werden. Da bei einem Hämangiom oder einer FNH bei asymptomatischen Patienten keine Behandlungsindikation besteht, sollte die Biopsie nur dann erfolgen, wenn durch bildgebende Verfahren wie Sonographie, CT oder MRT keine eindeutige Diagnose gestellt werden kann. Dies gilt nicht für das Leberzelladenom, welches sich in der Bildgebung nicht immer gut von einem Leberkarzinom unterscheiden lässt und deshalb die Biopsie zur Diagnostik angewendet werden sollte (Tannapfel et al., 2012).

Vor allem bei Detektion multipler Rundherde in der Leber sollte immer an eine mögliche Metastasierung gedacht werden. Wenn durch Anamnese und Bildgebung sicher eine Metastasierung diagnostiziert werden kann und der Primärtumor bekannt und histologisch gesichert ist, kann auf eine Biopsie verzichtet werden. Da das Erkennen von Metastasen und die sichere Einordnung hinsichtlich des Primärtumors relevant sind für Prognose und Therapie der Patienten, sollte dennoch meist eine Indikation für eine Leberbiopsie gestellt werden. Durch die stetig weiter verbreitete Anwendung der personalisierten Medizin in der Therapie von Tumoren spielt die Biopsie eine immer größere Rolle, zum Beispiel zur immunhistochemischen oder molekularbiologischen Ermittlung

spezieller Marker oder molekularer Targets, die entscheidend für die Therapieauswahl sind (Tannapfel et al., 2012).

1.3.7 Weitere Indikationen

Eine weitere Indikation zur Leberbiopsie ist eine unklare Hepatopathie. Dies ist der Fall, wenn Patienten erhöhte Transaminasen aufweisen, die Genese aber trotz Anamnese, körperlicher Untersuchung und umfangreicher Labordiagnostik unklar bleibt. Eine weitere Indikation ist bei Patienten gegeben, die nach Lebertransplantation klinisch oder laborchemisch Hinweise auf eine Abstoßung oder Reinfektion des Transplantats zeigen (Tannapfel et al., 2012).

1.4 Kontraindikationen

Die Kontraindikationen zur Durchführung einer Leberbiopsie unterteilen sich in absolute und relative Kontraindikationen. Allerdings hat sich gezeigt, dass die Sicherheit des Verfahrens abhängig ist von der Erfahrung und Expertise des Personals, welches die Biopsie durchführt, und deshalb alle Kontraindikationen als relative Kontraindikationen eingestuft werden können (Rockey et al., 2009). Eine Untersuchung diesbezüglich zeigte, dass die Komplikationsrate niedriger ist, wenn die verantwortliche Person, die den Eingriff durchführt, mehr als 50 Biopsien im Jahr macht (Froehlich et al., 1993). Außerdem muss beachtet werden, dass die Kontraindikationen sich unterscheiden, je nachdem welche Technik für die Leberpunktion verwendet wird (Hilgard & Gerken, 2009). So sind Koagulopathien zwar eine Kontraindikation für die perkutane oder laparoskopische Leberpunktion, nicht aber für die transjuguläre Leberpunktion, welche deshalb bei Patienten mit Koagulopathien bevorzugt wird (Babb & Jackman, 1989). Da die am häufigsten angewandte Methode die perkutane Leberpunktion ist und diese vorrangig auch am Universitätsklinikum Tübingen durchgeführt wird, sind vor allem die Kontraindikationen für die Durchführung einer perkutanen Leberbiopsie zu nennen, die in der Literatur zu finden sind. Als absolute Kontraindikationen werden die fehlende Kooperationsbereitschaft der Patienten, eine unerklärte Blutung in der Anamnese, eine schwere Koagulopathie und Blutungsneigung, die Vermutung eines Hämangioms oder anderen Gefäßtumors in der Leber, eine Echinokokkose und die fehlende Verfügbarkeit von Blutkonserven für eine eventuelle Transfusion genannt (Bravo et al., 2001).

Auch eine Cholestase oder fortgeschrittene portale Hypertension werden zu den absoluten Kontraindikationen gezählt (Hilgard & Gerken, 2009). Relative Kontraindikationen für eine perkutane Leberbiopsie sind unter anderem eine schwere Adipositas, Aszites, eine Hämophilie, eine Infektion des rechten Pleuraspalts oder unterhalb der rechten Zwerchfellhälfte und das Vorliegen eines Chilaiditi-Syndroms (Bravo et al., 2001; Hilgard & Gerken, 2009).

1.5 Komplikationen

Die Leberpunktion zur bioptischen Sicherung von Lebergewebe ist bei vielen Erkrankungen indiziert. Allerdings weist sie als invasives diagnostisches Verfahren auch ein Risiko für Komplikationen auf. Das Spektrum der Komplikationen ist abhängig von dem Verfahren, das man für die Punktion wählt. Postinterventionelle Komplikationen bei der perkutanen Leberpunktion sind unter anderem abdominelle Schmerzen insbesondere im rechten oberen Quadranten oder in der Schulter im Gebiet des Nervus phrenicus und vasovagale Synkopen. Auch parenchymatöse oder Leberkapselblutungen sowie intraabdominelle Blutungen können auftreten. Besonders intraabdominelle Blutungen sind gefürchtet, da sie einen Großteil der Mortalität nach Leberpunktion ausmachen (Hilgard & Gerken, 2009). Weitere seltene Komplikationen sind eine versehentliche Perforation von Abdominalorganen, ein Pneumo- oder Hämatothorax, eine biliäre Peritonitis, Pleuritis oder Pancreatitis, eine Hämobilie, eine Bakteriämie mit Gefahr der Sepsis, ein Pneumoperitoneum, subphrenischer Abszess, subkutanes Emphysem, eine Karzinoidkrise oder ein Abbruch der Punktionsnadel (Actis et al., 2007; Bravo et al., 2001; Hegarty & Williams, 1984; Hilgard & Gerken, 2009; Piccinino et al., 1986; Ruben & Chopra, 1987; van Thiel et al., 1993).

Die Häufigkeit der Komplikationen variiert in der Literatur zwischen 0-2,4% (Whitmire et al. 1985) und 22% (Actis et al., 2007). In den Studien am häufigsten berichtet wird von peri- oder postinterventionellen Schmerzen, die je nach Literatur in 5-25% der Fälle auftraten (Bedossa, 2008; Bravo et al., 2001; Hegarty & Williams, 1984; Hilgard & Gerken, 2009). Weiterhin können die Schmerzen nach Analgetikabedarf der Patienten eingeteilt werden. In einer Studie von Actis et al. aus dem Jahr 2007 trat bei 53,5% der Fälle milder Schmerz auf, der nicht

Einleitung

analgetisch behandelt werden musste, und in 29,5% der Fälle war der Schmerz stark und die Patienten erhielten Analgetika (Actis et al., 2007). Judmaier und Kathrein erfassten bei 1221 Patienten, die zwischen 1975 und 1982 eine Leberpunktion erhielten, eine Rate postinterventioneller Schmerzen von 16,2%, wobei 6,2% der Patienten Analgetika benötigten (Judmaier & Kathrein, 1983). Lindner et al. verzeichneten von 1999-2008 einen Bedarf an Schmerzmitteln nach Leberpunktion von 11,7% (Lindner et al., 2012). Vasovagale Synkopen sind eher selten, können aber in bis zu 8,7% der Fälle auftreten (Actis et al., 2007; Bedossa, 2008).

Midia et al. publizierten 2019 ein Review zu Blutungskomplikationen nach perkutaner Leberpunktion mit bildgebenden Verfahren, in welches 34 Studien von 1994 bis 2015 eingeschlossen waren. Die Häufigkeit von leichten Blutungsereignissen, bei denen es keiner Intervention bedarf, variierte zwischen 0,3 und 10,9%. Blutungsereignisse, die eine Intervention nötig machten, kamen in 0,1 bis 4,6% der Fälle vor. Insgesamt lag die Rate an postinterventionellen Blutungsereignissen bei unter 2% (Midia et al., 2019).

Eine transiente Bakteriämie kommt in 5,8 bis 13,5% der Fälle vor. Allerdings bleibt sie in den meisten Fällen ohne klinische Konsequenz (Reddy & Schiff, 1997). Es wird auch generell keine Antibiotikaphylaxe vor einer Leberpunktion empfohlen (Reddy & Jeffers, 1999).

Insgesamt sind schwere Komplikationen, die eine Intervention notwendig machen und potenziell lebensbedrohlich sind, sehr selten. Actis et al. verzeichneten eine Rate an schweren Komplikationen von unter 1% (Actis et al. 2007). In anderen Studien liegt diese Rate zwischen 0,12 und 2,3% (Lindner, 1967; McGill et al., 1990; Piccinino et al., 1986; Sherlock et al., 1985). Bei der Studie von Judmaier und Kathrein kam es von 1975 bis 1982 nur bei 3 von 1221 Patienten (0,25%) zu schweren behandlungsbedürftigen Komplikationen (Judmaier & Kathrein, 1983). In der von Lindner et al. 2012 publizierten Studie benötigten 0,23% der Patienten eine Transfusion aufgrund eines postinterventionellen Blutungsereignis (Lindner et al., 2012). Bedossa beschrieb

Einleitung

eine Häufigkeit an schweren Komplikationen zwischen 0,3 und 0,5% (Bedossa, 2008).

Noch seltener als schwere Komplikationen ist das Versterben des Patienten nach einer Leberpunktion. Es werden nur Einzelfälle berichtet, bei denen die Patienten bereits sehr komorbide waren und Lebererkrankungen in bereits fortgeschrittenen Stadien oder hämorrhagische Tumorerkrankungen aufwiesen (Bedossa, 2008). Die Mortalitätsrate liegt meist zwischen 0,01 und 0,012% (Hilgard & Gerken, 2009). In Studien von McGill et al. und van Thiel et al. kam es bei 1 von 10.000 bis 1 von 12.000 Patienten (0,008- 0,01%) zum Tode (McGill et al., 1990; van Thiel et al., 1993).

Auch bei einer laparoskopischen Leberpunktion kann es zu intraabdominellen Blutungen kommen. Allerdings ist das Risiko bei dieser Technik geringer, da durch direkte Koagulation der Punktionsstelle nach Biopsie eine bessere Blutstillung ermöglicht wird (Denzer et al., 2003). Außerdem kann es zu Blutungen aus intraabdominellen Gefäßen und Gefäßen der Bauchwand kommen (Hilgard & Gerken, 2009). Weitere Komplikationen sind abdominelle Schmerzen und eine Perforation von Hohlorganen (Hilgard & Gerken, 2009). Insgesamt ist die Rate an schwerwiegenden Komplikationen, die eine Intervention notwendig machen, auch bei dieser Technik gering und liegt zwischen 0,03-0,06% (Nord, 1992). Eine weitere Gruppe an Komplikationen bei einer laparoskopischen Leberpunktion ist bedingt durch die Anästhesie während des Eingriffs. Dazu zählen unter anderem eine Hypoventilation und daraus resultierende Hypoxie, Hyperkapnie und Azidose. Außerdem kann es zu Herzrhythmusstörungen, Aspiration und vasovagalen Reaktionen durch Bradykardie und Hypotension kommen. Allerdings sind diese Komplikationen durch sorgfältige Anamnese mit Einschätzung der Risikofaktoren der Patienten und gutes Monitoring heutzutage selten (Nord, 1992).

Die Komplikationen der transjugulären Leberpunktion sind abdominelle Schmerzen, Herzrhythmusstörungen, Pneumothorax, Hämatome im Bereich der Einstichstelle in die Vena jugularis interna im Nacken, eine Fistelbildung zwischen der Arteria hepatica und der Vena portae oder Gallengängen,

Cholangitis, Leberkapselperforation und Blutungen aus der Einstichstelle, die bis zur intraperitonealen Hämorrhagie führen können. Außerdem kann es zu einem vorübergehenden Horner-Syndrom oder einer transienten Dysphonie kommen (Bravo et al., 2001; McAfee et al., 1992). Die Komplikationsrate liegt bei dieser Technik zwischen 1,3-20% mit einer Mortalitätsrate von 0,1-0,5% (Lebrec et al., 1982; McAfee et al., 1992).

1.6 Risikoprofil

Da vor allem die intraabdominellen Blutungsereignisse nach einer Leberpunktion das Risiko für das Versterben von Patienten erhöhen, ist es relevant zu wissen, was mögliche Risikofaktoren für das Auftreten eines solchen postinterventionellen Blutungsereignisses sind (Hilgard & Gerken, 2009). Mögliche Risikofaktoren lassen sich in drei Gruppen unterteilen. Diese drei Gruppen sind patientenbezogene Parameter, verfahrensbezogene Parameter und Parameter, die sich auf die durchführende Person der Biopsie beziehen (Midia et al., 2019).

1.6.1 Patientenbezogene Risikofaktoren

Zu den patientenbezogenen Parametern gehört das Alter der Patienten. Van der Poorten et al. zeigten in einer Studie aus dem Jahr 2006, dass ein Alter über 50 Jahren assoziiert ist mit einem höheren Blutungsrisiko nach Leberpunktion (van der Poorten et al., 2006). Bei einer Studie aus dem Jahr 2012 war ein Alter über 70 Jahren assoziiert mit einem höheren Risiko für Blutungskomplikationen (Mueller et al., 2012). Studien an pädiatrischen Patientenpopulationen zeigten, dass bei Kindern ein sehr junges Alter das Risiko für Blutungsereignisse nach Leberbiopsie erhöht. In einer Studie von Short et al. lag das durchschnittliche Alter bei Kindern mit Blutungsereignissen bei 1,8 Monaten und in der Gruppe ohne Blutungsereignisse bei 84 Monaten (Short et al., 2013; Midia et al., 2019). Thampanitchawong und Piratvisuth konnten in ihrer Studie keinen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Alter und dem Auftreten von Blutungskomplikationen feststellen (Thampanitchawong & Piratvisuth, 1999). Auch das Geschlecht der Patienten wurde als potenzieller Risikofaktor in Studien untersucht. Allerdings konnte in mehreren Studien kein Zusammenhang zwischen Geschlecht und erhöhtem Risiko für Blutungskomplikationen

Einleitung

festgestellt werden (Mueller et al., 2012; Myers et al., 2008; Thampanitchawong & Piratvisuth, 1999; Scheimann et al., 2000; Seeff et al., 2010). Die Studien aus dem Jahr 2010 von Seeff et al. und aus 2012 von Mueller et al. zeigten, dass tendenziell eher Frauen als Männer Blutungsereignisse hatten. Allerdings war diese Tendenz nicht statistisch signifikant (Seeff et al., 2010; Mueller et al., 2010). Weitere patientenbezogene Parameter beziehen sich auf den Gerinnungsstatus der Patienten. In mehreren Studien wurden die Anzahl der Thrombozyten, die partielle Thromboplastinzeit (PTT) und die Prothrombinzeit (PT) oder deren Standardisierung mittels International Normalized Ratio (INR) als mögliche Risikofaktoren untersucht. Van der Poorten et al. verzeichneten einen Anstieg der Komplikationsrate von 0,26% in der Gruppe der Patienten mit normalem Gerinnungsstatus auf 9,5% in der Gruppe der Patienten mit schlechtem Gerinnungsstatus. Zu der Gruppe mit schlechtem Gerinnungsstatus zählten alle Patienten mit einer Thrombozytenzahl $< 100.000/\mu\text{l}$, einer Prothrombinzeit $> 16\text{s}$ oder einem INR $> 1,3$ (van der Poorten et al., 2006). Auch Thampanitchawong und Piratvisuth fanden einen Zusammenhang zwischen einer schlechten Gerinnungssituation der Patienten und dem Auftreten von Blutungskomplikationen und dem Versterben der Patienten. Bei einer Prothrombinzeit $> 3\text{s}$ im Vergleich zur Kontrolle stieg die Blutungsrate von 3,6% auf 10,5% und die Mortalitätsrate von 1% auf 7%. Auch bei einer PTT $> 10\text{s}$ im Vergleich zur Kontrolle war ein Anstieg der Blutungsrate von 3,8% auf 10,3% und der Mortalitätsrate von 1,2% auf 7,7% zu verzeichnen. Bei einer Thrombozytenzahl $< 70.000/\mu\text{l}$ stieg die Blutungsrate von 4% auf 25% und die Mortalitätsrate von 0,8% auf 33,3% (Thampanitchawong & Piratvisuth, 1999). Weitere Studien zeigten ebenfalls einen Anstieg der Blutungsrate bei sinkender Anzahl der Thrombozyten und steigendem INR (Atwell et al., 2010; Gilmore et al., 1995; Myers et al., 2008; Seeff et al., 2010). In der Studie von Atwell et al. lag die durchschnittliche Thrombozytenzahl bei $257.000/\mu\text{l}$ in der Gruppe der Patienten ohne Blutungskomplikation und bei $194.000/\mu\text{l}$ in der Gruppe der Patienten mit Blutungskomplikation. In der Gruppe ohne Blutungskomplikation lag der INR durchschnittlich bei 1,0. Dieser Wert lag in der Gruppe mit Blutungskomplikation im Durchschnitt bei 1,2 (Atwell et al., 2010). Gilmore et al.

Einleitung

verzeichneten einen Anstieg der Komplikationsrate von 3,3% bei Patienten mit einem INR von 1,3-1,5 auf 7,2%, wenn der INR >1,5 lag. Außerdem stieg die Komplikationsrate von 1,6% auf 2,9%, wenn die Anzahl der Thrombozyten unter 150.000/ μ l lag (Gilmore et al., 1995).

Eine Verschlechterung der Leberfunktion oder des Allgemeinzustands der Patienten könnten auch mögliche patientenbezogene Risikofaktoren für Blutungskomplikationen nach Leberpunktion darstellen. Allerdings liegen nach dem Review von Midia et al. hierzu nur wenige statistische Studien vor (Midia et al., 2019). Mehrere Studien untersuchten den Einfluss einer Leberzirrhose auf das Risiko für das Auftreten von Blutungskomplikationen. Terjung et al. verzeichneten einen signifikanten Anstieg der Blutungskomplikation in der Patientengruppe mit Leberzirrhose im Child-Pugh-Stadium B oder C (Terjung et al., 2003). Auch andere Studien beschrieben eine Leberzirrhose bei Patienten als Risikofaktor für Blutungskomplikationen (Gonzalez-Vallina et al., 1993; McGill, 1981; McVay & Toy, 1990; Myers et al., 2008). Keinen signifikanten Unterschied zwischen den Patientengruppen mit und ohne Leberzirrhose fand sich in der Studie von Pongchairerks aus dem Jahr 1993 (Pongchairerks, 1993). In einer Studie von Gilmore et al. stieg die Rate an Blutungskomplikationen von 1,1% in der Gruppe mit normalen Bilirubin Werten im Serum auf 2,7% in der Gruppe, in der Patienten einen erhöhten Bilirubin Wert aufwiesen (Gilmore et al., 1995). Einen statistisch signifikanten Anstieg von Blutungskomplikationen bei einem Bilirubin Wert >2mg/dl verzeichneten Terjung et al. (Terjung et al., 2003). Seeff et al. fanden in ihrer Studie einen signifikanten Zusammenhang zwischen einem niedrigeren Albumin Wert und dem Risiko für Blutungskomplikationen. In der Gruppe ohne Blutungsereignis lag der Albumin Wert durchschnittlich bei 3,9mg/L und in der Gruppe mit Blutungsereignis bei 3,7mg/L. Sie konnten in ihrer Studie auch einen signifikanten Zusammenhang zwischen Ösophagusvarizen, welchen meist eine portale Hypertension zugrunde liegt, und Blutungskomplikationen finden. Kein signifikanter Zusammenhang wurde in dieser Studie zwischen dem Body Mass Index (BMI) der Patienten und Blutungskomplikationen gefunden (Seeff et al., 2010). In einer Studie mit einer pädiatrischen Patientenpopulation war ein niedrigerer Hämatokrit vor dem

Einleitung

Eingriff mit Blutungskomplikationen assoziiert. Man verzeichnete aber keine Assoziation zwischen Komorbiditäten und Blutungskomplikationen (Short et al., 2013). Ebenfalls in einer Studie mit pädiatrischer Patientenpopulation verzeichnete man einen signifikanten Anstieg der Blutungskomplikationen bei Patienten mit akutem Leberversagen (Westheim et al., 2012). Diesen Zusammenhang zwischen vermehrten Blutungskomplikationen und akutem Leberversagen fanden auch Terjung et al. in ihrer Studie (Terjung et al., 2003). Sie verzeichneten auch einen Zusammenhang zwischen bestimmten Komorbiditäten und einem erhöhten Risiko für Blutungskomplikationen. Ein statistisch signifikanter Unterschied wurde für die Mykobakteriose, Leukämien oder Lymphome, AIDS und die Hämodialyse gefunden (Terjung et al., 2003).

Die Einnahme von Antikoagulantien als Risikofaktor wurde in drei Studien untersucht. Terjung et al. fanden in ihrer Studie einen signifikanten Unterschied zwischen der Gabe von Heparin am Tag der Biopsie und einem erhöhten Risiko für Blutungskomplikationen (Terjung et al., 2003). Westheim et al. verzeichneten keinen signifikanten Anstieg des Risikos für Blutungskomplikationen bei der Gabe von Heparin einen Tag vor dem Eingriff (Westheim et al., 2012). Atwell et al. fanden keinen signifikanten Anstieg von Blutungskomplikationen bei Patienten, die ASS im Zeitraum von 10 Tagen vor dem Eingriff einnahmen (Atwell et al., 2010).

Heute wird eine Vielzahl an weiteren Antikoagulantien und Thrombozytenaggregationshemmern verwendet. Zu den Hemmstoffen der Thrombozytenaggregation gehören die Acetylsalicylsäure (ASS), welche irreversibel die Cyclooxygenase-1 hemmt, und die P₂Y₁₂-Antagonisten, auch ADP-Rezeptor-Antagonisten genannt. Zu dieser Gruppe gehören Clopidogrel, Prasugrel und Ticagrelor. Weitere Hemmstoffe der Thrombozytenaggregation sind Phosphodiesterase-Hemmstoffe wie das Dipyridamol und GPIIb/IIIa-Inhibitoren wie Abciximab, Eptifibatid und Tirofiban (Metharom et al., 2015; Wijeyeratne & Heptinstall, 2011). Die Heparine gehören zu der Gruppe der parenteralen Hemmstoffe der plasmatischen Gerinnung. Des Weiteren gibt es orale Hemmstoffe der plasmatischen Gerinnung. Dazu gehört die Gruppe der Cumarine, deren Wirkung auf dem Vitamin-K-Antagonismus beruht, und die

Gruppe der neuen oder direkten oralen Antikoagulantien (DOAK), die als direkte Hemmstoffe der Faktoren II und X der Gerinnungskaskade blutverdünnend wirken (Harter et al., 2015; Heestermans et al., 2022).

1.6.2 Verfahrensbezogene Risikofaktoren

Der erste verfahrensbezogene Parameter ist das Setting, in welchem die Leberpunktion stattgefunden hat. In zwei Studien wurden stationär und ambulant durchgeführte Leberpunktionen verglichen und untersucht, ob dies einen Einfluss auf das Auftreten von Blutungskomplikationen hat. In der Studie von Scheimann et al. traten alle Blutungskomplikationen in der Gruppe der stationären Leberpunktionen auf. Allerdings fand sich kein signifikanter Unterschied in der Änderung des Hämoglobin-Wertes zwischen stationär und ambulant punktierten Patienten (Scheimann et al., 2000). Van der Poorten et al. verzeichneten in der Gruppe der ambulanten Leberpunktionen nur eine schwere Komplikation, was einer Rate von 0,25% entspricht, und keinen Todesfall. In der Gruppe der ambulanten Leberpunktionen wiesen alle Patienten einen guten Gerinnungsstatus auf. Im Gegensatz dazu hatten die Patienten, die im stationären Setting punktiert wurden, signifikante Komorbiditäten. Die Rate an schweren Komplikationsraten lag bei 1,0% und auch die Mortalitätsrate war mit 0,25% höher als beim ambulanten Setting (van der Poorten et al., 2006). Judmaier und Kathrein halten die ambulante Durchführung einer Leberpunktion für vertretbar (Judmaier & Kathrein, 1983). Auch Perrault et al. vertreten die Meinung, dass die ambulante Leberpunktion ein sicheres Verfahren ist. Allerdings sollte die Möglichkeit gegeben sein, die Patienten anschließend für drei Stunden zu überwachen, und es sollte eine klinische Versorgung zur Verfügung stehen, da in ihrer Patientenpopulation 5% eine sofortige stationäre Einweisung benötigten (Perrault et al., 1978).

In einigen Studien wurden die Nadeldicke und die Funktionsweise der verwendeten Nadel als verfahrensbezogene Risikofaktoren für Blutungskomplikationen untersucht. Scheimann et al. verglichen vier Nadeln miteinander. Davon waren zwei Nadeln 16G im Durchmesser und zwei hatten einen Durchmesser von 18G. Eine der Nadeln war eine Aspirationsnadel und die anderen drei waren durch Sprungfedern unterstützt. Im Vergleich aller vier

Einleitung

Nadeln bezüglich Funktionsweise und Nadeldicke konnte kein signifikanter Unterschied in der Änderung des Hämoglobin-Wertes der Patienten festgestellt werden (Scheimann et al., 2000). Auch van der Poorten et al. verzeichneten keinen Zusammenhang zwischen der Nadeldicke und dem Auftreten von Blutungskomplikationen (van der Poorten et al., 2006). Seeff et al. verglichen in ihrer Studie die Häufigkeit von Blutungskomplikationen zwischen Schneidebiopsien mit der Tru-Cut Nadel und Biopsien mit einer Aspirationsnadel. Sie fanden keinen signifikanten Unterschied für das Auftreten von Blutungskomplikationen zwischen den beiden Funktionsweisen der Nadeln (Seeff et al., 2010). In drei Studien konnte gezeigt werden, dass die Tru-Cut Nadel für Schneidebiopsien mit einem Durchmesser von 18G sicher in der Anwendung ist und nicht assoziiert ist mit einem gehäuften Auftreten von Blutungskomplikationen (Ch Yu et al., 1997; Thanos et al., 2005; Yu et al., 1998). Zu einem anderen Ergebnis kamen Piccinino et al., die in ihrer Studie nicht nur ein gehäuftes Auftreten von Blutungskomplikationen bei Verwendung der Tru-Cut Nadel verzeichneten, sondern auch häufigere Todesfälle, Pneumothorax und biliäre Peritonitis waren assoziiert mit der Verwendung dieser Nadel (Piccinino et al., 1986). In einer Studie von Gilmore et al. lag die Häufigkeit von Blutungskomplikationen bei Verwendung der Tru-Cut Nadel mit 2,2% höher als bei Verwendung der Menghini-Nadel für Aspirationsbiopsien, bei welcher die Häufigkeit 1,3% betrug (Gilmore et al., 1995). Auch Mueller et al. fanden einen signifikanten Unterschied in der Häufigkeit der Blutungskomplikationen zwischen den Nadeltypen. Einmal wurde die Tru-Cut Nadel mit einem Durchmesser von 1,2mm mit einer Aspirationsnadel mit einem Durchmesser von 0,7mm verglichen. Die Rate an Blutungskomplikationen lag bei der dickeren Tru-Cut Nadel bei 2,7% und damit deutlich höher als bei der dünneren Aspirationsnadel, bei der keine Komplikationen auftraten. Außerdem wurde die Tru-Cut Nadel mit dem 1,2mm Durchmesser verglichen mit einer Menghini-Nadel für Aspirationsbiopsien mit einem Durchmesser von 1,4mm. Hier lag die Komplikationsrate bei der Tru-Cut Nadel bei 1,8% und damit 6-mal höher als bei der Menghini-Nadel, bei der die Rate an Blutungskomplikationen nur bei 0,3% lag (Mueller et al., 2012). Die Ergebnisse bezüglich der Nadeldicke und der Funktionsweise der verwendeten

Einleitung

Nadel als Risikofaktoren für das Auftreten von Blutungskomplikationen unterscheiden sich stark in der Literatur. Es gibt sowohl mehrere Studien, die eine Assoziation zwischen Nadeldicke und deren Funktionsweise und der Komplikationsrate feststellen konnten, als auch einige Studien, bei denen kein signifikanter Zusammenhang bestand. Interessant ist auch zu betrachten, ob die verwendete Nadel einen Einfluss auf eine erfolgreiche histopathologische Beurteilung des biopsierten Gewebes hat. Gilmore et al. stellten in ihrer Studie keinen Unterschied bezüglich unzureichender oder fragmentierter Gewebezyylinder zwischen den Menghini oder Tru-Cut Nadeln fest (Gilmore et al., 1995). Einen statistisch signifikanten Unterschied verzeichneten dagegen Colombo et al. in ihrer Studie. Ausreichendes Gewebe wurde dabei mit der Tru-Cut Nadel in 94% der Fälle und mit der Menghini Nadel nur in 79,2% der Fälle gewonnen. Eine Leberzirrhose konnte so in 89,5% der Fälle mit der Tru-Cut Nadel diagnostiziert werden. Mit der Menghini Nadel lag diese Zahl nur bei 65,5% (Colombo et al., 1988). Bateson et al. beschrieben als Problem bei Verwendung der Menghini Nadel vor allem die Fragmentation der Gewebezyylinder, die bei dieser Nadel im Vergleich zur Tru-Cut Nadel öfter auftritt (Bateson et al., 1980). Zu diesem Ergebnis kamen auch Sherman et al. in ihrer Studie. Eine Fragmentation der Gewebezyylinder trat in 4,7% bei der Verwendung der Tru-Cut Nadel auf und in 39,2% der Fälle bei Verwendung der Aspirationstechnik der Menghini-Nadel (Sherman et al., 2007).

Ein weiterer verfahrensbezogener Parameter ist die Indikation für die durchgeführte Leberpunktion. Unterschieden wird hier zwischen einer Leberblindpunktion zur Diagnostik diffuser Parenchymerkrankungen und die Leberzielpunktion zur gezielten Biopsie fokaler Leberläsionen. In drei Studien konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Raten an Blutungskomplikationen bei Punktionen des Parenchyms und Punktionen von fokalen Leberläsionen gefunden werden (Atwell et al., 2010; Mueller et al., 2012; Thampanitchawong & Piratvisuth, 1999). In der Studie von Atwell et al. kam es bei 0,5% der fokalen Biopsien und 0,4% der Biopsien des Parenchyms zu einer Blutungskomplikation (Atwell et al., 2010). Im Unterschied dazu verzeichneten Westheim et al. in ihrer Studie einen signifikanten Anstieg der

Blutungskomplikationen bei der Punktion fokaler Leberläsionen im Vergleich zu Punktionen bei diffusen Parenchymerkrankungen. Das Risiko für Blutungskomplikationen bei Punktion fokaler Leberläsionen war 2,84-mal so hoch (Odds Ratio 2,84 (1,04-7,78); $p=0,047$) (Westheim et al., 2012).

Auch die Anzahl der Einstiche mit der Nadel wurde in Studien als verfahrensbezogener Risikofaktor für Blutungskomplikationen untersucht. Seeff et al. konnten in ihrer Studie keine Korrelation zwischen postinterventionellen Blutungsereignissen und der Anzahl an Einstichen mit der Nadel finden (Seeff et al., 2010). Auch in der Studie von Scheimann et al. in einer pädiatrischen Patientenpopulation konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Risiko für Blutungskomplikationen und der Anzahl der Einstiche verzeichnet werden (Scheimann et al., 2000). Während in der Studie von Atwell et al. die Anzahl der Einstiche mit der Nadel in der Gruppe der Patienten mit Blutungskomplikationen niedriger lag als in der Gruppe der Patienten ohne Blutungskomplikation (Durchschnitt: 2,4 und 3,0; $p<0,001$), konnten McGill et al. und van der Poorten et al. zeigen, dass mit dem Anstieg der Anzahl der Nadeleinstiche auch das Risiko für Blutungskomplikationen ansteigt (Atwell et al., 2010; McGill et al., 1990; van der Poorten et al., 2006). In der Studie von van der Poorten et al. war allerdings nur der Zusammenhang zwischen mehr Nadeleinstichen und dem Anstieg der leichteren Blutungskomplikationen signifikant (24,7% vs. 8,85%, $p<0,001$), nicht aber für den Anstieg von schweren Blutungskomplikationen (2,22% vs. 0,6%, $p=0,314$) (van der Poorten et al., 2006).

1.6.3 Erfahrung des Personals

In einigen Studien wurde der Einfluss der Erfahrung und Expertise des Personals, das die Leberpunktion durchführt, auf das Risiko von Blutungskomplikationen untersucht. Die Erfahrung wird gemessen anhand der Anzahl der Biopsien, die durchschnittlich im Jahr von der Person durchgeführt wurden. Dabei werden in den Studien unterschiedliche Grenzwerte gesetzt, ab wie vielen Biopsien pro Jahr jemand als erfahren gilt. Gilmore et al. untersuchten in einer Studie den Unterschied der Raten an Blutungskomplikationen zwischen Personal, welches unter 20 Biopsien durchgeführt hat, und Personal, das über 100 Biopsien

durchgeführt hat. In der Gruppe <20 Biopsien lag die Komplikationsrate bei 3,2% und in der Gruppe >100 Biopsien bei 1,1% (Gilmore et al., 1995). Auch in der Studie von Froehlich et al. zeigte sich ein Anstieg der Komplikationsrate in der Gruppe des unerfahrenen Personals. Als unerfahren galten Personen, die <12 Biopsien/Jahr durchführten. Hier lag die Komplikationsrate bei 1,68%, während bei den Punktionen durch erfahrenes Personal mit >50 Biopsien/Jahr keine Komplikation auftrat (Froehlich et al., 1993). Westheim et al. verglichen die Komplikationsraten bei einer Erfahrung von über oder unter 10 bereits durchgeführten Biopsien. In der Gruppe <10 Biopsien lag die Komplikationsrate niedriger als in der Gruppe, die eine Erfahrung von mindestens 10 Biopsien hatte. Allerdings war dieser Unterschied nicht statistisch signifikant (Westheim et al. 2013). Auch in der Studie von Mueller et al. war die Komplikationsrate in der Gruppe des erfahrenen Personals höher als in der Gruppe des unerfahrenen Personals. Als erfahren galt das Personal ab 150 bereits durchgeführten Biopsien. Dieser Unterschied war statistisch signifikant. In ihrer Publikation stellen sie die Vermutung auf, dass dies daran liegt, dass erfahrenes Personal die schwierigeren Punktionen durchführt, während unerfahrenes Personal nur Punktionen durchführt, bei denen das Risiko für Komplikationen im Vorhinein bereits sehr niedrig ist, und sie punktieren unter Aufsicht (Mueller et al., 2012). Im Gegensatz zu diesen Studien, in denen ein Unterschied des Risikos für Blutungskomplikationen zwischen erfahrenem und unerfahrenem Personal festgestellt werden konnte, konnte in einigen Studien auch kein Unterschied zwischen diesen beiden Gruppen festgestellt werden (Chevallier et al., 2004; Myers et al., 2008; Perrault et al., 1978; Seeff et al., 2010; van der Poorten et al., 2006).

1.7 Relevanz der Biopsie in der Leberdiagnostik

Die Leberbiopsie gilt seit vielen Jahren als Goldstandard zur Diagnostik von Lebererkrankungen (Bedossa, 2008; Lim & Kim, 2020; Lurie et al., 2015; Sharma et al., 2014). Allerdings hat sich in den letzten Jahren gezeigt, dass die Invasivität dieses Verfahrens Probleme mit sich bringt, welche durch nicht-invasive Verfahren vermieden werden können. Zu diesen Problemen gehören unter anderem das Risiko von Komplikationen und die höheren Kosten der invasiven

Einleitung

Leberbiopsie im Vergleich zu nicht-invasiven Verfahren. Außerdem wird die Leberpunktion schlechter toleriert von Patienten und im Gegensatz zu den meisten nicht-invasiven Verfahren kann sie nicht so einfach beliebig oft wiederholt werden (Lurie et al., 2015). Dies ist insofern relevant, als dass das Wiederholen der Diagnostik wichtig ist zum Monitoring von Krankheitsprogression oder Therapieansprechen (Tapper & Lok, 2017). Eine weitere Limitation der Leberbiopsie ist die Tatsache, dass die histopathologische Beurteilung des Gewebes subjektiv ist und so Inter- und Intraobserver-Variabilitäten auftreten. Außerdem wird bei der Leberbiopsie nur ein kleiner Anteil des Lebergewebes genauer betrachtet, welches das gesamte Lebergewebe repräsentiert, wodurch es zu Stichprobenfehlern kommen kann (Sumida et al., 2014; Tapper & Lok, 2017). In einer Studie von Regev et al. wurden Patienten mit Hepatitis C laparoskopisch Biopsien zeitgleich aus dem rechten und aus dem linken Leberlappen entnommen. Bei 14,5% der Patienten wurde in einem Lappen eine Zirrhose diagnostiziert, während im anderen Lappen eine Fibrose Stadium 3 vorlag (Regev et al., 2002). Ähnliche Ergebnisse brachte die Studie von Ratziu et al. aus dem Jahr 2005. Hier wurden Patienten mit NAFL zwei Biopsien am selben Tag entnommen. Bei 35% der Patienten zeigte die Beurteilung der einen Biopsie eine Fibrose im Stadium 3, während die andere Biopsie eine Fibrose im Stadium 0 oder 1 zeigte (Ratziu et al., 2005). Eine Studie an Patienten, die in einem tertiären Zentrum in Korea eine Leberpunktion erhielten, zeigte, dass die Leberpunktion heute weniger eingesetzt wird zur Diagnostik viraler Hepatitiden, dagegen aber immer noch eine wichtige Rolle bei der Diagnostik der autoimmunen Hepatitiden spielt. Auch zur Diagnostik der NASH findet die Leberbiopsie häufig Anwendung (Chang et al., 2020). Spycher et al. führten 2001 eine Studie zur Relevanz der Leberpunktion in der Diagnostik durch. In einer retrospektiven Studie notierten sie für Patienten, die in den Jahren 1995 bis 1999 eine Leberpunktion in einer ambulanten Abteilung für Hepatologie erhielten, die Diagnosen vor und nach der Leberpunktion. Die Diagnose vor Punktion entstand aus Anamnese, körperlicher Untersuchung und umfangreicher Labordiagnostik. Die Diagnose nach Leberpunktion beruhte auf der histopathologischen Beurteilung. Bei 84,4% der Patienten stimmte die Diagnose vor und nach

Einleitung

Leberbiopsie überein. Aber in 8,8% der Fälle wurde die Diagnose durch die histopathologische Beurteilung spezifiziert, in 10,5% wurden zusätzliche Diagnosen hinzugefügt und in 6,8% der Fälle wurde die Diagnose sogar geändert (Spycher et al., 2001). Wichtig zu beachten ist auch, dass die Biopsie von Lebergewebe heute nicht mehr nur die mikroskopische Betrachtung erlaubt, sondern dass durch neue immunhistochemische und molekulargenetische Verfahren die gewonnenen Informationen aus einer Leberbiopsie stetig wachsen und dadurch das Management von Patienten beeinflussen (Bedossa, 2008). Die Biopsie in der Diagnostik von Lebererkrankungen hat auch heute noch einen großen Stellenwert, auch wenn stetig bessere nicht-invasive Verfahren zur Verfügung stehen. Allerdings ist zu verzeichnen, dass die Anzahl der durchgeführten Leberpunktionen durch verbesserte nicht-invasive Diagnostik sinkt (Tapper & Lok, 2017). Neue Studien haben gezeigt, dass sich die Indikation für eine Leberbiopsie von der Diagnostik der viralen Hepatitiden verlagert auf die Diagnostik der Autoimmunhepatitiden und das Feld der NASH (Lim & Kim, 2020). Durch stetig verbesserte Bedingungen, unter denen eine Leberpunktion im klinischen Alltag stattfindet, kann die Leberpunktion heute gut und sicher durchgeführt werden und weist nur eine geringe Komplikations- sowie Mortalitätsrate auf (Lim & Kim, 2020).

Die nicht-invasive Diagnostik von Lebererkrankungen unterteilt sich in Serumbiomarker und bildgebende Verfahren. Bei den Serumbiomarkern gibt es die Gruppe der indirekten und die Gruppe der direkten Marker. Während indirekte Biomarker Ausdruck einer Verschlechterung der Leberfunktion, die durch einen Umbauprozess des Lebergewebes bedingt ist, sind, zeigen direkte Biomarker diesen Umbau des Lebergewebes direkt auf (Sharma et al., 2014). Die Serumbiomarker sind jeder für sich nicht so aussagekräftig, wie wenn sie miteinander kombiniert werden, weshalb sie in der klinischen Routine vor allem in solchen Kombinationen angewandt werden (Ahmad et al., 2011; Liu et al., 2012; Lurie et al., 2015). Eine Kombination von indirekten Serumbiomarkern ist die AST/ALT-Ratio, welche bereits im klinischen Alltag etabliert ist. Die Aspartat-Aminotransferase (AST) und die Alanin-Aminotransferase (ALT) werden aus geschädigten Zellen freigesetzt. Der Quotient aus den Serumwerten der AST und

Einleitung

ALT gibt mehr Aufschluss über die Genese der Leberzellschädigung als die Interpretation der einzelnen Werte (Lurie et al., 2015). Bereits 1957 beschrieben de Ritis et al. die Anwendung der AST/ALT-Ratio, weshalb der Quotient auch als de-Ritis-Quotient bekannt ist (de Ritis et al., 1957). Auch der APRI ist eine Kombination aus indirekten Serumbiomarkern und bereits in der klinischen Routine etabliert. Der AST-Platelet Ratio Index (APRI) ist der Quotient aus dem AST-Wert im Serum und der Anzahl der Thrombozyten. Er spielt eine Rolle in der Diagnostik von fortgeschrittener Fibrose und Zirrhose der Leber, da mit fortschreitendem Leberschaden und daraus resultierender portaler Hypertension der AST-Wert ansteigt und die Anzahl der Thrombozyten abnimmt (Wai et al., 2003; Sharma et al., 2014). Die Anwendung des APRI in der Diagnostik der Hepatitis C wurde durch Studien gut validiert. Allerdings ist er nicht etabliert in der Diagnostik anderer Lebererkrankungen und weist einen niedrigeren diagnostischen und prognostischen Wert im Vergleich zu anderen Serumbiomarkern auf (Sharma et al., 2014). Auch der FIB-4 beinhaltet indirekte Serumbiomarker und dient der Beurteilung der Leberfunktion. In die Berechnung gehen die Serum-Werte der AST und ALT, die Anzahl der Thrombozyten und das Alter der Patienten ein (Lurie et al., 2015; Sharma et al., 2014). Die Formel für den FIB-4 lautet:
$$\text{FIB-4} = (\text{Alter} \cdot \text{AST}) / (\text{Thrombozytenanzahl} \cdot \sqrt{\text{ALT}})$$
 (McPherson et al., 2010; Sterling et al., 2006). Dieser Marker entwickelte sich in einer Studie von Sterling et al., in der dieser Marker für Patienten mit einer Koinfektion von Hepatitis C und HIV bestimmt wurde. Die Spezifität in der Diagnostik einer Zirrhose lag für einen FIB-4-Wert $>3,25$ bei 97% und nach den Ergebnissen der Studie schätzten die Autoren, dass mittels FIB-4-Wert 71% der Biopsien hätten vermieden werden können (Sterling et al., 2006). Ein ähnliches Ergebnis lieferte die Studie von Shah et al. aus dem Jahr 2009, bei welcher der FIB-4 für 541 Patienten mit einer NAFL berechnet wurde. In der Studie wurde verzeichnet, dass mittels FIB-4 die Diagnostik in 60% der Fälle ohne Biopsie korrekt gewesen wäre (Shah et al., 2009). Weitere Werte, die durch indirekte Serumbiomarker ermittelt werden können, sind unter anderem der Fibrotest, Fibroindex, Forns Index und der HepaScore. Zu den direkten Serumbiomarkern gehört die Bestimmung der Hyaluronsäure und verschiedener Proteine wie TIMP-1, YKL-40 und PIIINP. Eine

Einleitung

Kombination aus verschiedenen direkten Serumbiomarkern bildet der ELF-Test (Lurie et al., 2015; Sharma et al., 2014).

Zu den bildgebenden Verfahren in der Diagnostik der Lebererkrankungen zählt die Sonographie. Sie wird häufig eingesetzt, da sie heute breit verfügbar und kostengünstig ist und da sie durch die fehlende Strahlenbelastung oft wiederholt werden kann (Lurie et al., 2015). Eine große Rolle spielt die Sonographie vor allem in der Diagnostik der Fibrose und Zirrhose der Leber. Ein Charakteristikum einer fortgeschrittenen Fibrose oder Zirrhose in der Sonographie ist die veränderte Echogenität des Leberparenchyms. Das Parenchym wirkt heller und gröber in der Struktur im Vergleich zu nicht-fibrotischem Leberparenchym (Lurie et al., 2015; Tapper & Lok, 2017). Weitere Auffälligkeiten in der Sonographie bei fortgeschrittener Fibrose oder Zirrhose sind eine knotige Oberfläche, welche Ausdruck der Ausbildung von Regeneratknoten und fibrösen Septen ist, eine Hypertrophie des Lobus caudatus und des lateralen Segments und im fortgeschrittenen Stadium eine Atrophie der Leber (di Lelio et al., 1989; Heller & Tublin, 2014; Lurie et al., 2015). Des Weiteren können mit der Sonographie Zeichen der portalen Hypertension detektiert werden. Dazu gehören der Durchmesser der Portalvene, die Flussgeschwindigkeit und möglicher Rückfluss in der Portalvene, Aszites und eine Splenomegalie (Aubé et al., 1999). Diese Zeichen der portalen Hypertension verstärken zwar die Aussagekraft der Sonographie in der Diagnostik der Leberzirrhose, fehlen allerdings am Anfang einer Leberzirrhose und entwickeln sich erst mit fortschreitender Erkrankung (Tapper & Lok, 2017). Nachteile der Sonographie sind auch die niedrige Sensitivität und Spezifität der sonographischen Zeichen in der Diagnostik der Lebererkrankungen (Lurie et al., 2015). Eine Studie von Allan et al. untersuchte die Auffälligkeit der Leberoberfläche als Diagnostikum einer Leberzirrhose. Dieses sonographische Zeichen wies eine Sensitivität zur Diagnostik der Leberzirrhose auf, die im Bereich zwischen 13 und 88% lag, und eine Spezifität von 78 bis 95% (Allan et al., 2010). Gaiani et al. untersuchten die Kombination von mehreren der sonographischen Zeichen zur Diagnostik der Leberzirrhose. Es wurden zwei Scores erstellt. Der erste Score beinhaltete die zwei sonographischen Zeichen knotiges Parenchym und Flussgeschwindigkeit in der

Einleitung

Portalvene. Zum zweiten Score zählten sieben Zeichen: knotiges Parenchym, Flussgeschwindigkeit in der Portalvene, Größe der Leber, Hypertrophie des Lobus caudatus, Echogenität, Durchmesser der Portalvene und Größe der Milz. Die Sensitivität für die Diagnose der Leberzirrhose lag in dieser Studie bei 82,2% und 78,7% bei einer Spezifität von 79,9% und 80,1% (Gaiani et al., 1997). Die Aussagekraft der Sonographie kann verbessert werden, wenn sie als Kontrastmittel-Sonographie durchgeführt wird. Die Anwendung von Kontrastmittel ist vor allem in der Diagnostik von fokalen Leberläsionen etabliert. Durch das Kontrastmittel kann sonographisch das Muster der Vaskularisierung beurteilt werden, was Rückschlüsse auf die Ätiologie des Leberherdes erlaubt. So zeigt ein HCC typischerweise eine arterielle Hypervaskularisierung mit einem portalvenösen Wash-out-Phänomen (Jiang et al., 2018; Jo et al., 2017). Die Anwendung der Kontrastmittel-Sonographie wurde aber auch für die Diagnostik der Leberzirrhose in Studien untersucht, da auch diese Erkrankung mit einer Veränderung der intrahepatischen Mikrozirkulation einhergeht. Parameter, die dabei zur Diagnostik herangezogen werden, sind die Zeit bis zur Ankunft des Kontrastmittels in den Lebervenen (HVAT) und die intrahepatische Transitzeit (ITT), welche definiert ist als Zeit zwischen der Ankunft des Kontrastmittels in der Portalvene bis zur Ankunft des Kontrastmittels in den Lebervenen (Lurie et al., 2015). In einer Studie von Abbattista et al. wurde verzeichnet, dass die HVAT verkürzt ist bei Patienten mit einer Leberzirrhose. Für eine HVAT von unter 17 Sekunden zur Diagnose einer Leberzirrhose lag die Sensitivität bei 100% und die Spezifität bei 93% (Abbattista et al., 2008). Allerdings wird die Kontrastmittel-Sonographie nicht routinemäßig in der Diagnostik angewandt, da die Durchführung nicht nur mehr Expertise des Untersuchers benötigt, sondern auch höhere Kosten als die Sonographie ohne Kontrastmittel verursacht (Lurie et al., 2015; Sharma et al., 2014).

Auch die Computertomographie wird als bildgebendes Verfahren in der Diagnostik von Lebererkrankungen angewandt. Bei den Erkrankungen der Fibrose und Zirrhose lassen sich mittels CT morphologische Veränderungen der Leber wie eine unregelmäßige Leberoberfläche und Zeichen der portalen Hypertension feststellen. Zum Beispiel können eine Splenomegalie, eine

Einleitung

Vergrößerung des Durchmessers der Portalvene und Kollateralkreisläufe im CT erkannt werden. Das CT weist für die Diagnostik einer Leberzirrhose eine gute Sensitivität aber eine nur moderate Spezifität auf. Allerdings ist die Sensitivität für frühe Stadien der Leberzirrhose niedriger (Lurie et al., 2015; Sharma et al., 2014). In einer Studie von Kudo et al. lag die Sensitivität bei 77,1% und die Spezifität bei 67,7% für die Diagnostik der Leberzirrhose mittels CT (Kudo et al., 2008). In weiteren Studien wurden bestimmte Parameter eines mit Kontrastmittel durchgeführten CTs für die Diagnostik einer Leberzirrhose herangezogen. Es zeigte sich, dass zum Beispiel die Leberperfusion, die arterielle Fraktion und die durchschnittliche Transitzeit des Kontrastes gut mit der Child-Pugh-Klassifikation der Patienten korreliert (van Beers et al., 2001). Auch ein erhöhter Anteil des extrazellulären Flüssigkeitsraums wies eine hohe Sensitivität und Spezifität in der Diagnostik der Leberzirrhose auf (Zissen et al., 2013). Einige dieser Parameter sind allerdings noch experimentell und müssen in größeren Studien validiert werden (Sharma et al., 2014). Ebenso experimentell ist das sogenannte Fibro CT, bei welchem konventionelle CT-Bilder mit einer speziellen Software ausgewertet werden (Lurie et al., 2015). Gute Ergebnisse lieferte diese Methode in einer Studie von Ronot et al., in der mittels Fibro CT das Stadium und die Verbreitung der Fibrose in der Leber von Patienten mit chronischer Hepatitis C festgestellt werden konnten (Ronot et al., 2010). Auch in der Diagnostik von fokalen Leberläsionen spielt das CT eine große Rolle. Ähnlich wie bei der Kontrastmittel-Sonographie kann das CT charakteristische Muster der Vaskularisierung der Leberherde darstellen. So kamen Jiang et al. in ihrer Publikation aus dem Jahr 2018 zu dem Ergebnis, dass durch diese mittels CT festgestellten Charakteristika der Leberläsion eine nachfolgende Leberbiopsie nicht nötig ist (Jiang et al., 2018). Allerdings ist zu beachten, dass das CT eine Strahlenbelastung mit sich bringt und auch das intravenös verabreichte Kontrastmittel zu Nebenwirkungen führen kann (Sharma et al., 2014).

Auch die Magnetresonanztomographie wird als bildgebendes Verfahren in der Diagnostik von Lebererkrankungen eingesetzt. In der klinischen Routine wird es vor allem in der Diagnostik der Leberzirrhose und der Komplikationen, die mit einer Leberzirrhose einhergehen, eingesetzt. Makroskopisch können mittels

Einleitung

MRT eine knotige Oberfläche der Leber oder eine Vergrößerung der lateralen Segmente des linken Leberlappens und des Lobus caudatus detektiert werden, welche zu den typischen Zeichen einer Leberzirrhose zählen. Auch mikroskopische Auffälligkeiten, die mit einer Leberzirrhose einhergehen, wie fibrotische Septen und Regeneratknoten, und Zeichen der portalen Hypertension lassen sich mittels MRT erkennen (Lurie et al., 2015). Die Verwendung von Kontrastmittel bei der MRT-Aufnahme ermöglicht durch spezifische Muster der Leberläsionen bezüglich der Kontrastmittelverteilung eine bessere Differenzierung zwischen einer Zirrhose und anderen Läsionen, die differentialdiagnostisch in Frage kommen, wie zum Beispiel ein HCC (Faria et al., 2009). Allerdings ist es schwierig mittels MRT frühe Stadien der Fibrose zu erkennen, wozu neue MRT-Techniken wie das diffusionsgewichtete MRT beitragen könnten (Taouli et al., 2007; Hussain et al., 2009; Patel et al., 2010). Bei einer Leberfibrose kommt es zu einer Vergrößerung des extrazellulären Raumes und damit zu einem eingeschränkten Fluss von Wasser im fibrosierten Lebergewebe. Aufgrund dieser Tatsache wurde in Studien untersucht, ob das diffusionsgewichtete MRT mehr zur Diagnostik des Leberumbaus beitragen kann (Taouli et al., 2007; Patel et al., 2010; Sharma et al., 2014). Patel et al. untersuchten in ihrer Studie die Sensitivität und Spezifität des MRTs in der Diagnostik der Leberzirrhose, indem sie Parameter des Kontrastmittel- und diffusionsgewichteten MRT kombinierten. Bei einer Kombination des Diffusionsquotienten, der Zeit bis zur höchsten Anreicherung des Kontrastmittels und des Verteilungsvolumens lag die Sensitivität bei 85% und die Spezifität bei 100% für die Diagnostik der Leberzirrhose (Patel et al., 2010). Taouli et al. konnten in ihrer Studie zeigen, dass mittels diffusionsgewichtetem MRT auch das Stadium des Leberumbaus mit einer Sensitivität von 89% und einer Spezifität von 80% bestimmt werden kann (Taouli et al., 2007). Nachteile des MRT in der Diagnostik von Lebererkrankungen sind die limitierte Verfügbarkeit der Geräte, die höheren Kosten im Vergleich zu Sonographie und CT, sowie die technische Expertise, die vor allem für neuere MRT-Techniken gefordert ist (Sharma et al., 2014).

Einleitung

Ein innovatives Verfahren in der Diagnostik der Leberzirrhose ist die Elastographie, die als neue Technik sowohl mit der Sonographie als auch dem MRT durchgeführt werden kann. Bei beiden bildgebenden Verfahren basieren die elastographischen Techniken darauf, dass sich die Geschwindigkeit und die Wellenlänge der Welle, die das Lebergewebe passiert, ändern, wenn sich die Steifigkeit des Lebergewebes ändert, wie es bei einer Fibrose und Zirrhose der Fall ist (Lurie et al., 2015). Es gibt neue Techniken der Elastographie, wie das Supersonic Shear Wave Imaging oder Acoustic Radiation imaging, und der Bildgebung der Leber im Allgemeinen, wie die MR Spektroskopie oder Reticuloendothelial specific contrast agents, die zwar noch kaum Einzug in den klinischen Alltag gefunden haben, aber zu einer verbesserten Diagnostik der Leber mittels bildgebender Verfahren beitragen können (Lurie et al., 2015; Sharma et al., 2014).

In der Diagnostik von Lebererkrankungen lässt sich verzeichnen, dass heute eine Vielzahl von nicht-invasiven Methoden zur Verfügung steht, um die Genese einer Erkrankung der Leber zu erkennen. Bei den nicht-invasiven Methoden gibt es Techniken, die bereits Einzug in die klinische Routine gefunden haben, und neuere Techniken, die bisher nur in Studien erprobt wurden (Lurie et al., 2015; Sharma et al., 2014). Durch nicht-invasive Verfahren wird das Risiko für Komplikationen, welches bei der invasiven Leberbiopsie besteht, umgangen und meist sind die Kosten für die nicht-invasiven Verfahren geringer. Außerdem können die nicht-invasiven Verfahren oft wiederholt werden, was zum Monitoring der Krankheitsprogression beiträgt. Die nicht-invasiven Methoden sind vor allem hilfreich, um zu entscheiden, ob bei Patienten ein Problem mit der Leber vorliegt und ob ein Spezialist aufgesucht werden sollte. Sie sind gut geeignet, um Patienten, die keine Fibrose oder Zirrhose der Leber aufweisen abzugrenzen von denjenigen, bei denen ein Leberumbau bereits begonnen hat. Allerdings ist bei der genauen Einteilung in Stadien, was hinsichtlich Therapie eine Rolle spielt, die Leberbiopsie den nicht-invasiven Verfahren überlegen (Tapper & Lok, 2017). Durch immer weiter verbesserte bildgebende Verfahren und Serumbiomarker könnte die Leberbiopsie in der Diagnostik in den Hintergrund rücken. Allerdings lässt sich festhalten, dass die Biopsie zum jetzigen Zeitpunkt noch einen großen

Stellenwert in der Leberdiagnostik hat (Sharma et al., 2014; Tapper & Lok, 2017). Zu beachten ist auch, dass nicht nur bei den Serumbiomarkern oder den bildgebenden Verfahren Fortschritte in der Forschung gemacht werden, sondern auch bezüglich der Leberbiopsie werden durch Studien stetig verbesserte Bedingungen geschaffen, welche diese invasive Methode immer sicherer machen (Lim & Kim, 2020). Außerdem steigt die Aussagekraft der Leberbiopsie durch die Entwicklung neuer immunhistochemischer und molekulargenetischer Verfahren stetig an, was dazu beitragen könnte, dass die Leberbiopsie auch in Zukunft noch in der Diagnostik von Lebererkrankungen von großer Bedeutung ist (Bedossa, 2008).

1.8 Fragestellung und Projektziele

Die Leberpunktion ist in der Diagnostik vieler verschiedener Lebererkrankungen indiziert. Zwar steht neben diesem invasiven Verfahren eine Vielzahl an nicht-invasiven Verfahren zur Verfügung, dennoch hat die Leberpunktion immer noch einen großen Stellenwert und wird häufig eingesetzt. Als invasives Verfahren birgt sie das Risiko für Komplikationen unterschiedlicher Art, welche Studien zufolge aber insgesamt nur sehr selten auftreten. Auch die Mortalitätsraten sind in den Studien stets gering. Da vor allem postinterventionelle Blutungsereignisse schwerwiegende Komplikationen darstellen und zum größten Teil zum Versterben der Patienten nach Leberpunktion beitragen, hat man in der Forschung viele Studien durchgeführt, um mögliche Risikofaktoren für Blutungskomplikationen zu identifizieren. Am Universitätsklinikum Tübingen wird die Leberpunktion bei verschiedenen Erkrankungen der Leber durchgeführt und leistet einen entscheidenden Beitrag zur Diagnostik dieser Erkrankungen. Sie wird stationär als perkutane Punktion begleitet durch Sonographie durchgeführt. In seltenen Fällen wird die Sonographie durch Kontrastmittel unterstützt oder die Punktion Computertomographie-gestützt durchgeführt. Da die Leberpunktion am Universitätsklinikum Tübingen häufig angewandt wird, ist es interessant zu wissen, wie sicher das Verfahren in dieser Klinik in der Anwendung ist und auf was gescreent werden muss, um Komplikationen zu vermeiden. Das Ziel der Studie ist daher Komplikationsrate und Art der Komplikationen am Patientenkollektiv des Universitätsklinikums Tübingen zu erheben und

Einleitung

Risikofaktoren für das Auftreten dieser postinterventionellen Komplikationen zu identifizieren. Dafür werden mehrere patienten- und verfahrensbezogene Parameter erhoben und ihr Einfluss auf das Auftreten von Komplikationen untersucht. Dadurch soll ein Risiko-Modell erstellt werden, mittels welchem Patienten mit einem erhöhten Risiko für Komplikationen vor der Leberpunktion erkannt werden und das Patientenmanagement angepasst werden kann. Anhand der Daten dieses Patientenkollektivs wird auch untersucht, ob die Änderung des Hämoglobin-Wertes der Patienten vor und nach der Punktion sowie das Auftreten postinterventioneller abdomineller Schmerzen zur frühzeitigen Erkennung von Komplikationen beitragen. Außerdem wird anhand der Studie untersucht, ob bestimmte Parameter einen Einfluss auf die Verwertbarkeit des Gewebes haben, welches zur histopathologischen Beurteilung nach der Leberpunktion zur Verfügung steht.

2 Material und Methoden

Für die Studie wurden Daten von Patienten erfasst, die am Universitätsklinikum Tübingen eine Leberpunktion erhielten. Die Erfassung erfolgte retrospektiv durch Patientenakten des Universitätsklinikums Tübingen. Anschließend wurden die Daten statistisch ausgewertet.

2.1 Studienpopulation

2.1.1 Einschlusskriterien

In die Studie eingeschlossen wurden alle Patienten, die im Erfassungszeitraum während ihres stationären Aufenthaltes am Universitätsklinikum Tübingen eine sonographisch gesteuerte Leberpunktion mit dem Ziel einer bioptischen Sicherung von Lebergewebe erhielten. Es bestand keine Altersbegrenzung.

2.1.2 Ausschlusskriterien

Nicht in die Studie eingeschlossen wurden Patienten, die eine Leberpunktion ohne Biopsie von Lebergewebe erhielten, sondern aufgrund einer Abszessdrainage, einer Ethanolinjektion oder anderer interventioneller Verfahren ohne bioptische Sicherung.

2.1.3 Fallzahl

Die Fallzahl betrug 2053 Leberpunktionen von insgesamt 1889 Patienten.

2.1.4 Erfassungszeitraum

Die Daten wurden retrospektiv von Januar 2008 bis Dezember 2018 erfasst.

2.2 Projektdauer

Die Datenerfassung wurde bereits für ein Projekt im Rahmen der „Tübinger Research Experience“ im November 2019 aufgenommen und wurde im Dezember 2022 beendet.

2.3 Ethikantrag

Es liegt ein positives Votum der Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät Tübingen für die Durchführung der vorliegenden Studie vor. Die Projektnummer lautet 372/2019BO2.

2.4 Datenerfassung

Die Auswahl der Patienten erfolgte durch eine bereits vorhandene Sammlung von Teilen der Patientenakten von denjenigen Patienten, die am Universitätsklinikum Tübingen eine Leberpunktion erhielten. Die Vervollständigung dieser Daten erfolgte durch die elektronischen Patientenakten des Universitätsklinikums Tübingen. Zur Pseudonymisierung der Patienten wurde eine vertrauliche Liste mit Vor- und Nachnamen, Geburtsdatum und der zugeordneten Patienten-ID angelegt. Die Dokumentation der anderen Daten erfolgte tabellarisch in einer Datei des Programms Microsoft® Excel® Version 16.0 (Microsoft Corporation).

2.4.1 Patientenbezogene Parameter

Es wurden das Alter zum Zeitpunkt der Punktion und das Geschlecht der Patienten erfasst. Zur Einschätzung der Gerinnungssituation der Patienten wurden die zuletzt vor der Punktion erhobenen Werte des Quick-Werts, der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit PTT sowie der Anzahl der Thrombozyten erfasst und zur besseren Vergleichbarkeit in Intervalle eingeteilt. Als weiterer Laborparameter wurde der Hämoglobinwert in g/dl vor und nach der Punktion eingetragen. Dafür wurde der Wert am Morgen und am Abend des Punctionstages dokumentiert. Bei Patienten, bei denen die Werte nicht am Punctionstag erhoben wurden, wurde der letzte erhobene Wert vor und der erste erhobene Wert nach Punction erfasst. Anschließend wurde mittels Excel-Programm die Differenz des Hämoglobin-Wertes vor und nach der Punction berechnet und das Abfallen oder Ansteigen des Hämoglobinwertes wurde eingetragen.

Es wurde dokumentiert, ob die Patienten eine fortgeschrittene Fibrose oder Leberzirrhose hatten. Zur Einteilung der fortgeschrittenen Fibrose oder Zirrhose wurde der Child-Pugh-Score berechnet. Die Berechnung erfolgte online mit Hilfe des Labor-Rechners der Website der Limbach-Gruppe basierend auf den Studien von Child und Turcotte aus dem Jahr 1964 und Pugh et al. von 1973 (Child & Turcotte, 1964; Pugh et al., 1973). Berechnet wurde der Child-Pugh-Score bei vorbeschriebener Leberzirrhose, bei Leberumbauzeichen in der Sonographie oder ab einem Ishak-Score von 3/6 in dem pathologischen Befund.

Zusätzlich zum Child-Pugh-Score wurde auch erfasst, ob die Patienten zum Zeitpunkt der Punktion Aszites hatten oder nicht. Die Patienten mit Aszites wurden anhand der Beschreibung in Sonographieberichten in eine Gruppe mit wenig und eine Gruppe mit viel Aszites eingeteilt.

Als weiterer patientenbezogener Faktor wurde erfasst, ob die Patienten eine medikamentöse Antikoagulation einnehmen und wenn ja, welcher Wirkstoff eingenommen wurde. Aus Gründen der Übersichtlichkeit werden in dieser Arbeit sowohl medikamentöse Antikoagulantien als auch Medikamente der Thrombozytenaggregationshemmung unter dem Begriff medikamentöse Antikoagulation zusammengefasst. Bei den Wirkstoffen wurden die Patienten, welche Marcumar einnahmen, und Patienten, welche Heparine als Antikoagulation erhielten, in eine Gruppe eingeteilt, da bei Patienten mit Marcumar vor der Leberpunktion ein Bridging mit Heparinen durchgeführt wurde.

Für einen Überblick über die patientenbezogenen Parameter, die erfasst wurden, siehe Tabelle 1.

2.4.2 Verfahrensbezogene Parameter

Bezogen auf die Durchführung der Punktion wurden die Indikation, die verwendete Nadeldicke, der Zugangsweg, die Art der Sonographie und ob postinterventionell abdominelle Schmerzen auftraten, erfasst. Bei der Indikation gab es die Leberblindpunktion, die Leberzielpunktion oder beide Indikationen für eine Punktion. Die verwendeten Nadeldicken entsprachen im Durchmesser 17G (1,47mm), 18G (1,27mm) oder 20G (0,9mm). Für den Zugang zum Lebergewebe wurde die Nadel entweder von rechts-interkostal oder von ventral eingeführt oder es wurden beide Zugangswege für die Punktion gewählt. Bei der Art der Sonographie wurde erfasst, ob die Sonographie mit oder ohne Kontrastmittel durchgeführt wurde. Außerdem wurde die gewonnene Anzahl der Zylinder eingetragen und ob diese Zylinder eine ausreichende pathologische Beurteilung erlaubten oder ob das Lebergewebe eingeschränkt oder nicht repräsentativ war. Zusätzlich wurde die Anzahl der beurteilbaren Portalfelder erfasst. Tabelle 1 zeigt einen Überblick über die verfahrensbezogenen Parameter, die erfasst wurden.

Tabelle 1: Überblick über die erfassten patienten- und verfahrensbezogenen Parameter

Patientenbezogene Parameter	Verfahrensbezogene Parameter
<ul style="list-style-type: none"> - Alter - Geschlecht - Quick-Wert - Aktivierte partielle Thromboplastinzeit - Anzahl der Thrombozyten - Hämoglobin-Wert vor und nach der Punktion - Child-Pugh-Score - Aszites - Einnahme medikamentöser Antikoagulation 	<ul style="list-style-type: none"> - Indikation - Nadeldicke - Zugangsweg - Art der Sonographie - Postinterventionelle abdominelle Schmerzen - Zylinderanzahl - Ausreichende pathologische Beurteilung - Anzahl der Portalfelder

2.4.3 Erfassung der postinterventionellen Komplikationen

Zur Erfassung postinterventioneller Komplikationen wurden die in Arztbriefen und Berichten der Punktionen und Sonographien beschriebenen Komplikationen aufgelistet. Anschließend wurde dieses Spektrum an Komplikationen nach Art und Schweregrad eingeteilt. Dabei entstanden 8 Kategorien, siehe Tabelle 2.

Tabelle 2: Kategorisierung und Fallzahl der aufgetretenen postinterventionellen Komplikationen

Kategorie	Art der Komplikation	Fallzahl
1	Kreislaufreaktion, vasovagale Synkope	8
2	Kutane Nachblutung	5
3	Infektionskomplikation	3
4	Subkapsuläres/intrahepatisches Hämatom	9
5	Sonographisch/CT-morphologisch neu aufgetretene freie abdominelle Flüssigkeit (FAF), keine Intervention	30
6	Nachblutung und Überwachung auf der Intensivstation, keine Intervention	3
7	Nachblutung, Intervention notwendig	7
8	Exitus letalis aufgrund Nachblutung	1

Diese Kategorien wurden in einem weiteren Schritt in Oberkategorien „leichte Komplikation“ (Kategorie 3-5) und „schwere Komplikation“ (Kategorie 6-8) eingeteilt. Die Kategorien 1 und 2 sind hier nicht berücksichtigt, da sie klinisch keine Relevanz haben.

2.5 Statistische Auswertung

Die statistische Datenauswertung erfolgte mittels IBM® SPSS® Version 27 für Microsoft Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Zur Beschreibung des Patientenkollektivs mittels absoluter und relativer Häufigkeiten wurden deskriptive Verfahren angewandt. Das Alter der Patienten und die Änderung des Hämoglobinwerts wurden als kontinuierliche Variablen mittels Kolmogorov-Smirnov-Test und Shapiro-Wilk-Test auf Normalverteilung geprüft und Median, Mittelwert und Standardabweichung wurden angegeben. Es wurden Kreuztabellen für die patienten- und verfahrensbezogenen Parameter und die postinterventionellen Komplikationen erstellt, im ersten Schritt unterteilt nach dem Auftreten oder keinem Auftreten von postinterventionellen Komplikationen und in einem weiteren Schritt unterteilt nach keinen, leichten und schweren Komplikationen. Die Parameter, für die Kreuztabellen erstellt wurden, sind Geschlecht, Aszites, Child-Pugh-Score, Quick-Wert, PTT-Wert, Anzahl der Thrombozyten und medikamentöse Antikoagulation als patientenbezogene Parameter und Indikation, Nadeldicke, Zugangsweg, Art der Sonographie und Zylinderanzahl als verfahrensbezogene Parameter. Außerdem wurden für die Nadeldicke, Indikation, Art der Sonographie, Zylinderanzahl und Zugangsweg Kreuztabellen für die Verwertbarkeit des biopsierten Gewebes erstellt, unterteilt nach ausreichend, eingeschränkt oder nicht ausreichend repräsentativer Histologie. Statistische Signifikanz wurde mittels Mann-Whitney-U-Test und Kruskal-Wallis-Test für die Zylinderanzahl sowie dem Chi-Quadrat-Test für die anderen Parameter ermittelt. Bei Parametern mit kleinen Fallzahlen wurde statt des Chi-Quadrat-Tests der exakte Test nach Fisher-Freeman-Halton verwendet. Die Signifikanz des Einflusses des Alters auf das Auftreten von Komplikationen wurde mittels Mann-Whitney-U-Test, Kruskal-Wallis-Test sowie Mediantest für unabhängige Stichproben ermittelt. Es wurde eine Irrtumswahrscheinlichkeit $p \leq 0,05$ als statistisch signifikant angesehen.

Material und Methoden

Sensitivität und Spezifität für den Hb-Abfall nach Punktion wurde per ROC-Analyse ermittelt. Es wurde eine Kreuztabelle für Komplikationen und postinterventionelle abdominelle Schmerzen erstellt, um Sensitivität, Spezifität sowie negativen und positiven prädiktiven Wert von postinterventionellen abdominellen Schmerzen zu berechnen.

Es wurde ein Risiko-Modell für das Auftreten von postinterventionellen Komplikationen mittels binär logistischer Regression erstellt. In einem ersten Schritt wurde für die Parameter Alter, Geschlecht, Aszites, Child-Pugh-Score, Quick-Wert, PTT-Wert, Anzahl der Thrombozyten, medikamentöse Antikoagulation, Indikation, Nadeldicke, Zugangsweg, Art der Sonographie und Zylinderanzahl eine univariate binär logistische Regression durchgeführt und der Wert für das Odds Ratio, den Standardfehler, das 95%-Konfidenzintervall des Odds Ratios und der p-Wert wurden notiert. Anhand der univariaten Analyse wurde bestimmt, welche der Parameter in das multivariate Modell aufgenommen werden. In einem ersten Schritt wurden alle Parameter aufgenommen, die in der univariaten Analyse mit einem p-Wert $\leq 0,05$ einen statistisch signifikanten Einfluss auf das Auftreten von postinterventionellen Komplikationen zeigten. Diese Variablen waren Alter, Quick-Wert, Anzahl der Thrombozyten, Nadeldicke und Zugangsweg. Außerdem wurden die Variablen aufgenommen, die in der univariaten Analyse keinen signifikanten Einfluss auf das Auftreten postinterventioneller Komplikationen zeigten, allerdings klinisch relevante Parameter darstellen, die in den Kreuztabellen einen signifikanten Einfluss zeigten und die Anpassungsgüte des multivariaten Modells verbessern. Diese Parameter sind Geschlecht, Aszites, Child-Pugh-Score und der PTT-Wert. Nicht in die multivariate Analyse aufgenommen wurden die Parameter medikamentöse Antikoagulation, Indikation, Art der Sonographie und Zylinderanzahl, da sie weder in der univariaten Analyse noch in den Kreuztabellen einen signifikanten Einfluss auf das Auftreten von postinterventionellen Komplikationen zeigten und die Anpassungsgüte des multivariaten Modells nicht verbesserten. Nach Auswahl der Variablen wurde eine multivariate binär logistische Regression durchgeführt und die Werte für das Odds Ratio, den Standardfehler, das 95%-Konfidenzintervall des Odds Ratios und den p-Wert wurden notiert.

Zur Bestimmung der Anpassungsgüte des Modells wurden der Omnibustest der Modellkoeffizienten und der Hosmer-Lemeshow-Test durchgeführt sowie die Werte des Cox & Snell R^2 und des Nagelkerkes R^2 betrachtet. Außerdem wurde für das multivariate Modell eine ROC-Analyse erstellt und die Fläche unter der Kurve bestimmt.

Der Omnibus-Test der Modellkoeffizienten untersucht den Einfluss der Prädiktoren des multivariaten Modells im Vergleich zu einem Null-Modell ohne Einfluss von Prädiktoren. Mit diesem Test wird die Nullhypothese, dass die Prädiktoren keinen Einfluss auf die Zielvariable haben, getestet, welche bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit $\leq 0,05$ abgelehnt wird. Eine Ablehnung der Nullhypothese bedeutet, dass die Prädiktoren einen signifikanten Einfluss auf die Zielvariable haben und ihre Eintrittswahrscheinlichkeit besser erklären als das Null-Modell ohne Prädiktoren. Bei dem Hosmer-Lemeshow-Test wird eine Kontingenztabelle mit beobachteten und erwarteten Werten erstellt und deren Differenz wird ermittelt. Die Differenz gibt der Wert des Chi-Quadrats an, welches einen möglichst niedrigen Wert annehmen soll. Die Nullhypothese bedeutet, dass keine Differenz zwischen beobachteten und erwarteten Werten besteht und sollte mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit $\geq 0,05$ angenommen werden. Eine Annahme der Nullhypothese bedeutet, dass durch die Prädiktoren im multivariaten Modell beobachtete und erwartete Werte keinen signifikanten Unterschied zeigen. Cox & Snell R^2 und Nagelkerkes R^2 sind Pseudo-R-Quadrate, deren Werte für die erklärte Varianz des Modells stehen. Die Werte geben an, wie viel des Einflusses auf die Zielvariablen mit den Prädiktoren des multivariaten Modells erklärt werden kann. Die ROC-Analyse ermittelt Sensitivität und Spezifität für das multivariate Modell bezüglich des Auftretens von postinterventionellen Komplikationen. Der Wert der Fläche unter der Kurve gibt an, wie gut das Modell positive und negative Ergebnisse unterscheiden kann. Ein hoher Wert für die Fläche unter der Kurve steht für eine gute Klassifizierung der Ergebnisse durch das Modell.

3 Ergebnisse

Die Ergebnisse dieser Studie werden in mehreren Teilen präsentiert. Zunächst werden die Eigenschaften des Patientenkollektivs und die Komplikations- und Mortalitätsrate tabellarisch dargestellt. Dann werden die Ergebnisse der Kreuztabellen für die erfassten Parameter und Komplikationen, im ersten Schritt unterteilt in „keine Komplikation“ und „Komplikation“ und im zweiten Schritt unterteilt in „keine Komplikation“, „leichte Komplikation“ und „schwere Komplikation“, in Form von Balkendiagrammen und Tabellen abgebildet. Darauf folgt die Regressionsanalyse zur Erstellung eines Risikomodells. Anschließend werden die wichtigsten Daten zu den Patienten, die im Erfassungszeitraum eine schwere Komplikation hatten, tabellarisch zusammengefasst. In den nächsten Teilen werden die Ergebnisse der ROC-Analyse zur Änderung des Hämoglobinwerts und der Kreuztabelle zur Bestimmung von Sensitivität und Spezifität von postinterventionellen abdominellen Schmerzen präsentiert. Im letzten Teil werden die Ergebnisse der Kreuztabellen zum Einfluss bestimmter Parameter auf die histologische Verwertbarkeit des Gewebes in Balkendiagrammen und Tabellen abgebildet.

3.1 Eigenschaften des Patientenkollektivs

Im Zeitraum von Januar 2008 bis Dezember 2018 wurden am Universitätsklinikum Tübingen 2053 Leberpunktionen an 1889 Patienten mit dem Ziel der bioptischen Sicherung von Lebergewebe stationär durchgeführt. Von den Patienten waren 57,2% männlich und 42,8% weiblich. Die Patienten waren zwischen 16 und 92 Jahre alt. Das Alter war gemäß Kolmogorov-Smirnov-Test und Shapiro-Wilk-Test nicht normalverteilt ($p < 0,001$). Der Median lag bei 55 Jahren, siehe Tabelle 3. Die Patienten erhielten zu 61,1% eine Leberblindpunktion und zu 38,2% eine Leberzielpunktion. Bei 0,6% der Patienten waren sowohl eine Leberblind- als auch eine Leberzielpunktion indiziert. In 95,6% der Fälle konnte durch die Biopsie ein ausreichend repräsentatives Lebergewebe gewonnen werden. Bei 2038 Punktionen wurde die Anzahl der Zylinder, die während der Punktion entnommen wurden, angegeben. Durchschnittlich waren es 1,39 Zylinder pro Punktion. Bei 602 Punktionen wurde im pathologischen Befund die Anzahl der beurteilbaren Portalfelder angegeben. Die Anzahl lag

Ergebnisse

durchschnittlich bei 11,03 Portalfeldern pro Gewebepreparat, das histopathologisch befundet wurde. Tabelle 4 gibt einen Überblick über die Verteilung der erfassten Parameter im Patientenkollektiv.

Tabelle 3: Statistische Kennzahlen des Alters in Jahren des Patientenkollektivs

Statistische Kennzahl	Wert
Mittelwert	54,21
Standardfehler des Mittelwerts	0,342
Median	55
Standardabweichung	15,496
Minimum	16
Maximum	92
25. Perzentile	44
75. Perzentile	66
Kolmogorov-Smirnov-Test	p<0,001
Shapiro-Wilk-Test	p<0,001

Tabelle 4: Überblick über die Verteilung der erfassten Parameter im Patientenkollektiv

Parameter	Werte	
	N	(%)
Geschlecht		
Männlich	1174	57,2
Weiblich	879	42,8
Gesamtsumme	2053	
Aszites		
Kein Aszites	1847	90,0
Wenig Aszites	139	6,8
Viel Aszites	66	3,2
Gesamtsumme	2052	
Child-Pugh-Score		
Keine Zirrhose	1393	68,5
Stadium A	451	22,2
Stadium B	162	8,0
Stadium C	27	1,3
Gesamtsumme	2033	
Quick-Wert		
≥ 80%	1544	75,3
≤ 79%	506	24,7

Ergebnisse

Gesamtsumme	2050	
Anzahl an Thrombozyten		
≥ 150 / μ l	1627	79,4
100 -149 / μ l	247	12,0
≤ 99 / μ l	176	8,6
Gesamtsumme	2050	
PTT-Wert		
≤ 29s	1423	69,5
30-39s	560	27,4
≥ 40s	64	3,1
Gesamtsumme	2047	
Antikoagulation		
keine Antikoagulation	1743	85,1
ASS	146	7,1
P ₂ Y ₁₂ -Antagonisten	4	0,2
Heparin/Marcumar	123	6,0
DOAK	16	0,8
Heparin + P ₂ Y ₁₂ -Antagonisten	2	0,1
Heparin + ASS	7	0,3
ASS + P ₂ Y ₁₂ -Antagonisten	5	0,2
ASS + Marcumar	2	0,1
Gesamtsumme	2048	
Indikation		
Leberblindpunktion	1255	61,1
Leberzielpunktion	785	38,2
Beide Indikationen	13	0,6
Gesamtsumme	2053	
Nadeldicke		
17G-Nadel	1110	55,2
18G-Nadel	851	42,3
20G-Chiba-Nadel	51	2,5
Gesamtsumme	2012	
Zugangsweg		
Rechts-interkostal	1564	78,6
Ventral	322	16,2
Beide Zugangswegen	103	5,2
Gesamtsumme	1989	
Art der Sonographie		
Sonographie	1989	96,9
Kontrastmittel-Sonographie	63	3,1
Gesamtsumme	2052	
Anzahl der Gewebezylinder		
1 Zylinder	1453	71,3
2 Zylinder	428	21,0
3 Zylinder	118	5,8
4 Zylinder	29	1,4

Ergebnisse

5 Zylinder	10	0,5
Gesamtsumme	2038	
Histologie		
Ausreichend	1957	95,6
Eingeschränkt	51	2,5
Nicht ausreichend	39	1,9
Gesamtsumme	2047	

3.2 Komplikationen

Die Komplikationen, die während des Erfassungszeitraums im Patientenkollektiv auftraten, wurden in 8 Untergruppen unterteilt. Bei 2051 der 2053 Punktionen konnte erfasst werden, ob eine Komplikation auftrat und welcher Art diese war.

Bei 8 Patienten (0,39%) trat postinterventionell eine Kreislaufreaktion oder vasovagale Synkope auf. Bei 5 Patienten (0,24%) kam es zu einer kutanen Nachblutung. Die Kreislaufreaktionen und vasovagale Synkopen sowie die kutanen Nachblutungen wurden nicht zu den leichten oder schweren Komplikationen gezählt, da sich aus ihnen klinisch keine Konsequenz ergab.

Zu der Gruppe der leichten Komplikationen wurden die Infektkomplikationen, subkapsuläre und intrahepatische Hämatom sowie sonographisch oder CT-morphologisch neu aufgetretene freie abdominelle Flüssigkeit, die keine Intervention nötig machte, zugeordnet. Infektkomplikationen traten bei 3 Patienten (0,15%) auf. 9 Patienten (0,44%) hatten ein subkapsuläres oder intrahepatisches Hämatom und bei 30 Patienten (1,46%) trat postinterventionell neue freie abdominelle Flüssigkeit auf, die keine Intervention nötig machte.

Zu der Gruppe der schweren Komplikationen wurden eine Nachblutung, die eine Überwachung auf der Intensivstation aber keine Intervention nötig machte, die Nachblutung, die einer Intervention bedarf, und der Exitus letalis aufgrund einer postinterventionellen Nachblutung gezählt. Eine Überwachung auf der Intensivstation ohne Intervention wurde bei 3 (0,15%) Patienten nötig. 7 Patienten (0,34%) benötigten eine Intervention aufgrund einer Nachblutung und 1 Patient (0,05%) verstarb aufgrund eines postinterventionellen Blutungsereignisses. Die Interventionen, die aufgrund eines postinterventionellen Blutungsereignisses nötig wurden, waren eine

Ergebnisse

Angiographie mit Embolisation von Teilen der Leberarterien und die Gabe von Prothrombinkomplex-Konzentraten (PPSB), gefrorenem Frischplasma (FFP), Pool-Thrombozytenkonzentraten (PTK), Erythrozytenkonzentraten (EK) oder leukozytenarmen Erythrozytenkonzentraten (LAE). Tabelle 5 gibt einen Überblick über die Komplikations- und Mortalitätsrate im Patientenkollektiv. Zusätzlich zu den Komplikationen aus den 8 Untergruppen traten bei 25 von 2051 Patienten (1,22%) postinterventionelle abdominelle Schmerzen auf.

Tabelle 5: Komplikations- und Mortalitätsrate im Patientenkollektiv

Variable	Wert	
	N	(%)
Anzahl der Patienten	2051	100
Komplikationsrate gesamt	66	3,22
Kreislaufreaktionen, vasovagale Synkopen	8	0,39
Kutane Nachblutungen	5	0,24
Leichte und schwere Komplikationen	53	2,58
Leichte Komplikationen	42	2,05
Schwere Komplikationen	11	0,54
Mortalitätsrate	1	0,05

3.3 Einfluss der Parameter auf das Auftreten von Komplikationen

Um den Einfluss der einzelnen Parameter auf das Auftreten von Komplikationen zu analysieren, wurden die Ergebnisse der Kreuztabellen mit den jeweiligen Parametern und Komplikationen in Balkendiagrammen und Tabellen dargestellt. Die Komplikationen wurden im ersten Teil unterteilt in „keine Komplikation“ und „Komplikation“ und im zweiten Teil in „keine Komplikation“, „leichte Komplikation“ und „schwere Komplikation“.

3.3.1 Unterteilung in keine Komplikation und Komplikation

Die Abbildungen 1 bis 14 zeigen die Ergebnisse der Kreuztabellen für die jeweiligen Parameter und die Komplikationen aufgeteilt in „keine Komplikation“ und „Komplikation“. Die Ergebnisse des Mann-Whitney-U-Test und des Mediantests bei unabhängigen Stichproben für den Zusammenhang zwischen dem Alter der Patienten und dem Auftreten von Komplikationen zeigen Tabellen 7 und 8.

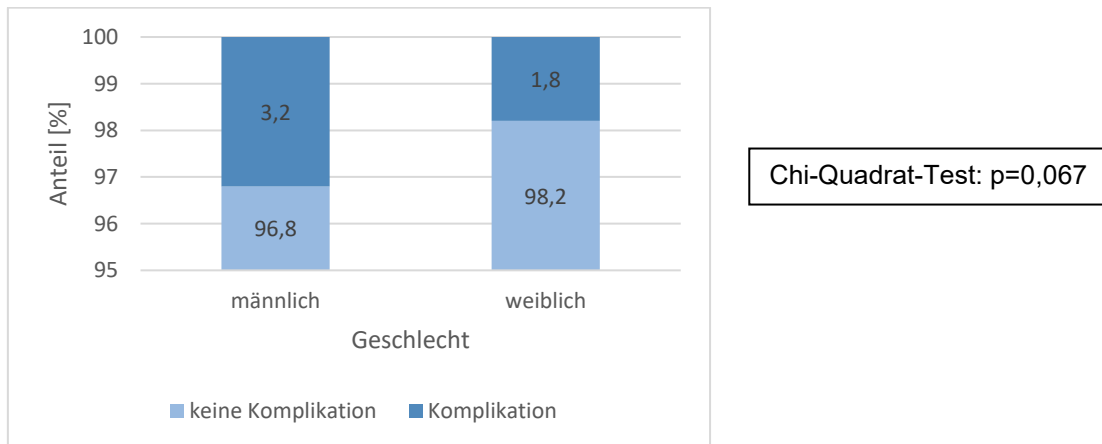
Ergebnisse

Bei den patientenbezogenen Parametern zeigt sich ein statistisch signifikanter Anstieg der Komplikationsrate bei steigender Menge Aszites ($p=0,027$). Auch ein höheres Stadium des Child-Pugh-Scores ist signifikant assoziiert mit dem Auftreten von Komplikationen, wobei vor allem im Stadium B und auch im Stadium C mehr Komplikationen auftraten ($p=0,001$). Eine schlechtere Gerinnungssituation beschrieben durch einen niedrigeren Quick-Wert, eine niedrigere Anzahl an Thrombozyten und ein höheren PTT-Wert steigerte signifikant das Risiko für postinterventionelle Komplikationen ($p=0,002$; $p=0,003$; $p=0,001$). Die Ergebnisse der Kreuztabelle für das Geschlecht zeigen, dass bei den Männern mehr Komplikationen auftraten als bei den Frauen (3,2% vs. 1,8%). Allerdings ist dieser Unterschied nicht statistisch signifikant ($p=0,067$). Tabelle 6 zeigt die Kreuztabelle für alle Antikoagulantien und Komplikationen. Da die Fallzahlen außer in den Gruppen „keine Antikoagulation“, „ASS“ und „Heparin/Marcumar“ sehr niedrig waren, wurden diese drei Gruppen verglichen mit einer Gruppe aus allen anderen Antikoagulantien. In einem weiteren Schritt wurden die Gruppen unterteilt in „keine Antikoagulation“ und „Antikoagulation“. Alle drei Kreuztabellen zeigen keinen signifikanten Einfluss der Einnahme einer Antikoagulation auf das Auftreten von Komplikationen ($p=0,482$; $p=0,662$; $p=0,432$). Der Mann-Whitney-U-Test und der Mediantest für unabhängige Stichproben zeigen einen signifikanten Einfluss des Alters auf das Auftreten von Komplikationen ($p=0,027$; $p=0,03$). Der Median in der Gruppe mit Komplikationen lag mit 61 Jahren höher als der Median der Gruppe ohne Komplikationen mit 55 Jahren, siehe Tabelle 7 und 8.

Bei den verfahrensbezogenen Parametern zeigt sich ein signifikanter Einfluss der Nadeldicke auf das Auftreten von Komplikationen, wobei die Verwendung der dünneren Nadeln zu mehr Komplikationen führte ($p=0,001$). Die Ergebnisse für den Zugangsweg zeigen, dass vor allem die Wahl beider Zugangswege mit einem höheren Risiko für Komplikationen assoziiert ist ($p=0,014$). Bei den Leberzielpunktionen traten prozentual mehr Komplikationen auf als bei den Leberblindpunktionen (3,4% vs. 2,1%). Allerdings ist dieser Unterschied nicht statistisch signifikant ($p=0,136$). Keinen signifikanten Einfluss auf das Auftreten

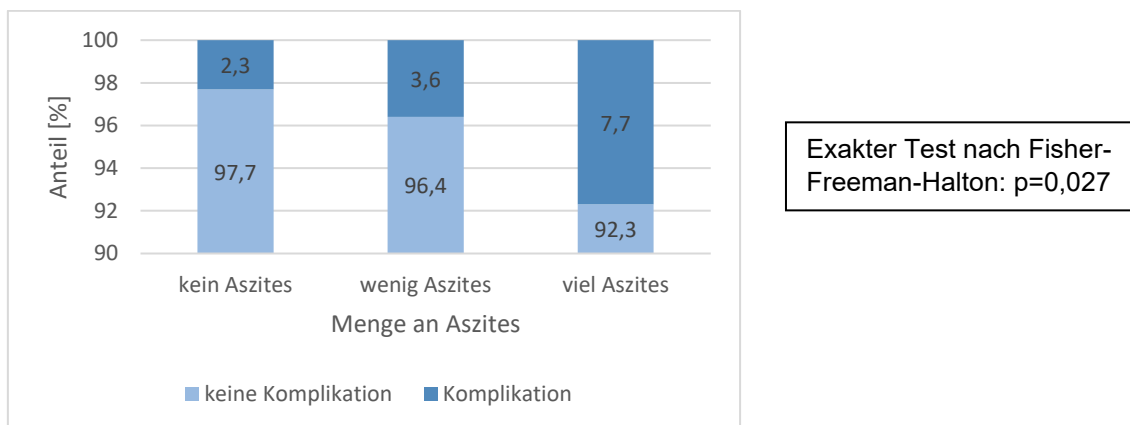
Ergebnisse

von Komplikationen zeigen die Parameter Art der Sonographie ($p=1,000$) und Zylinderanzahl ($p=0,376$).



	Keine Komplikation (N)	Komplikation (N)	Gesamt (N)
Männlich	1135	37	1172
Weiblich	863	16	879
Gesamt (N)	1998	53	2051

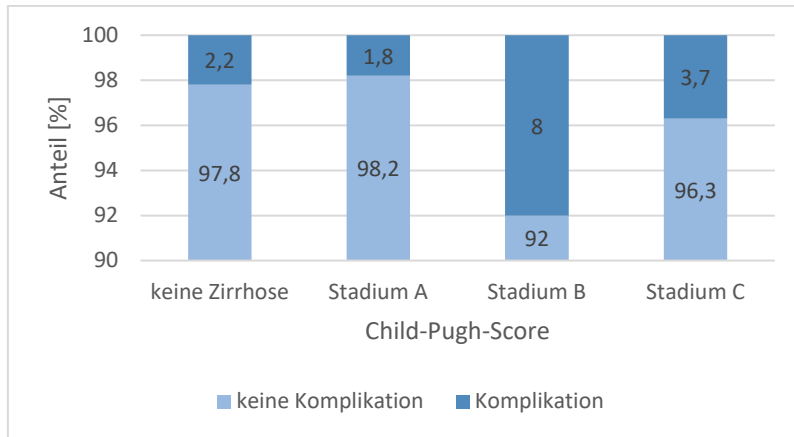
Abbildung 1: Anteil an Komplikationen unterteilt nach Geschlecht



	Keine Komplikation (N)	Komplikation (N)	Gesamt (N)
Kein Aszites	1804	43	1847
Wenig Aszites	134	5	139
Viel Aszites	60	5	65
Gesamt (N)	1998	53	2051

Abbildung 2: Anteil an Komplikationen unterteilt nach Menge an Aszites

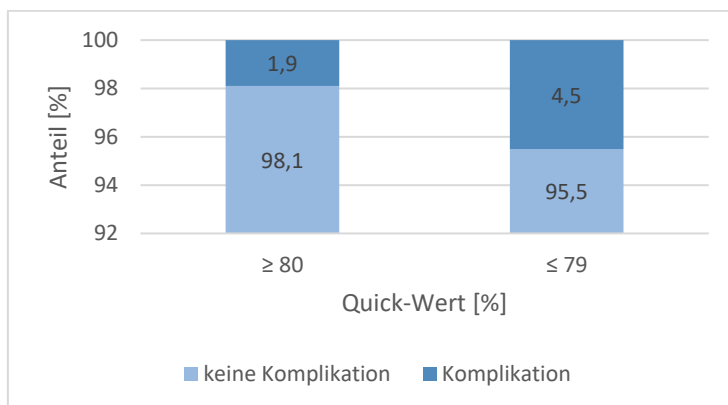
Ergebnisse



Exakter Test nach Fisher-Freeman-Halton: $p=0,001$

	Keine Komplikation (N)	Komplikation (N)	Gesamt (N)
Keine Zirrhose	1361	31	1392
Stadium A	443	8	451
Stadium B	149	13	162
Stadium C	26	1	27
Gesamt (N)	1979	53	2032

Abbildung 3: Anteil an Komplikationen unterteilt nach Child-Pugh-Score

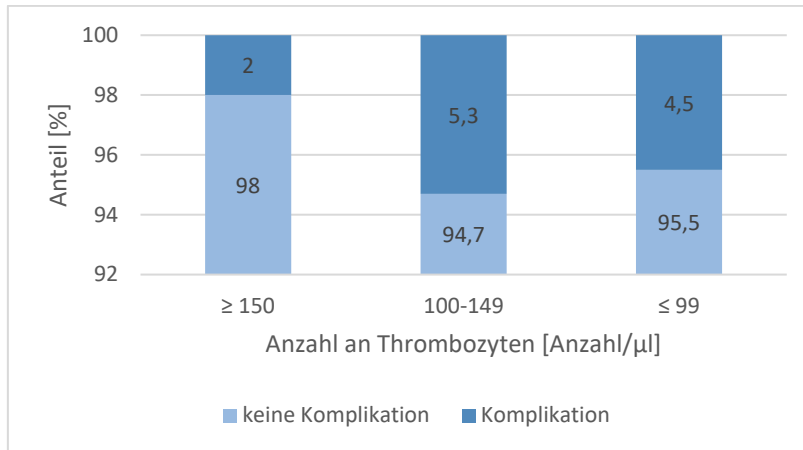


Chi-Quadrat-Test: $p=0,002$

	Keine Komplikation (N)	Komplikation (N)	Gesamt (N)
≥ 80%	1513	30	1543
≤ 79%	483	23	506
Gesamt (N)	1996	53	2049

Abbildung 4: Anteil an Komplikationen unterteilt nach Quick-Wert

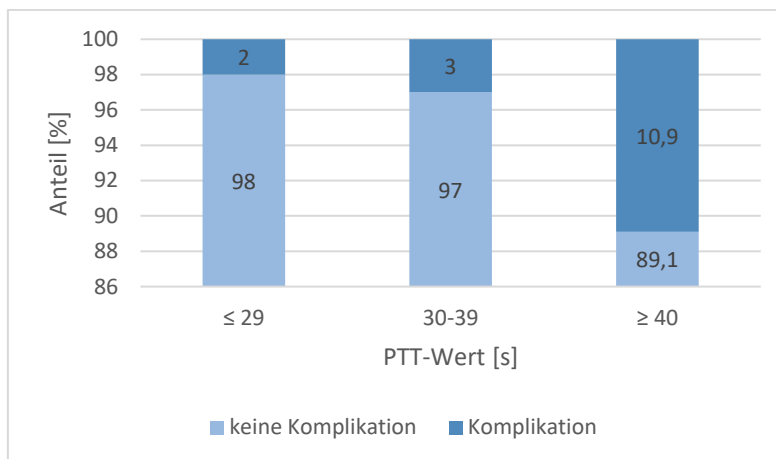
Ergebnisse



Exakter Test nach Fisher-Freeman-Halton: $p=0,003$

	Keine Komplikation (N)	Komplikation (N)	Gesamt (N)
≥ 150/μl	1594	32	1626
100-149/μl	234	13	247
≤ 99/μl	168	8	176
Gesamt (N)	1996	53	2049

Abbildung 5: Anteil an Komplikationen unterteilt nach Anzahl an Thrombozyten



Exakter Test nach Fisher-Freeman-Halton: $p=0,001$

	Keine Komplikation (N)	Komplikation (N)	Gesamt (N)
≤ 29s	1393	29	1422
30-39s	543	17	560
≥ 40s	57	7	64
Gesamt (N)	1993	53	2046

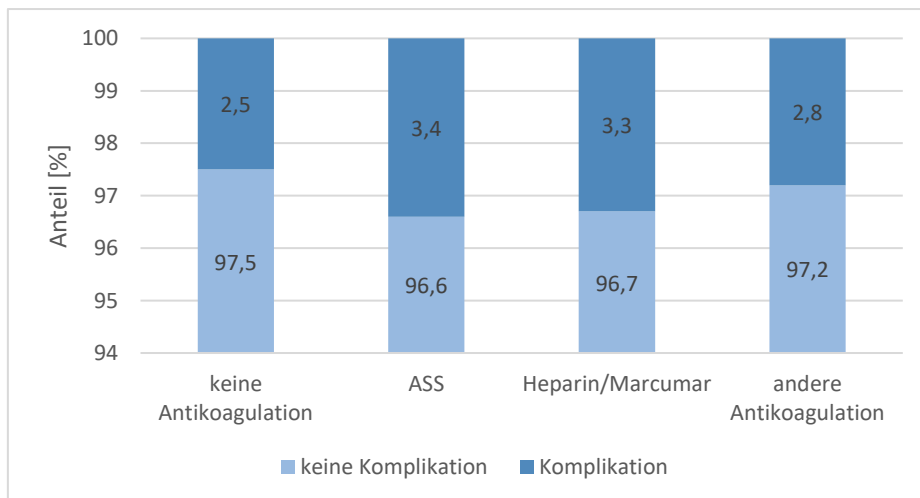
Abbildung 6: Anteil an Komplikationen unterteilt nach PTT-Wert (PTT = partielle Thromboplastinzeit)

Ergebnisse

Tabelle 6: Kreuztabelle für alle Antikoagulantien und Komplikation

Exakter Test nach Fisher-Freeman-Halton: $p=0,482$

	Keine Komplikation (N)	Komplikation (N)	Gesamt (N)
Keine Antikoagulation	1700	43	1743
ASS	141	5	146
P ₂ Y ₁₂ -Antagonisten	4	0	4
Heparin/Marcumar	119	4	123
DOAK	16	0	16
Heparin+ P ₂ Y ₁₂ -Antagonisten	2	0	2
ASS+ Heparin	6	1	7
ASS+ P ₂ Y ₁₂ -Antagonisten	5	0	5
ASS+ Marcumar	2	0	2
Gesamt (N)	1995	53	2048

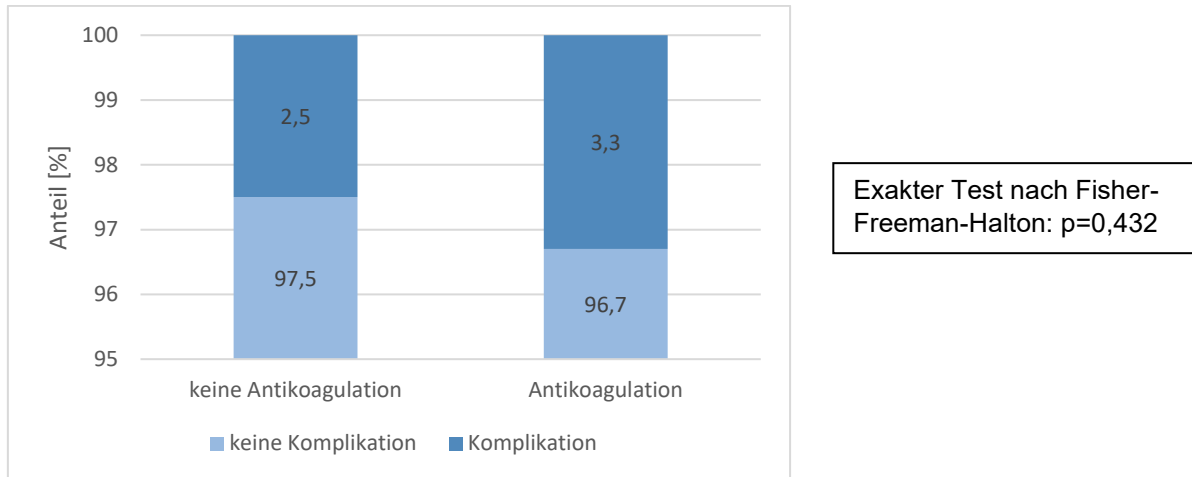


Exakter Test nach Fisher-Freeman-Halton: $p= 0,662$

	Keine Komplikation (N)	Komplikation (N)	Gesamt (N)
Keine Antikoagulation	1700	43	1743
ASS	141	5	146
Heparin/Marcumar	119	4	123
Andere Antikoagulation	35	1	36
Gesamt (N)	1995	53	2048

Abbildung 7: Anteil an Komplikationen unterteilt nach Antikoagulantien in vier Gruppen: keine Antikoagulation, ASS (Acetylsalicylsäure), Heparin/Marcumar und andere Antikoagulation

Ergebnisse



	Keine Komplikation (N)	Komplikation (N)	Gesamt (N)
Keine Antikoagulation	1700	43	1743
Antikoagulation	295	10	305
Gesamt (N)	1995	53	2048

Abbildung 8: Anteil an Komplikationen unterteilt nach Antikoagulation in zwei Gruppen: keine Antikoagulation und Antikoagulation

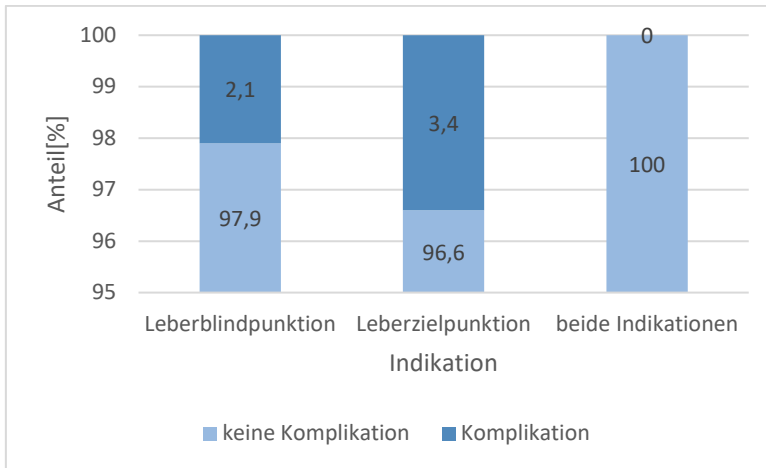
Tabelle 7: Statistische Kennzahlen des Alters in den Gruppen ohne und mit Komplikation

	N	Mittelwert	Standardfehler des Mittelwerts	Standardabweichung	Median
Keine Komplikation	1998	54,11	0,347	15,499	55
Komplikation	53	58,38	2,044	14,883	61

Tabelle 8: Statistische Signifikanz des Einflusses des Alters auf das Auftreten von Komplikationen

Mann-Whitney-U-Test bei unabhängigen Stichproben	$p=0,027$
Mediantest bei unabhängigen Stichproben	$p=0,03$

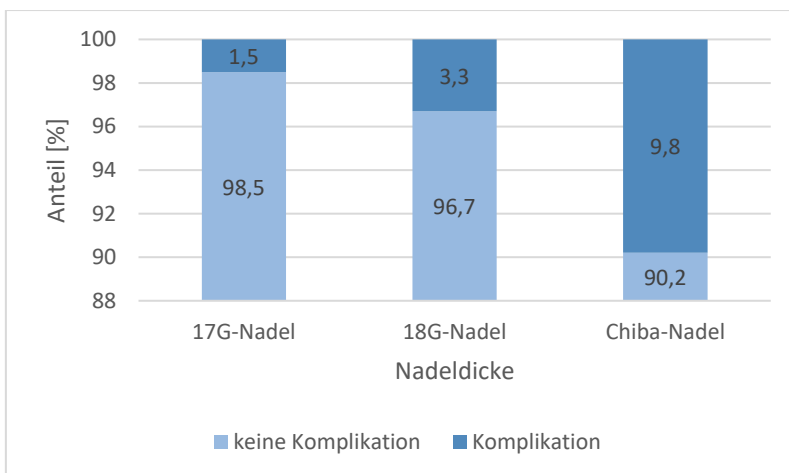
Ergebnisse



Exakter Test nach Fisher-Freeman-Halton: $p=0,136$

	Keine Komplikation (N)	Komplikation (N)	Gesamt (N)
Leberblindpunktion	1227	26	1253
Leberzielpunktion	758	27	785
Beide Indikationen	13	0	13
Gesamt (N)	1998	53	2051

Abbildung 9: Anteil an Komplikationen unterteilt nach Indikation

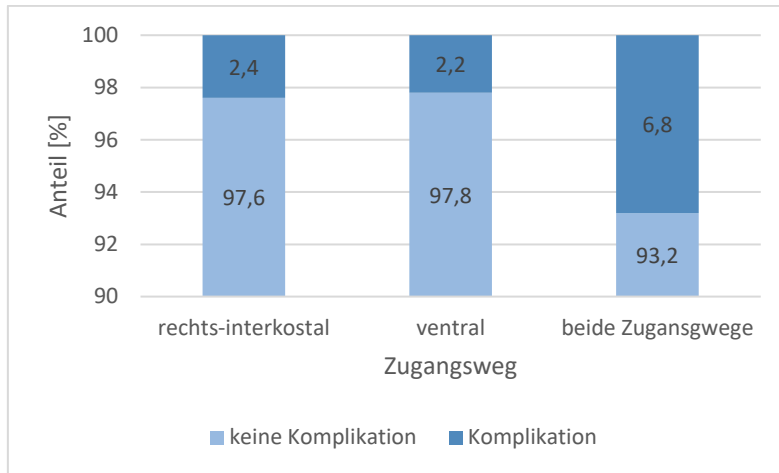


Exakter Test nach Fisher-Freeman-Halton: $p=0,001$

	Keine Komplikation (N)	Komplikation (N)	Gesamt (N)
17G-Nadel	1093	17	1110
18G-Nadel	821	28	849
20G-Chiba-Nadel	46	5	51
Gesamt (N)	1960	50	2010

Abbildung 10: Anteil an Komplikationen unterteilt nach Nadeldicke

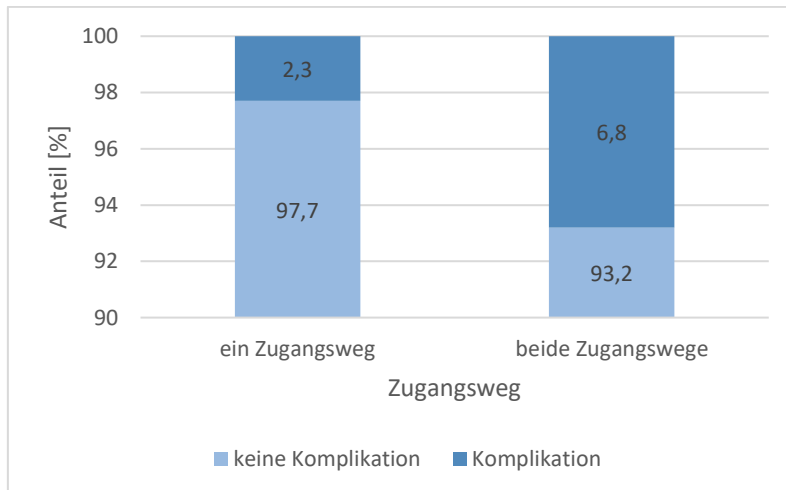
Ergebnisse



Exakter Test nach Fisher-Freeman-Halton: $p=0,036$

	Keine Komplikation (N)	Komplikation (N)	Gesamt (N)
Rechts-interkostal	1525	37	1562
Ventral	315	7	322
Beide Zugangswege	96	7	103
Gesamt (N)	1936	51	1987

Abbildung 11: Anteil an Komplikationen unterteilt nach Zugangsweg in drei Gruppen: rechts-interkostal, ventral und beide Zugangswege

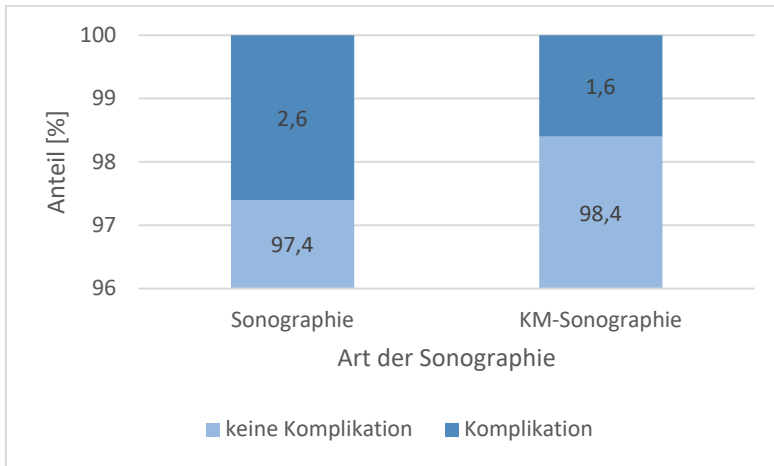


Exakter Test nach Fisher-Freeman-Halton: $p=0,014$

	Keine Komplikation (N)	Komplikation (N)	Gesamt (N)
Ein Zugangsweg	1840	44	1884
Beide Zugangswege	96	7	103
Gesamt (N)	1936	51	1987

Abbildung 12: Anteil an Komplikationen unterteilt nach Zugangsweg in zwei Gruppen: ein Zugangsweg und beide Zugangswege

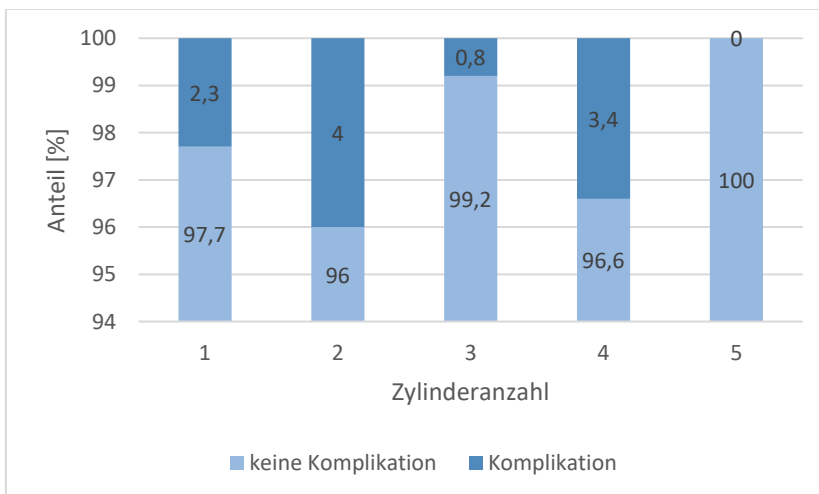
Ergebnisse



Exakter Test nach Fisher-Freeman-Halton: $p=1,000$

	Keine Komplikation (N)	Komplikation (N)	Gesamt (N)
Sonographie	1935	52	1987
KM-Sonographie	62	1	63
Gesamt (N)	1997	53	2050

Abbildung 13: Anteil an Komplikationen unterteilt nach Art der Sonographie (KM = Kontrastmittel)



Mann-Whitney-U-Test bei unabhängigen Stichproben: $p=0,376$

	Keine Komplikation (N)	Komplikation (N)	Gesamt (N)
1 Zylinder	1417	34	1451
2 Zylinder	411	17	428
3 Zylinder	117	1	118
4 Zylinder	28	1	29
5 Zylinder	10	0	10
Gesamt (N)	1983	53	2036

Abbildung 14: Anteil an Komplikationen unterteilt nach Zylinderanzahl

3.3.2 Unterteilung in keine, leichte und schwere Komplikation

Die Ergebnisse des Kruskal-Wallis-Test und des Mediantest bei unabhängigen Stichproben für den Einfluss des Alters auf das Auftreten von keinen, leichten oder schweren Komplikationen sind in den Tabellen 9 und 10 abgebildet. Tabelle 11 zeigt die Ergebnisse der Kreuztabellen für die Parameter und Komplikationen unterteilt in „keine Komplikation“, „leichte Komplikation“ und „schwere Komplikation“. Die statistische Signifikanz des Einflusses des jeweiligen Parameters auf das Auftreten von Komplikationen ist in Tabelle 12 abgebildet. Für die Parameter mit einem statistisch signifikanten Einfluss auf das Auftreten von keinen, leichten oder schweren Komplikationen wurden Balkendiagramme erstellt, siehe Abbildungen 15 bis 21.

Bei der Unterteilung der Komplikationen in keine, leichte und schwere Komplikationen zeigt sich, dass vor allem in der Gruppe der Patienten mit viel Aszites mit 6,2% statistisch signifikant mehr schwere Komplikationen auftraten als in der Gruppe mit keinem oder wenig Aszites. Die Raten an schweren Komplikationen lagen bei 0,3% in der Gruppe ohne Aszites und 1,4% in der Gruppe mit wenig Aszites ($p < 0,001$). Der Child-Pugh-Score zeigt auch einen signifikanten Einfluss auf das Auftreten von Komplikationen. Bei Patienten im Stadium B sind zu 4,3% leichte und 3,7% schwere Komplikationen aufgetreten, wobei bei Patienten im Stadium C zu 3,7% lediglich leichte und keine schweren Komplikationen auftraten ($p < 0,001$). Patienten mit einer schlechten Gerinnungssituation hatten statistisch signifikant mehr leichte und schwere Komplikationen ($p = 0,005$; $p = 0,002$; $p = 0,001$). In der Gruppe der Patienten mit einem PTT-Wert ≥ 40 Sekunden lag die Rate an schweren Komplikationen bei 4,7%. Bei Patienten mit einem PTT-Wert von 30-39 Sekunden lag dieser Wert bei 0,7% und bei einem PTT-Wert von ≤ 29 Sekunden bei 0,3% ($p = 0,001$).

Bei den verfahrensbezogenen Parametern zeigt sich, dass bei Verwendung der 18G Nadel im Vergleich zur 17G-Nadel signifikant mehr leichte (2,7% vs. 1,2%) und schwere Komplikationen aufgetreten sind (0,6% vs. 0,4%). Bei Verwendung der 20G-Chiba-Nadel liegen diese Werte höher als bei Verwendung der 17G- oder 18G-Nadel. Mit dieser Nadel sind zu 5,9% leichte und zu 3,9% schwere Komplikationen aufgetreten ($p = 0,001$). Auch die Ergebnisse dieser Kreuztabellen

Ergebnisse

zeigen, dass die Wahl beider Zugangswege signifikant mit einem häufigeren Auftreten von leichten und schweren Komplikationen assoziiert ist ($p=0,018$).

Tabelle 9: Statistische Kennzahlen des Alters in Jahren in den Gruppen mit keiner, leichter und schwerer Komplikation

Gruppe	N	Median	Mittelwert	Standardfehler des Mittelwerts	Standardabweichung
Keine Komplikation	1998	55	54,11	0,347	15,499
Leichte Komplikation	42	61	58,05	2,524	16,359
Schwere Komplikation	11	61	59,64	2,184	7,243

Tabelle 10: Statistische Signifikanz des Einflusses des Alters auf das Auftreten von Komplikationen unterteilt in keine, leichte und schwere Komplikationen

Statistischer Test		Signifikanz
Kruskal-Wallis-Test bei unabhängigen Stichproben		$p=0,083$
Mediantest bei unabhängigen Stichproben:	Keine Komplikation-leichte Komplikation	$p=0,007$
	Keine Komplikation-schwere Komplikation	$p=0,104$
	Leichte Komplikation-schwere Komplikation	$p=0,504$

Tabelle 11: Ergebnisse der Kreuztabellen für die Parameter und Komplikationen unterteilt in keine, leichte und schwere Komplikationen

Parameter	Keine Komplikation		Leichte Komplikation		Schwere Komplikation		Gesamt
	N	%	N	%	N	%	
Geschlecht							
Männlich	1135	96,8	29	2,5	8	0,7	1172
Weiblich	863	98,2	13	1,5	3	0,3	879
Gesamt	1998	97,4	42	2,0	11	0,5	2051
Aszites							
Kein Aszites	1804	97,7	38	2,1	5	0,3	1847
Wenig Aszites	134	96,4	3	2,2	2	1,4	139
Viel Aszites	60	92,3	1	1,5	4	6,2	65
Gesamt	1998	97,4	42	2,0	11	0,5	2051
Child-Pugh-Score							
Keine Zirrhose	1361	97,8	28	2,0	3	0,2	1392
Stadium A	443	98,2	6	1,3	2	0,4	451

Ergebnisse

Stadium B	149	92,0	7	4,3	6	3,7	162
Stadium C	26	96,3	1	3,7	0	0,0	27
Gesamt	1979	97,4	42	2,1	11	0,5	2032
Quick-Wert							
≥ 80%	1513	98,1	25	1,6	5	0,3	1543
≤ 79%	483	95,5	17	3,4	6	1,2	506
Gesamt	1996	97,4	42	2,0	11	0,5	2049
Anzahl an Thrombozyten							
≥ 150/μL	1594	98,0	27	1,7	5	0,3	1626
100-149/μl	234	94,7	8	3,2	5	2,0	247
≤ 99/μl	168	95,5	7	4,0	1	0,6	176
Gesamt	1996	97,4	42	2,0	11	0,5	2049
PTT-Wert							
≤ 29s	1393	98,0	25	1,8	4	0,3	1422
30-39s	543	97,0	13	2,3	4	0,7	560
≥ 40s	57	89,1	4	6,3	3	4,7	64
Gesamt	1993	97,4	42	2,1	11	0,5	2046
Antikoagulation							
Keine Antikoagulation	1700	97,5	33	1,9	10	0,6	1743
ASS	141	96,6	4	2,7	1	0,7	146
Heparin/Marcumar	119	96,7	4	3,3	0	0,0	123
Andere Antikoagulation	35	97,2	1	2,8	0	0,0	36
Gesamt	1995	97,4	42	2,1	11	0,5	2048
Indikation							
Leberblindpunktion	1227	97,9	21	1,7	5	0,4	1253
Leberzielpunktion	758	96,6	21	2,7	6	0,8	785
Beide Indikationen	13	100,0	0	0,0	0	0,0	13
Gesamt	1998	97,4	42	2,0	11	0,5	
Nadeldicke							
17G-Nadel	1093	98,5	13	1,2	4	0,4	1110
18G-Nadel	821	96,7	23	2,7	5	0,6	849
20G-Chiba-Nadel	46	90,2	3	5,9	2	3,9	51
Gesamt	1960	97,5	39	1,9	11	0,5	2010
Art der Sonographie							
Sonographie	1935	97,4	41	2,1	11	0,6	1987
KM-Sonographie	62	98,4	1	1,6	0	0,0	63
Gesamt	1997	97,4	42	2,0	11	0,5	2050
Zugangsweg							
Rechts-interkostal	1525	97,6	30	1,9	7	0,4	1562
Ventral	315	97,8	6	1,9	1	0,3	322
Beide Zugangswege	96	93,2	5	4,9	2	1,9	103

Ergebnisse

Gesamt	1936	97,4	41	2,1	10	0,5	1987
Zugangsweg							
Ein Zugangsweg	1840	97,7	36	1,9	8	0,4	1884
Beide Zugangswege	96	93,2	5	4,9	2	1,9	103
Gesamt	1936	97,4	41	2,1	10	0,5	1987
Zylinderanzahl							
1 Zylinder	1417	97,7	29	2,0	5	0,3	1451
2 Zylinder	411	96,0	12	2,8	5	1,2	428
3 Zylinder	117	99,2	1	0,8	0	0,0	118
4 Zylinder	28	96,6	0	0,0	1	3,4	29
5 Zylinder	10	100,0	0	0,0	0	0,0	10
Gesamt	1983	97,4	42	2,1	11	0,5	2036

Tabelle 12: Statistische Signifikanz der Kreuztabellen für die Parameter und Komplikationen unterteilt in keine, leichte und schwere Komplikationen

Parameter	Statistischer Test	p-Wert
Geschlecht	Exakter Test nach Fisher-Freeman-Halton	p=0,181
Aszites	Exakter Test nach Fisher-Freeman-Halton	p<0,001
Child-Pugh-Score	Exakter Test nach Fisher-Freeman-Halton	p<0,001
Quick-Wert	Exakter Test nach Fisher-Freeman-Halton	p=0,005
Anzahl an Thrombozyten	Exakter Test nach Fisher-Freeman-Halton	p=0,002
PTT-Wert	Exakter Test nach Fisher-Freeman-Halton	p=0,001
Antikoagulation	Exakter Test nach Fisher-Freeman-Halton	p=0,672
Indikation	Exakter Test nach Fisher-Freeman-Halton	p=0,325
Nadeldicke	Exakter Test nach Fisher-Freeman-Halton	p=0,001
Art der Sonographie	Exakter Test nach Fisher-Freeman-Halton	p=1,000
Zugangsweg: rechts-interkostal, ventral, beide Zugangswege	Exakter Test nach Fisher-Freeman-Halton	p=0,071
Zugangsweg: ein Zugangsweg, beide Zugangswege	Exakter Test nach Fisher-Freeman-Halton	p=0,018
Zylinderanzahl	Kruskal-Wallis-Test bei unabhängigen Stichproben	p=0,199

Ergebnisse

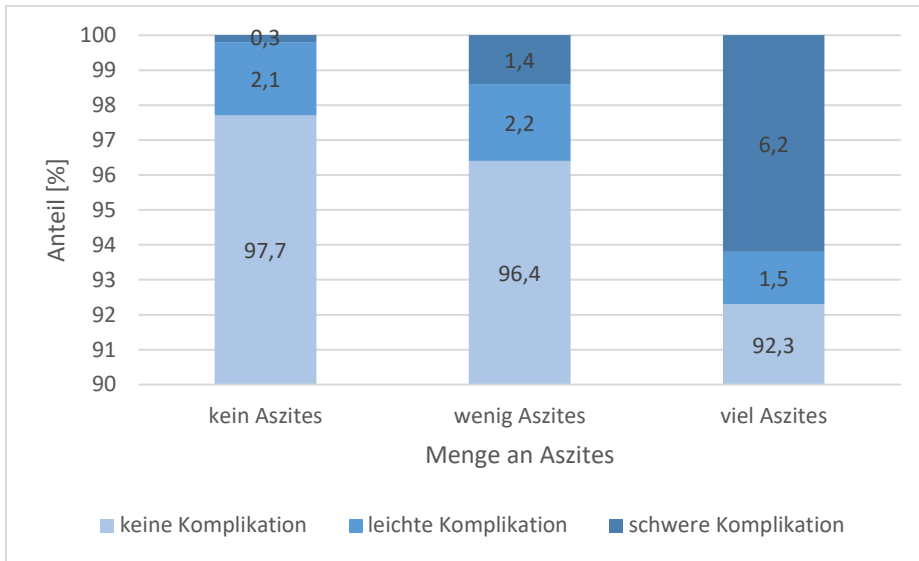


Abbildung 15: Anteil an keinen, leichten und schweren Komplikationen unterteilt nach Menge an Aszites

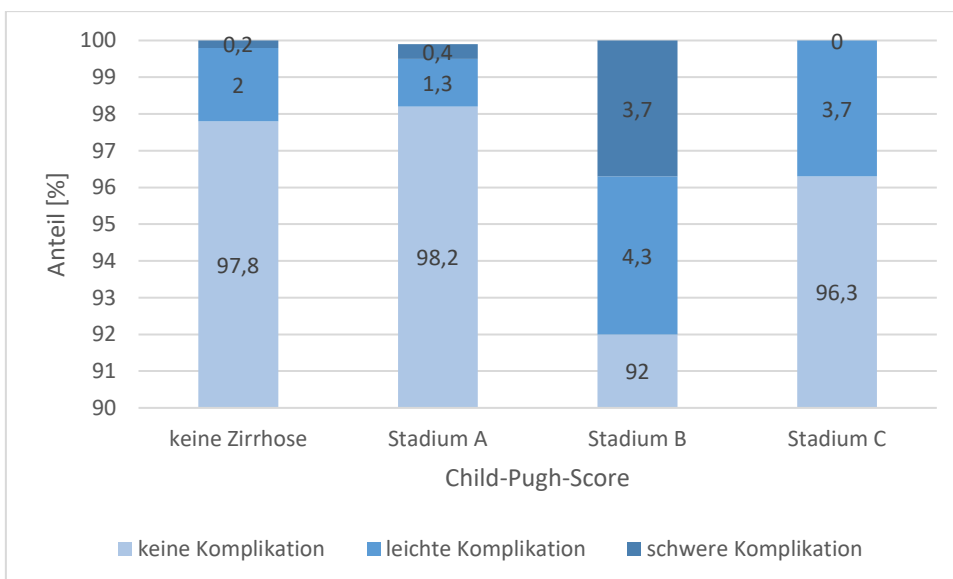


Abbildung 16: Anteil an keinen, leichten und schweren Komplikationen unterteilt nach Child-Pugh-Score

Ergebnisse

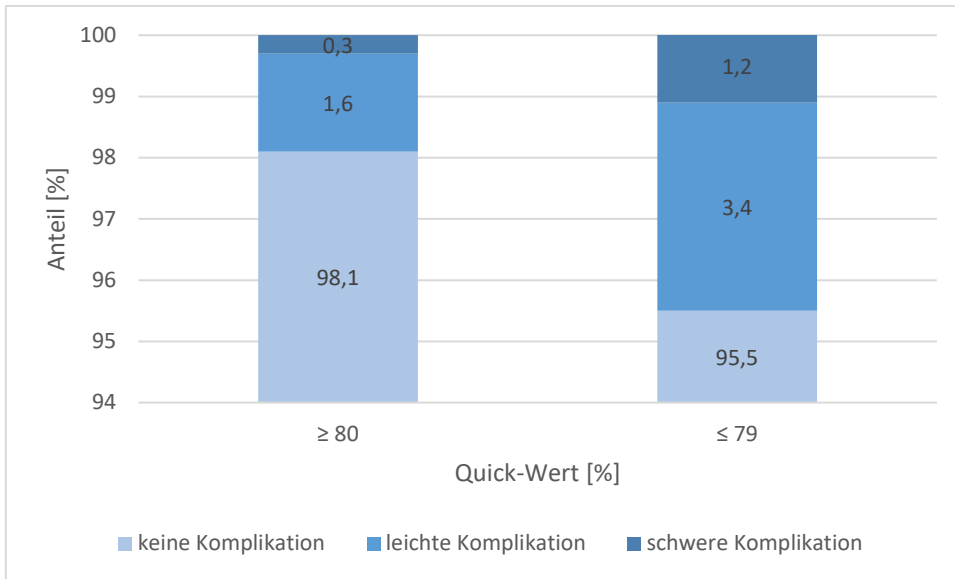


Abbildung 17: Anteil an keinen, leichten und schweren Komplikationen unterteilt nach Quick-Wert

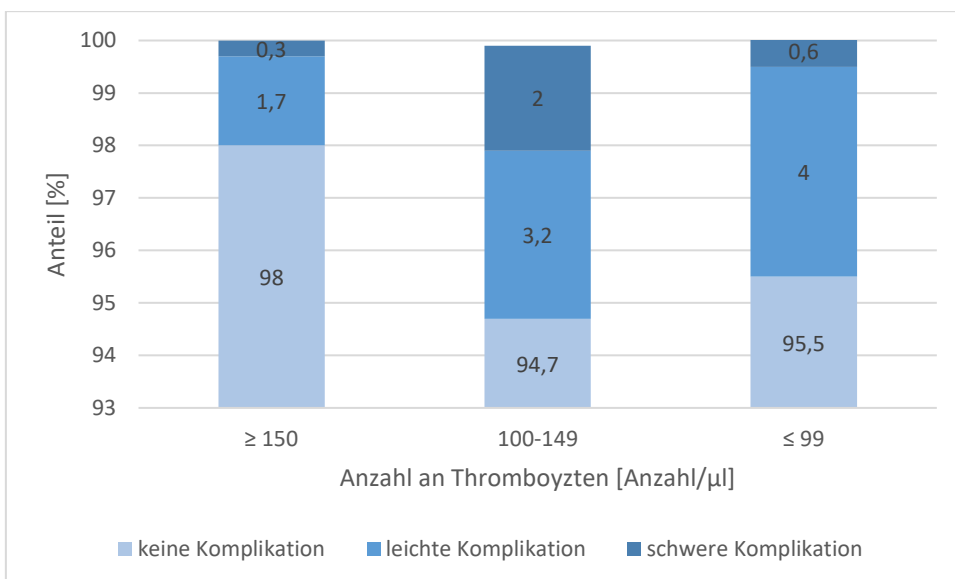


Abbildung 18: Anteil an keinen, leichten und schweren Komplikationen unterteilt nach Anzahl an Thrombozyten

Ergebnisse

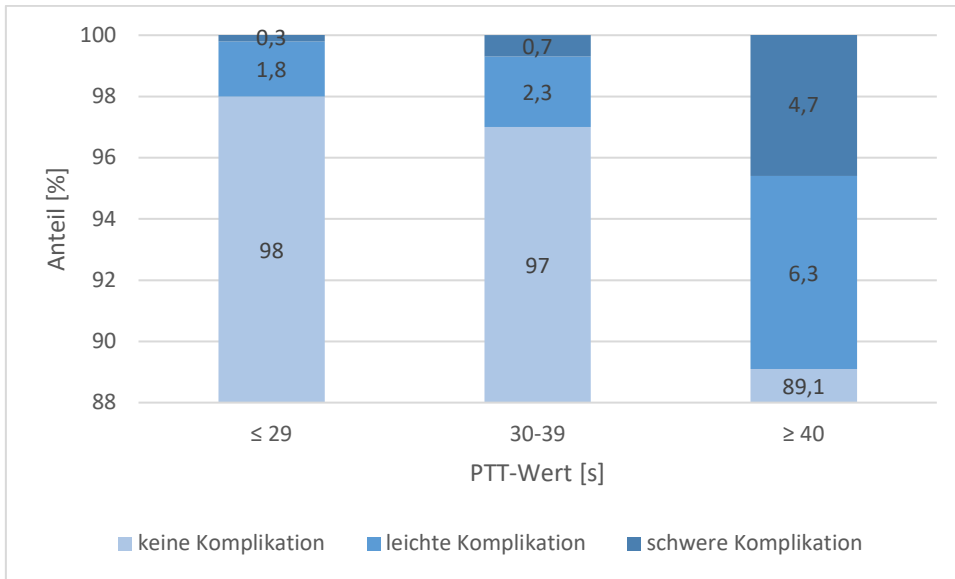


Abbildung 19: Anteil an keinen, leichten und schweren Komplikationen unterteilt nach PTT-Wert (PTT = partielle Thromboplastinzeit)

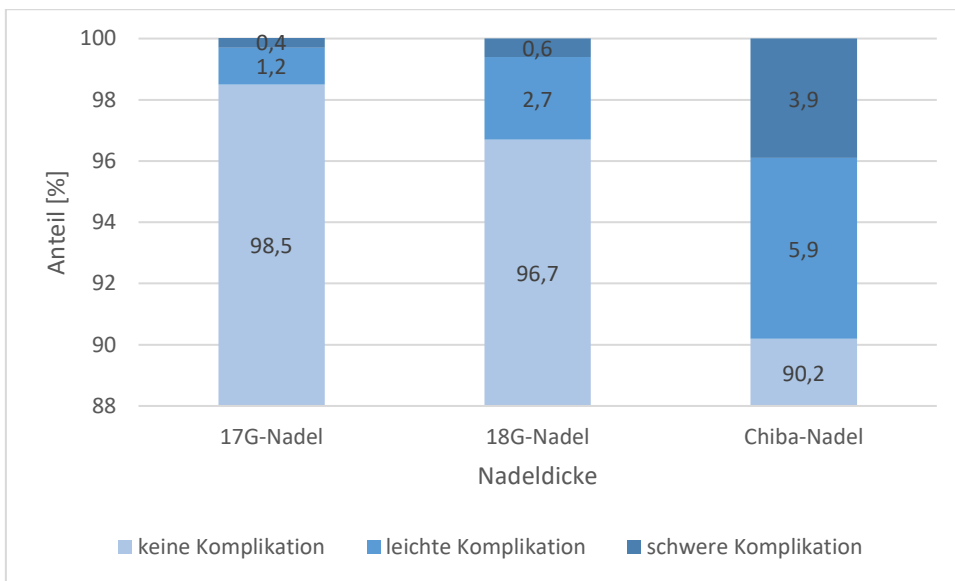


Abbildung 20: Anteil an keinen, leichten und schweren Komplikationen unterteilt nach Nadeldicke (Chiba-Nadel = 20G)

Ergebnisse

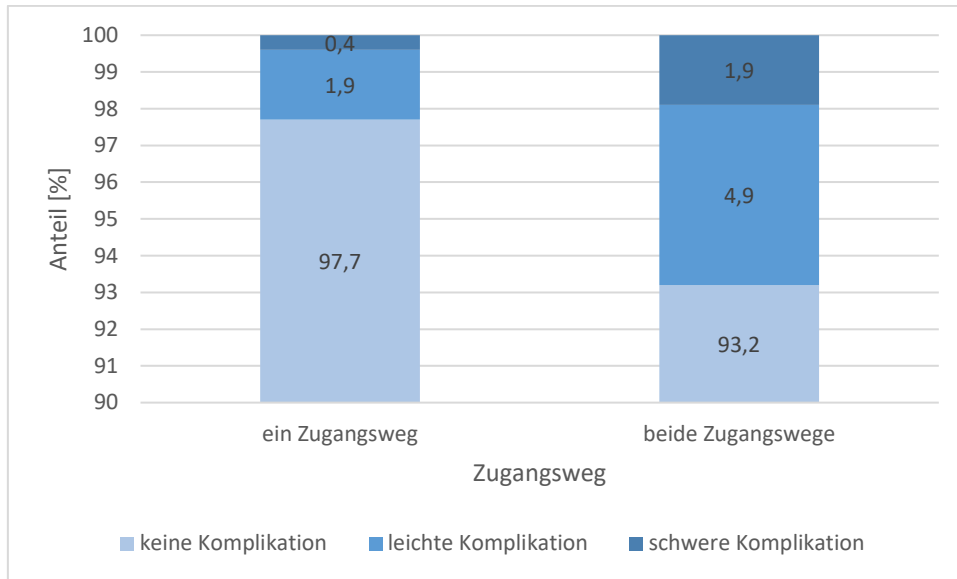


Abbildung 21: Anteil an keinen, leichten und schweren Komplikationen unterteilt nach Zugangsweg in zwei Gruppen: ein Zugangsweg und beide Zugangswege

3.4 Binär logistische Regression

Um ein multivariates Risikomodell mittels binär logistischer Regression zu erstellen, wurden zunächst univariate Analysen für die Parameter mit der Zielvariable Komplikation unterteilt in „keine Komplikation“ und „Komplikation“ durchgeführt. Tabelle 13 zeigt die Ergebnisse der univariaten Analysen.

Die Ergebnisse zeigen, dass das Alter, der Quick-Wert, die Anzahl an Thrombozyten, die Nadeldicke und der Zugangsweg einen statistisch signifikanten Einfluss auf die Zielvariable Komplikation in der univariaten Analyse haben. Für einen Quick-Wert $\leq 79\%$ ist das Risiko für eine postinterventionelle Komplikation um etwa das 2,4-fache erhöht im Vergleich zu einem Quick-Wert $\geq 80\%$ (OR: 2,402; 95%-KI: 1,382-4,174; $p=0,002$). Für eine Anzahl an Thrombozyten von 100-149/ μl liegt das Odds Ratio bei 2,767 (95%-KI: 1,432-5,349; $p=0,002$) und für eine Anzahl $\leq 99/\mu\text{l}$ bei 2,372 (95%-KI: 1,076-5,231; $p=0,032$). Im Vergleich zur 17G-Nadel ist das Risiko bei Verwendung der 18G-Nadel um etwas das 2,2-fache (OR: 2,193; 95%-KI: 1,192-4,033; $p=0,012$) und bei Verwendung der Chiba-Nadel um etwas das 7-fache erhöht (OR: 6,988; 95%-KI: 2,47-19,769; $p<0,001$). Bei der Wahl beider Zugangswege ist das Risiko für eine Komplikation etwa 3-fach so hoch im Vergleich zu einem Zugangsweg (OR: 3,049; 95%-KI: 1,338-6,948; $p=0,008$). Die Parameter mit einem statistisch signifikanten Einfluss auf die Zielvariable in der univariaten Analyse wurden in das multivariate Modell eingeschlossen. Auch eingeschlossen wurden Parameter, bei denen nur bestimmte Ausprägungen einen signifikanten Einfluss auf die Zielvariable in der univariaten Analyse zeigten oder die in den Kreuztabellen einen signifikanten Einfluss auf das Auftreten von Komplikationen zeigten und welche die Anpassungsgüte des multivariaten Modells verbesserten. Zu diesen Parametern zählen das Geschlecht, die Menge an Aszites, der Child-Pugh-Score und der PTT-Wert. Nicht in das multivariate Modell eingeschlossen wurden die Parameter Antikoagulation, Indikation, Art der Sonographie und Zylinderanzahl.

Tabelle 14 zeigt die Ergebnisse des multivariaten Modells mit der Zielvariable Komplikation unterteilt in „keine Komplikation“ und „Komplikation“.

Ergebnisse

Im multivariaten Modell zeigen eine Anzahl an Thrombozyten von 100-149/ μ l, ein PTT-Wert von ≥ 40 s und die Verwendung der Chiba-Nadel einen statistisch signifikanten Einfluss auf die Zielvariable Komplikation. Bei der Anzahl an Thrombozyten von 100-149/ μ l liegt das Odds Ratio bei 3,016 (95%-KI: 1,418-6,418; $p=0,004$). Wenn der PTT-Wert ≥ 40 s ist, ist das Risiko für eine Komplikation um etwas das 5,4-fache erhöht (OR: 5,432; 95%-KI: 1,956-15,084; $p=0,001$). Bei Verwendung der Chiba-Nadel ist das Risiko im Vergleich zur 17G-Nadel um etwa das 8-fache erhöht (OR: 8,13; 95%-KI: 2,042-32,37; $p=0,003$). Die Verwendung der 18G-Nadel ist auch mit einem höheren Risiko für Komplikationen assoziiert, allerdings nicht statistisch signifikant (OR: 1,968; 95%-KI: 0,959-4,035; $p=0,065$). Bei Frauen ist das Risiko für Komplikationen bei einem Odds-Ratio von 0,681 niedriger als bei Männern, allerdings ist dieser Einfluss nicht statistisch signifikant (95%-KI: 0,358-1,298; $p=0,242$). Bei der Wahl beider Zugangswege ist das Risiko für Komplikationen um etwa das 2,2-fache erhöht, jedoch nicht statistisch signifikant (OR: 2,18; 95%-KI: 0,839-5,663; $p=0,11$).

Tabelle 15 zeigt die Anpassungsgüte des multivariaten Modells. Das Ergebnis des Omnibus-Test der Modellkoeffizienten sagt aus, dass die Parameter des multivariaten Modells einen signifikanten Einfluss auf die Zielvariable haben und deren Eintrittswahrscheinlichkeit besser erklären als ein Null-Modell ohne die Parameter ($p<0,001$). Der Hosmer-Lemeshow-Test zeigt, dass die durch das multivariate Modell erwarteten und die beobachteten Werte der Zielvariable keine signifikante Differenz aufzeigen ($p=0,611$). Die erklärte Varianz des Modells liegt für das Cox & Snell R-Quadrat bei 2,3% und für das Nagelkerkes R-Quadrat bei 11,2%. Die ROC-Analyse des multivariaten Modells ergibt eine Fläche unter der Kurve von 0,763. Abbildung 22 zeigt die ROC-Kurve des multivariaten Modells mit der Zielvariable Komplikation.

Ergebnisse

Tabelle 13: Univariate Analysen mit der Zielvariable Komplikation unterteilt in keine Komplikation und Komplikation

*= Referenzkategorie und damit Odds Ratio von 1

Variable	Odds Ratio	Standardfehler	95% KI unterer Wert	95% KI oberer Wert	p-Wert
Alter	1,019	0,009	1,000	1,038	0,049
Männliches Geschlecht*	1
Weibliches Geschlecht	0,569	0,303	0,314	1,029	0,062
Kein Aszites*	1
Wenig Aszites	1,224	0,53	0,433	3,457	0,703
Viel Aszites	3,417	0,49	1,308	8,924	0,012
Keine Zirrhose*	1
Child A	0,892	0,383	0,421	1,888	0,765
Child B	3,536	0,351	1,778	7,032	<0,001
Child C	1,689	1,035	0,222	12,841	0,613
Quick \geq 80*	1
Quick \leq 79	2,402	0,282	1,382	4,174	0,002
Thrombozyten \geq 150*	1
Thrombozyten 100-149	2,767	0,336	1,432	5,349	0,002
Thrombozyten \leq 99	2,372	0,404	1,076	5,231	0,032
PTT \leq 29*	1
PTT 30-39	1,504	0,31	0,82	2,759	0,188
PTT \geq 40	5,899	0,442	2,479	14,036	<0,001
Keine Antikoagulation*	1
Antikoagulation ASS	1,096	0,53	0,388	3,094	0,862
Antikoagulation Heparin/Marcumar	1,299	0,531	0,459	3,675	0,622
Indikation Leberblindpunktion*	1
Indikation Leberzielpunktion	1,681	0,279	0,974	2,902	0,062
Beide Indikationen	0,000	11147,524	0,000	.	0,999
17G-Nadel*	1
18G-Nadel	2,193	0,311	1,192	4,033	0,012
20G-Chiba-Nadel	6,988	0,531	2,470	19,769	<0,001
Zylinderanzahl	1,055	0,19	0,727	1,531	0,777
Ein Zugangsweg*	1
Beide Zugangswege	3,049	0,42	1,338	6,948	0,008
Sonographie*	1
KM-Sonographie	0,6	1,018	0,082	4,412	0,616

Ergebnisse

Tabelle 14: Multivariates Modell mit der Zielvariable Komplikation unterteilt in keine Komplikation und Komplikation

*= Referenzkategorie und damit Odds Ratio von 1

Variable	Odds Ratio	Standardfehler	95% KI unterer Wert	95% KI oberer Wert	p-Wert
Alter	1,005	0,011	0,983	1,027	0,661
Männliches Geschlecht*	1
Weibliches Geschlecht	0,681	0,328	0,358	1,296	0,242
Kein Aszites*	1
Wenig Aszites	0,573	0,595	0,179	1,84	0,35
Viel Aszites	0,74	0,704	0,186	2,938	0,668
Keine Zirrhose*	1
Child A	0,649	0,43	0,279	1,506	0,314
Child B	2,438	0,462	0,985	6,035	0,054
Child C	0,99	1,158	0,102	9,57	0,99
Quick \geq 80*	1
Quick \leq 79	1,138	0,354	0,568	2,279	0,715
Thrombozyten* \geq 150	1
Thrombozyten 100-149	3,016	0,385	1,418	6,418	0,004
Thrombozyten \leq 99	1,404	0,489	0,538	3,662	0,488
PTT \leq 29*	1
PTT 30-39	1,458	0,353	0,73	2,912	0,286
PTT \geq 40	5,432	0,521	1,956	15,084	0,001
17G-Nadel*	1
18G-Nadel	1,968	0,366	0,959	4,035	0,065
20G-Chiba-Nadel	8,13	0,705	2,042	32,37	0,003
Ein Zugangsweg*	1
Beide Zugangswege	2,18	0,487	0,839	5,663	0,11

Ergebnisse

Tabelle 15: Anpassungsgüte des multivariaten Modells mit der Zielvariable Komplikation unterteilt in keine Komplikation und Komplikation

Omnibus-Test der Modellkoeffizienten	
Chi-Quadrat	45,304
p-Wert	<0,001
Hosmer-Lemeshow-Test	
Chi-Quadrat	6,322
p-Wert	0,611
Pseudo-R²	
Cox & Snell R-Quadrat	0,023
Nagelkerkes R-Quadrat	0,112
AUROC	
Fläche unter der Kurve	0,763
Standardfehler	0,035
Asymptotische Signifikanz	<0,001
Asymptotisches 95% KI unterer Wert	0,696
Asymptotisches 95% KI oberer Wert	0,831

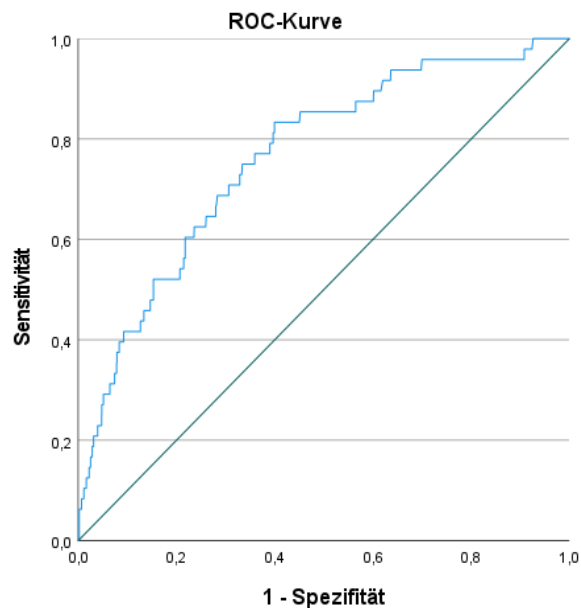


Abbildung 22: ROC-Kurve des multivariaten Modells mit der Zielvariable Komplikation unterteilt in keine Komplikation und Komplikation (ROC = Receiver operating characteristics)

Ergebnisse

3.5 Betrachtung der Patienten mit schweren Komplikationen

Tabelle 16 zeigt die wichtigsten Informationen über die Patienten, bei denen im Erfassungszeitraum eine schwere Komplikation aufgetreten ist.

Tabelle 16: Darstellung der wichtigsten Informationen über die Patienten mit schweren Komplikationen

Fall	1	2	3	4
Komplikation	Hb-relevante Blutung, CT-morphologisch Hämatomformation perihepatisch bis an den kaudalen Leberrand, hämorrhagisch tingierter Aszites im rechten Mittel- und Unterbauch, kein Hinweis auf aktive Blutung, Verlegung und Überwachung auf ITS, Hämatom im Verlauf stabil bis regredient, keine Intervention	CT-morphologisch aktive kapselüberschreitende Leberblutung mit 2 Blutungsarealen: Segmentgrenze VII/V, Segment IVa, Angiographie ohne Blutungszeichen, Verlegung und Überwachung auf ITS, keine Intervention	Aspiration von Blut bei der Leberpunktion, sonographisch venöse Nachblutung, spontan sistiert, Abgang von Blut über die Aszitesdrainage, leichter Hb-Abfall, Verlegung und Überwachung auf ITS, keine Intervention	Hypotonie und Hb-Abfall, sonographisch perihepatisches Hämatom, CT-morphologisch aktive kapsuläre Blutung, Angiographie ohne Nachweis einer aktiven Blutung, Verlegung und Überwachung auf ITS, weiterhin transfusionspflichtige Hb-Instabilität, Kontroll-CT aktive kapsuläre Blutung, Angiographie mit Embolisation der rechtslateralen Lebersegmente mittels PVA-Partikeln
Alter [Jahren]	63	49	61	61
Geschlecht	Männlich	Männlich	Männlich	Weiblich
Vorerkrankungen	Z.n. intraduktal	Leberzirrhose CHILD A	Leberzirrhose CHILD B	Unklare Hepatopathie mit

Ergebnisse

	wachsende m HCC ED 03/2016 auf dem Boden einer äthyltoxischen Leberzirrhose CHILD B, Z.n. Lebertransplantation 08/2017, Insuffizienz der biliodigestiven Anastomose, arterielle Hypertonie, Schlafapnoesyndrom, Eisenmangelanämie	auf dem Boden einer Hepatitis C ED 2012, Ösophagusvarizen Grad II 06/2013	unklarer Genese MELD 16 ED 07/2013, Ösophagusvarizen Grad I 08/2013, Splenomegalie, arterielle Hypertonie, Hyperthyreose, Z.n. Gichtanfall, Z.n. schwerer Viruspneumonie mit Tracheostomie und Langzeitbeatmung	Hyperbilirubinämie ED 07/2016, pAVK IIb links vom Beckentyp, arterielle Hypertonie, Hypercholesterinämie/Dyslipidämie, COPD TI Grad II
Aszites	Kein	Kein	Viel	Wenig
Child-Pugh-Score	B	A	B	B
Quick-Wert [%]	100	99	68	65
Anzahl der Thrombozyten [pro µl]	157	153	124	259
PTT-Wert [s]	26	31	34	48
Antikoagulation	Keine	Keine	Keine	ASS 100mg
Indikation	Leberblindpunktion bei V.a. akute Abstoßungsreaktion	Leberzielpunktion bei V.a. HCC	Leberzielpunktion bei Leberräumforderungen bei bekannter Leberzirrhose unklarer Genese	Leberblindpunktion bei unklarer Hepatopathie und Leberumbauzeichen in der Sonographie

Ergebnisse

Nadeldicke	17G	18G	18G	18G
Zugangsweg	Rechts-interkostal	Beide Zugangsweg	Beide Zugangsweg	Rechts-interkostal
Art der Sonographie	Sonographie	Sonographie	Sonographie	Sonographie
Zylindernzahl	1	4	2	1
Änderung des Hämoglobinwerts [g/dL]	-0,5	-1,4	-1,2	-0,5
Abdominale Schmerzen	ja	nein	ja	nein

Fall	5	6	7	8
Komplikation	CT-morphologisch großes perihepatisches Hämatom und freie Flüssigkeit in allen vier Quadranten, blutig tingiert, perihepatische KM-Fahne, hier V.a. aktive Einblutung, angiographische Coil-Embolisation der A.hepatica dextra superior, anschließend Verlegung	Nach beiden Punktionen Nachweis einer leichten Leberkapselblutung, spontan sistiert, nach der ersten Blutung Gabe von 2000IE PPSB, in der KM-Sonographie kein Nachweis einer aktiven Blutung	Hämodynamisch relevante Blutung, CT-morphologisch neues Kapselhämatom und blutiger Aszites, kein Nachweis eines sicheren arteriellen KM-Extravasats, fraglich im Segment 6, angiographische Embolisation der A. hepatica dextra, Verlegung und Überwachung auf ITS	Postinterventionell abdominelle Schmerzen rechts, Hb-Abfall, daraufhin Transfusion mehrerer EKs, sonographisch Nachweis freier Flüssigkeit im Abdomen, Blutung im Verlauf spontan sistiert

Ergebnisse

	und Überwachung auf ITS, Transfusion von 2 EKs, im Verlauf Hb-stabil, sonographisch perihepatischer Flüssigkeitssaum			
Alter [Jahren]	68	57	66	70
Geschlecht	Weiblich	Männlich	Männlich	Weiblich
Vorerkrankungen	Primär biliäre Zirrhose, V.a. Kollagenerkrankung DD Lupus erythematodes DD Morbus Sjögren, Polyklonale Gammopathie mit zusätzlicher monoklonaler Komponente	Leberzirrhose MELD 19, a.e. gemischte Genese bei vermehrtem Alkoholkonsum und bekannter Hämochromatose, portale Hypertension mit Ösophagusvarizen und Aszites, Diabetes mellitus Typ 2, Hyperurikämie	V.a. synchron bilobär hepatisch metastasiertes Karzinom des Colon ascendens, malignomsuspekter Leberrundherd im Segment 10 rechts, Cholezystolithiasis, Cholangitis/Cholezystitis, Multiple Sklerose ED 1980	NNR-Karzinom mit hepatischer, adrenaler, lymphogener, pulmonaler und ossärer Metastasierung, ausgeprägte Hypokaliämie, Myelodysplastisches Syndrom, Faktor- VIII-Mangel, Autoimmunthyreoiditis Hashimoto, Morbus Boeck, Choledocholithiasis
Aszites	Kein	Viel	Viel	Kein
Child-Pugh-Score	B	B	Keine Zirrhose	Keine Zirrhose
Quick-Wert [%]	82	42	70	88
Anzahl der Thrombozyten [pro µl]	145	67	297	391

Ergebnisse

PTT-Wert [s]	43	39	40	25
Antikoagulation	Keine	Keine	Keine	Keine
Indikation	Leberblindpunktion bei primär biliärer Zirrhose	Leberzielpunktion bei V.a. HCC bei bekannter Leberzirrhose	Leberzielpunktionen bei V.a. hepatisch metastasiertes Kolonkarzinom	Leberzielpunktion bei hepatischer Metastasierung eines NNR-Karzinoms
Nadeldicke	17G	20G Chiba	20G Chiba	18G
Zugangsweg	Rechts-interkostal	Rechts-interkostal	-	Ventral
Art der Sonographie	Sonographie	Sonographie	Sonographie	Sonographie
Zylinderanzahl	1	2	2	2
Änderung des Hämoglobiwerts [g/dL]	-1,4	-0,4	-2,8	-1,8
Abdominelle Schmerzen	nein	nein	nein	ja

Fall	9	10	11
Komplikation	Nach Punktion Synkope und Hb-Abfall, CT-morphologisch perihepatisch, perilienal und im kleinen Becken Blut, KM-Austritt an der Kapsel des rechten Leberlappens, laparoskopische Blutstillung der aktiven Blutung, Verlegung und Überwachung auf ITS, Transfusion von 4 LAEs, 6 FFPs und 1 PTK	Sonographisch echoarme Struktur im Bereich der Leberkapsel, V.a. Leberkapselhämatom, CT-morphologisch Leberkapselhämatom ventral bis lateral, FAF passend zu blutig tingiertem Aszites, keine aktive Blutung, bei Hb-Abfall Transfusion von 2 EKs	Nach Punktion zunehmende Kreislaufverschlechterung und Hb-Abfall um 4 Punkte, bei hämorrhagischem Schock Verlegung und Überwachung auf ITS, CT-morphologisch multiple aktive intrahepatische Blutungen dominierend aus der Punktionsstelle, blutig tingierter Aszites in allen 4 Quadranten,

Ergebnisse

			hämodynamische Stabilisierung, Transfusion von EKs und Gerinnungsoptimierung, interventionelles Coiling, Laktatanstieg, Exitus letalis bei Multiorganversagen bei führendem Nieren- und Leberversagen
Alter [Jahren]	52	49	60
Geschlecht	Männlich	Männlich	Männlich
Vorerkrankungen	Z.n. Allo-KMT 2/09 bei AML FAB M4 ED 11/08, Z.n. CMV-Reaktivierung 2/09, Transaminasenerhöhung DD GvHD, 2-Gefäß-KHK, Z.n. Vorderwandinfarkt 3/01, Z.n. zerebraler Ischämie 3/01	Chronische Hepatitis C seit ca. 20 Jahren, arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus Typ 2, Nikotinabusus	Chronische Hepatitis B ED 06/2018, Leberzirrhose CHILD B, MELD 11 Punkte, HCC ED 06/2018
Aszites	Kein	Wenig	Viel
Child-Pugh-Score	Keine Zirrhose	A	B
Quick-Wert [%]	76	92	65
Anzahl der Thrombozyten [pro µl]	121	142	139
PTT-Wert [s]	28	30	27
Antikoagulation	Keine	Keine	Keine
Indikation	Leberblindpunktion bei Transaminasenerhöhung DD GvHD	Leberblindpunktion bei chronischer Hepatitis C	Leberzielpunktion bei HCC bei chronischer Hepatitis B
Nadeldicke	17G	17G	18G
Zugangsweg	Rechts-interkostal	Rechts-interkostal	Rechts-interkostal
Art der Sonographie	Sonographie	Sonographie	Sonographie

Ergebnisse

Zylinderanzahl	1	1	2
Änderung des Hämoglobinwerts [g/dL]	-2,9	-1,8	-4,0
Abdominelle Schmerzen	nein	nein	nein

3.6 Sensitivität und Spezifität der Änderung des Hämoglobinwerts

3.6.1 Verteilung der Änderung des Hämoglobinwerts

Für die Patienten des Kollektivs wurde der Hämoglobinwert in g/dL vor und nach der Punktion erfasst. Dabei bildeten die 1732 Patienten, bei denen die Werte am Morgen des Punctionstages und am Abend des Punctionstages erfasst werden konnten, eine Gruppe. Der anderen Gruppe wurden die 320 Patienten zugeordnet, bei denen diese Werte nicht am Punctionstag gemessen wurden. Bei diesen Patienten wurde der letzte gemessene Wert vor Punction und der erste gemessene Wert nach Punction erfasst. Für die Änderung des Hämoglobinwerts vor und nach der Punction wurde die Differenz der beiden Werte berechnet. Ein positiver Wert steht dabei für einen Anstieg des Hämoglobinwerts und ein negativer Wert für ein Abfallen des Hämoglobinwerts nach der Punction.

Für die Gruppe, bei der die Werte am Morgen und Abend des Punctionstages erfasst wurden, war die Änderung des Hämoglobinwerts gemäß Kolmogorov-Smirnov-Test und Shapiro-Wilk-Test nicht normalverteilt ($p < 0,001$). Der Median lag in dieser Gruppe bei -0,5 g/dL, die 25. Perzentile bei -0,9 g/dL und die 75. Perzentile bei -0,1 g/dL, siehe Tabelle 17.

In der Gruppe der Patienten, bei denen die Werte nicht am Punctionstag erhoben wurden, war die Änderung des Hämoglobinwerts gemäß Shapiro-Wilk-Test normalverteilt ($p = 0,122$). Der Median lag in dieser Gruppe bei -0,4 g/dL, die 25. Perzentile bei -1,0 g/dL und die 75. Perzentile bei 0,1 g/dL, siehe Tabelle 18.

Ergebnisse

Tabelle 17: Statistische Kennzahlen der Änderung des Hämoglobinwerts in g/dL in der Gruppe der Werte am Punctionstag

Statistische Kennzahl	Wert
Mittelwert	-0,52
Standardfehler des Mittelwerts	0,02
Median	-0,5
Standardabweichung	0,69
Minimum	-4,0
Maximum	2,4
25.Perzentile	-0,9
75.Perzentile	-0,1
Kolmogorov-Smirnov-Test	p<0,001
Shapiro-Wilk-Test	p<0,001

Tabelle 18: Statistische Kennzahlen der Änderung des Hämoglobinwerts in g/dL in der Gruppe der Werte nicht am Punctionstag

Statistische Kennzahl	Wert
Mittelwert	-0,47
Standardfehler des Mittelwerts	0,05
Median	-0,4
Standardabweichung	0,81
Minimum	-3,6
Maximum	2,5
25.Perzentile	-1,0
75.Perzentile	0,1
Kolmogorov-Smirnov-Test	p=0,024
Shapiro-Wilk-Test	p=0,122

3.6.2 ROC-Analyse der Änderung des Hämoglobinwerts

Um die Sensitivität und Spezifität der Änderung des Hämoglobinwerts der Patienten nach der Punktion zu bestimmen, wurde für die Gruppe der Patienten, bei denen diese Werte am Punctionstag gemessen wurden, eine ROC-Analyse durchgeführt. In der Analyse wurden insgesamt 1731 Fälle verarbeitet, wovon bei 1686 Fällen keine und bei 45 Fällen eine Komplikation auftrat. Die Fläche unter der Kurve (AUC) liegt bei 0,68 bei einem asymptotischen 95%-Konfidenzintervall von 0,59-0,77, siehe Tabelle 19. Abbildung 23 zeigt die ROC-Kurve der Änderung des Hämoglobinwerts.

In Tabelle 20 sind Cut-Off Werte sowie die entsprechenden Werte für Sensitivität, Spezifität und Youden-Index zusammengefasst. Der höchste Youden-Index liegt in dieser Analyse bei 0,335. Der entsprechende Cut-Off ist eine Änderung des Hämoglobinwerts von -1,15 g/dL. Die Sensitivität und Spezifität für diesen Wert betragen 48,9% und 84,6%.

Tabelle 19: Statistische Kennzahlen der ROC-Analyse der Änderung des Hämoglobinwerts in der Gruppe der Werte am Punctionstag

Statistische Kennzahl	Wert
Verarbeitete Fälle insgesamt	1731
Fälle ohne Komplikation	1686
Fälle mit Komplikation	45
Fläche unter der Kurve (AUC)	0,68
Standardfehler	0,044
Asymptotische Signifikanz	0,00
Asymptotisches 95%-Konfidenzintervall: Untergrenze	0,59
Asymptotisches 95%-Konfidenzintervall: Obergrenze	0,77

Ergebnisse

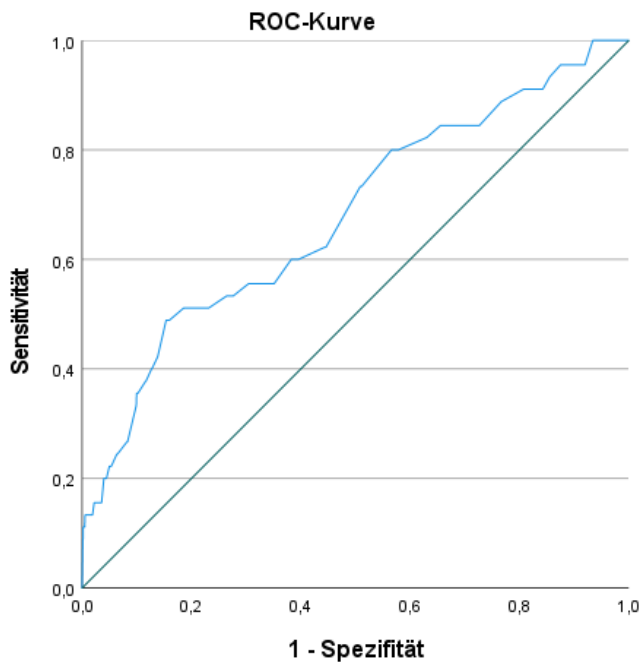


Abbildung 23: ROC-Kurve der Änderung des Hämoglobinwerts in der Gruppe der Werte am Puktionstag (ROC = Receiver operating characteristics)

Tabelle 20: Cut-Off Werte der Änderung des Hämoglobinwerts und deren Sensitivität, Spezifität und Youden-Index

Cut-Off Wert in g/dL	Sensitivität	Spezifität	Youden-Index
-1,5	0,267	0,918	0,185
-1,3	0,4	0,873	0,273
-1,15	0,489	0,846	0,335
-1,0	0,511	0,813	0,324
-0,8	0,556	0,696	0,251
-0,5	0,733	0,491	0,224
-0,3	0,822	0,371	0,193
-0,1	0,889	0,233	0,121
0,1	0,911	0,192	0,103
0,3	0,956	0,11	0,056
0,45	1,0	0,066	0,066

3.7 Sensitivität und Spezifität von abdominellen Schmerzen

Von 2051 Patienten gaben 25 postinterventionell abdominelle Schmerzen an. Davon hatten 19 Patienten keine Komplikation und bei 6 Patienten kam es nach der Punktion zu einer Komplikation. Von den Patienten ohne abdominelle Schmerzen hatten 1979 Patienten keine und 47 Patienten eine postinterventionelle Komplikation, siehe Tabelle 21. Tabelle 22 zeigt die Ergebnisse für Sensitivität, Spezifität, positiven und negativen prädiktiven Wert von postinterventionellen abdominellen Schmerzen für das Auftreten einer Komplikation.

Tabelle 21: Kreuztabelle für abdominelle Schmerzen und Komplikationen

	Keine Komplikation (N)	Komplikation (N)	Gesamt (N)
Keine abdominellen Schmerzen	1979	47	2026
Abdominelle Schmerzen	19	6	25
Gesamt (N)	1998	53	2051

Tabelle 22: Sensitivität, Spezifität, positiver und negativer prädiktiver Wert von postinterventionellen abdominellen Schmerzen für das Auftreten einer Komplikation

Sensitivität	11,3%
Spezifität	99,0%
Positiver prädiktiver Wert	24,0%
Negativer prädiktiver Wert	97,7%

3.8 Einfluss verschiedener Parameter auf die histologische Verwertbarkeit

Als Einflussfaktoren auf die histologische Verwertbarkeit des biopsierten Lebergewebes wurden die Indikation und Nadeldicke, die Art der Sonographie, die Zylinderanzahl und der Zugangsweg untersucht.

3.8.1 Indikation und Nadeldicke

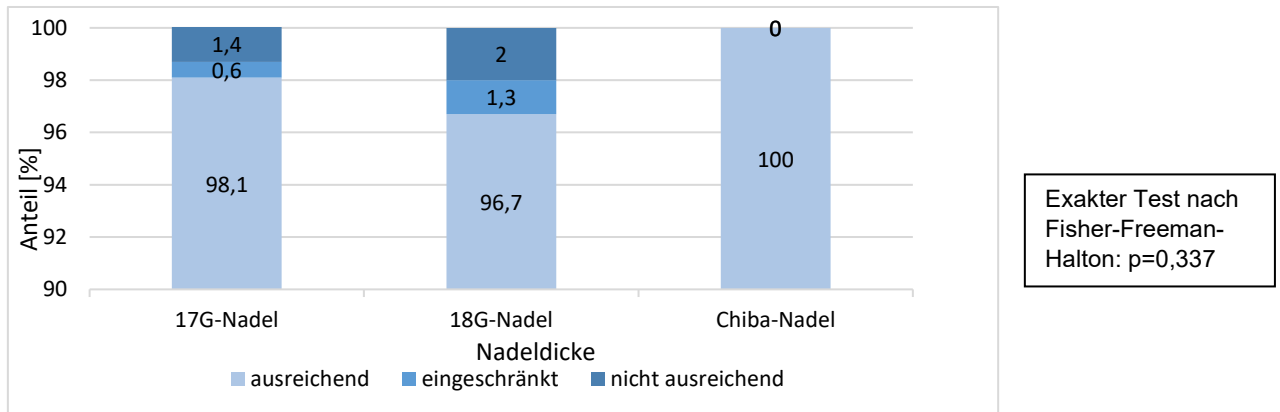
Als Parameter, der einen Einfluss auf die histologische Verwertbarkeit des biopsierten Lebergewebes haben könnte, wurde die Nadeldicke untersucht. Abbildungen 24-26 zeigen die Ergebnisse der Kreuztabellen für die Nadeldicke und die histologische Verwertbarkeit des biopsierten Gewebes getrennt nach Indikation und insgesamt unabhängig von der Indikation.

Bei der Leberblindpunktion wurde mit der 17G-Nadel in 98,1% der Fälle, mit der 18G-Nadel in 96,7% der Fälle und mit der Chiba-Nadel in 100% der Fälle ein ausreichend repräsentatives Lebergewebe gewonnen, siehe Abbildung 24. Der Einfluss der Nadeldicke auf die histologische Verwertbarkeit in der Gruppe der Leberblindpunktionen ist nicht signifikant ($p=0,337$). Bei der Leberzielpunktion wurde mit der 17G-Nadel in allen Fällen ein ausreichend repräsentatives Lebergewebe gewonnen. Bei der 18G-Nadel war das Lebergewebe in 93,1% der Fälle ausreichend repräsentativ. Mit der Chiba-Nadel liegen die Werte für ausreichend repräsentatives Lebergewebe bei 70,8%, für eingeschränkt repräsentatives Lebergewebe bei 20,8% und für nicht ausreichend repräsentatives Lebergewebe bei 8,3%, siehe Abbildung 25. In der Gruppe der Leberzielpunktionen ist der Einfluss der Nadeldicke auf die histologische Verwertbarkeit des Gewebes statistisch signifikant ($p<0,001$). Wenn bei Patienten sowohl eine Leberblind- als auch eine Leberzielpunktion indiziert war, wurde mit allen Nadeldicken in allen Fällen ausreichend repräsentatives Lebergewebe gewonnen.

Abbildung 26 zeigt die Verwertbarkeit des biopsierten Lebergewebes insgesamt unabhängig von der Indikation unterteilt nach Nadeldicke. Die Werte für ausreichend repräsentatives Lebergewebe liegen für die 17G-Nadel bei 98,1%, für die 18G-Nadel bei 93,9% und für die Chiba-Nadel bei 72,5%. Dass das

Ergebnisse

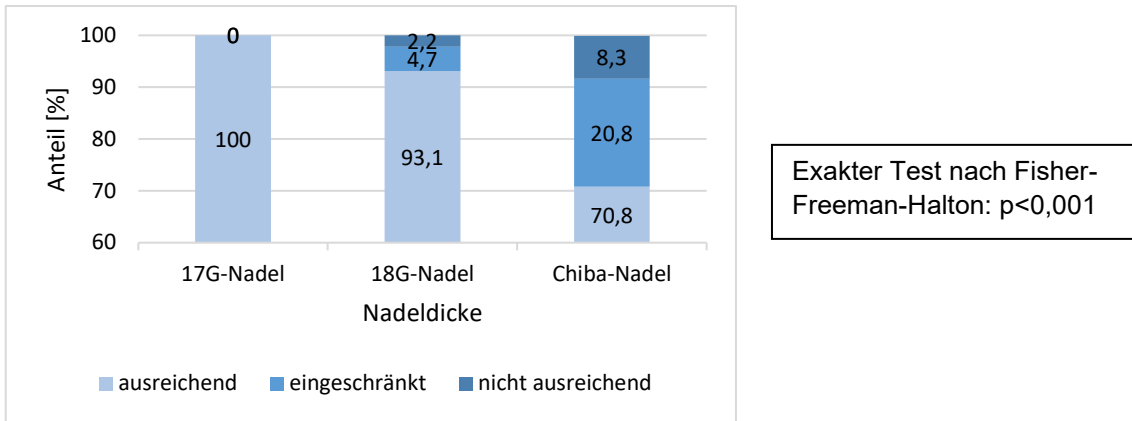
Lebergewebe nicht ausreichend repräsentativ war, passierte mit der 17G-Nadel zu 1,4%, mit der 18G-Nadel zu 2,1% und mit der Chiba-Nadel zu 7,8%, siehe Abbildung 26. Der Einfluss der Nadeldicke auf die histologische Verwertbarkeit des Lebergewebes unabhängig von der Indikation ist statistisch signifikant ($p < 0,001$).



	Ausreichend repräsentativ (N)	Eingeschränkt repräsentativ (N)	Nicht ausreichend repräsentativ (N)	Gesamt (N)
17G-Nadel	1068	6	15	1089
18G-Nadel	148	2	3	153
20G-Chiba-Nadel	2	0	0	2
Gesamt (N)	1218	8	18	1244

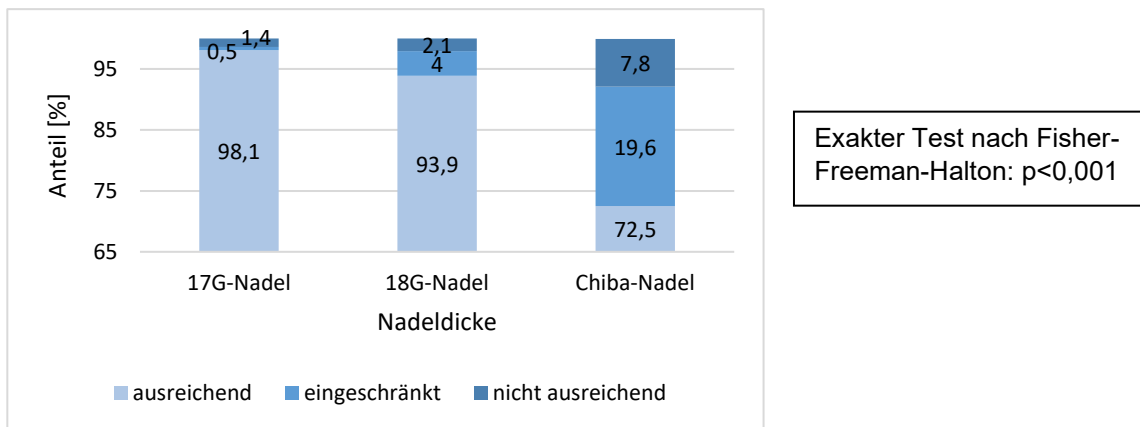
Abbildung 24: Repräsentativität des biopsierten Lebergewebes bei histopathologischer Beurteilung unterteilt nach Nadeldicke bei Leberblindpunktion

Ergebnisse



	Ausreichend repräsentativ (N)	Eingeschränkt repräsentativ (N)	Nicht ausreichend repräsentativ (N)	Gesamt (N)
17G-Nadel	18	0	0	18
18G-Nadel	635	32	15	682
20G-Chiba-Nadel	35	10	4	49
Gesamt (N)	688	42	19	749

Abbildung 25: Repräsentativität des biopsierten Lebergewebes bei histopathologischer Beurteilung unterteilt nach Nadeldicke bei Leberzielpunktion



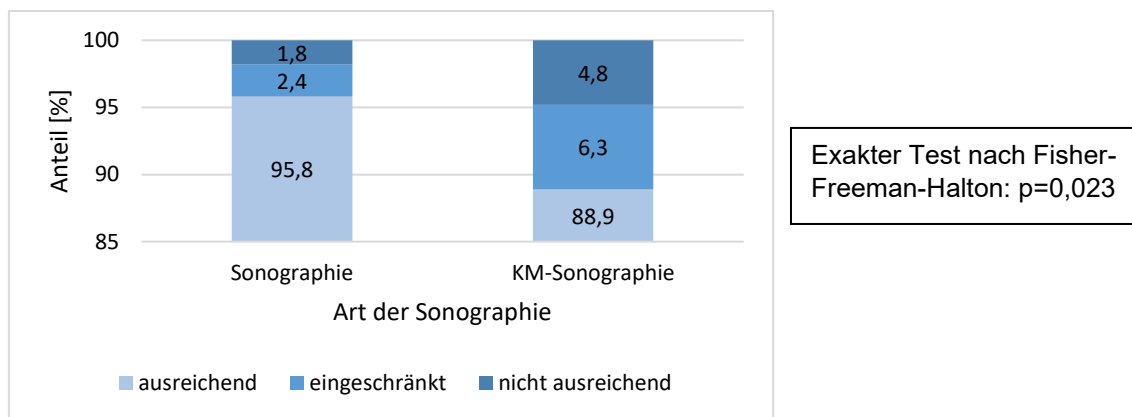
	Ausreichend repräsentativ (N)	Eingeschränkt repräsentativ (N)	Nicht ausreichend repräsentativ (N)	Gesamt (N)
17G-Nadel	1088	6	15	1109
18G-Nadel	794	34	18	846
20G-Chiba-Nadel	37	10	4	51
Gesamt (N)	1919	50	37	2006

Abbildung 26: Repräsentativität des biopsierten Lebergewebes bei histopathologischer Beurteilung unterteilt nach Nadeldicke insgesamt

Ergebnisse

3.8.2 Art der Sonographie

Abbildung 27 zeigt das Ergebnis der Kreuztabelle von der Art der Sonographie und die histologische Verwertbarkeit des Lebergewebes. Ohne Kontrastmittel war in 95,8% der Fälle das biopsierte Lebergewebe ausreichend repräsentativ. Bei zusätzlicher Verwendung von Kontrastmittel wurden mit 88,9% weniger ausreichend repräsentative Gewebezylinder gewonnen, siehe Abbildung 27. Dieser Unterschied ist statistisch signifikant ($p=0,023$).



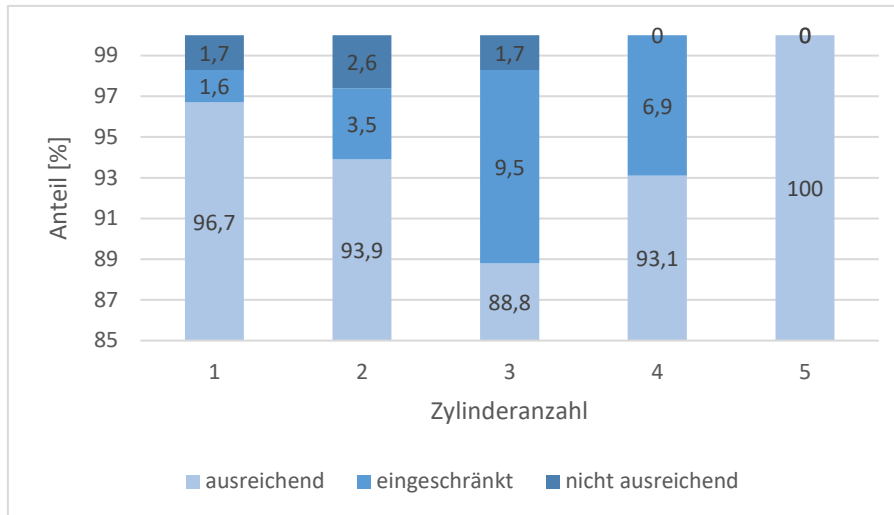
	Ausreichend repräsentativ (N)	Eingeschränkt repräsentativ (N)	Nicht ausreichend repräsentativ (N)	Gesamt (N)
Sonographie	1900	47	36	1983
KM-Sonographie	56	4	3	63
Gesamt (N)	1956	51	39	2046

Abbildung 27: Repräsentativität des biopsierten Lebergewebes bei histopathologischer Beurteilung unterteilt nach Art der Sonographie (KM = Kontrastmittel)

3.8.3 Anzahl der Gewebezylinder

Abbildung 28 zeigt den Einfluss der Anzahl der Gewebezylinder auf die histologische Verwertbarkeit des Lebergewebes. Bei einem Gewebezylinder wurde in 96,7% der Fälle ein ausreichend repräsentatives Lebergewebe gewonnen. Mit 93,9% bei zwei Zylindern, 88,8% bei drei Zylindern und 93,1% bei vier Zylindern liegen die Zahlen für ausreichend repräsentatives Lebergewebe niedriger als bei nur einem Zylinder. Wenn fünf Zylinder entnommen wurden, war das Gewebe immer ausreichend repräsentativ, siehe Abbildung 28. Der Einfluss der Anzahl der Gewebezylinder auf die histologische Verwertbarkeit ist statistisch signifikant ($p<0,001$).

Ergebnisse



Kruskal-Wallis-Test bei unabhängigen Stichproben: $p < 0,001$

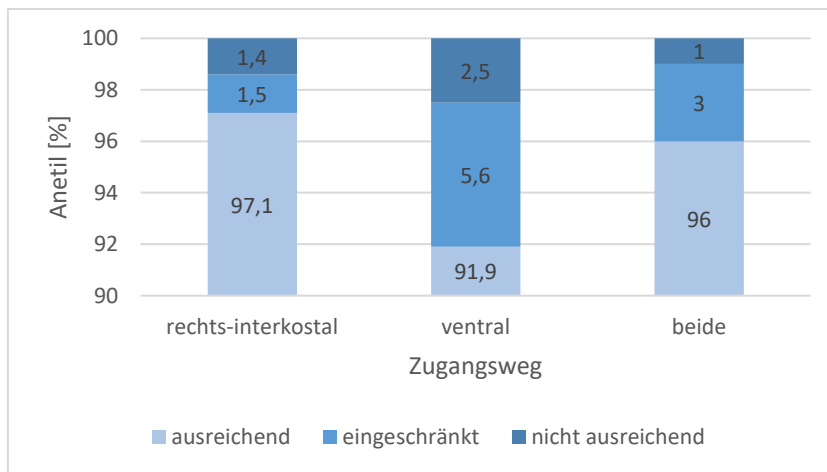
	Ausreichend repräsentativ (N)	Eingeschränkt repräsentativ (N)	Nicht ausreichend repräsentativ (N)	Gesamt (N)
1 Zylinder	1403	23	25	1451
2 Zylinder	402	15	11	428
3 Zylinder	103	11	2	116
4 Zylinder	27	2	0	29
5 Zylinder	10	0	0	10
Gesamt (N)	1945	51	38	2034

Abbildung 28: Repräsentativität des biopsierten Lebergewebes bei histopathologischer Beurteilung unterteilt nach Anzahl der Gewebezylinder

Ergebnisse

3.8.4 Zugangsweg

Abbildung 29 zeigt die histologische Verwertbarkeit des Lebergewebes unterteilt nach Zugangsweg. Bei einem Zugang von rechts-interkostal wurde in 97,1% der Fälle und von ventral in 91,9% der Fälle ein ausreichend repräsentatives Lebergewebe gewonnen. Wenn beide Zugänge gewählt wurden, wurde in 96% der Fälle ein ausreichend repräsentatives Lebergewebe gewonnen, siehe Abbildung 29. Der Einfluss des Zugangswegs auf die Repräsentativität des biopsierten Lebergewebes ist statistisch signifikant ($p < 0,001$).



Exakter Test nach Fisher-Freeman-Halton: $p < 0,001$

	Ausreichend repräsentativ (N)	Eingeschränkt repräsentativ (N)	Nicht ausreichend repräsentativ (N)	Gesamt (N)
Rechts-interkostal	1517	23	22	1562
Ventral	294	18	8	320
Beide Zugangswege	97	3	1	101
Gesamt (N)	1908	44	31	1983

Abbildung 29: Repräsentativität des biopsierten Lebergewebes bei histopathologischer Beurteilung unterteilt nach Zugangsweg

4 Diskussion

4.1 Diskussion der Ergebnisse

Durch die Erfassung von 9 patienten- und 8 verfahrensbezogenen Parametern bei einer Fallzahl von 2053 Leberpunktionen an 1889 Patienten an einem Universitätsklinikum bietet diese Studie eine umfassende Beurteilung der Sicherheit dieses invasiven diagnostischen Verfahrens sowie eine ausführliche Analyse möglicher Risikofaktoren für postinterventionelle Komplikationen.

Die Verteilung der erfassten Parameter im Patientenkollektiv zeigt, dass bei manchen Parametern die Fallzahlen in einzelnen Gruppen gering sind. Dies hat Auswirkung auf die Repräsentativität der Ergebnisse dieser Gruppen, weshalb die Ergebnisse immer im Kontext der Fallzahl betrachtet werden müssen.

Das Alter in Jahren des Patientenkollektivs zeigte keine Normalverteilung. Der Median lag bei 55 Jahren. Der Grund dafür, dass das Alter nicht normalverteilt war, ist vermutlich, dass Patienten, die eine Leberpunktion benötigen, bereits älter sind und deshalb das Alter des Patientenkollektivs nicht der Verteilung der Allgemeinbevölkerung entspricht.

Die Komplikationsrate lag in diesem Patientenkollektiv bei 3,22%, wovon 2,05% leichte Komplikationen ohne Intervention und 0,54% schwere Komplikationen, die eine Intervention nötig machten, waren. Damit liegt die Komplikationsrate dieser Studie im unteren Bereich der Komplikationsraten anderer Studien, in welchen die Rate zwischen 0% und 22% betrug (Actis et al., 2007; Whitmire et al., 1985). Allerdings muss beachtet werden, dass die postinterventionellen abdominellen Schmerzen in dieser Studie nicht zu den Komplikationen gezählt wurden, wohingegen sie in anderen Studien zu den Komplikationen zählten. Da die Rate an abdominellen Schmerzen nach der Punktion in den meisten Studien mit 5-25% im Vergleich zu anderen Komplikationen hoch ist, kann dies zu einem großen Unterschied in der Komplikationsrate führen (Bedossa, 2008; Bravo et al., 2001; Hegarty & Williams, 1984; Hilgard & Gerken, 2009). Jedoch traten postinterventionelle abdominelle Schmerzen in dieser Studie auch bei lediglich 1,22% der Patienten auf. Vasovagale Synkopen sind im Vergleich zu den Studien von Actis et al. und Bedossa, in denen die Rate bei bis zu 8,7% lag, bei diesem

Diskussion

Patientenkollektiv mit einer Rate von 0,39% selten aufgetreten (Actis et al., 2007; Bedossa, 2008).

Die Rate an schweren Komplikationen von 0,54% ist vergleichbar mit den Raten von anderen Studien. Actis et al. verzeichneten eine Rate an schweren Komplikationen von unter 1% (Actis et al., 2007). In anderen Studien variierte diese Rate zwischen 0,12% und 2,3% (Lindner, 1967; McGill et al., 1990; Piccinino et al., 1986; Sherlock et al., 1985).

Im Erfassungszeitraum ist ein Patient aufgrund eines postinterventionellen Blutungsereignisses verstorben. Dies entspricht bei 2053 Punktionen einer Mortalitätsrate von 0,05%. In den Studien von McGill et al. und van Thiel et al. kam es bei 1 von 10.000 bis 12.000 Patienten zum Tode, was einer Mortalitätsrate von 0,008-0,01% entspricht (McGill et al., 1990; van Thiel et al., 1993). Bedossa beschreibt in seiner Publikation, dass es sich beim Versterben der Patienten nach einer Leberpunktion meist um Einzelfälle handelt, welche Lebererkrankungen in fortgeschrittenen Stadien oder hämorrhagische Tumorerkrankungen aufwiesen (Bedossa, 2008). Dies trifft auch auf den Todesfall in diesem Patientenkollektiv zu, da der Patient ein HCC in einem fortgeschrittenen Stadium hatte, welches zur Diagnosesicherung punktiert wurde.

Bereits viele Studien untersuchten mögliche Risikofaktoren für Komplikationen nach einer Leberpunktion. Bei den patientenbezogenen Risikofaktoren zeigte sich, dass ein höheres Alter im Zusammenhang mit vermehrtem Auftreten von postinterventionellen Komplikationen steht. In der Studie von van der Poorten et al. war ein Alter von über 50 Jahren und bei Mueller et al. ein Alter von über 70 Jahren assoziiert mit einem erhöhten Risiko für Komplikationen (Mueller et al., 2012; van der Poorten et al., 2006). Auch in dieser Studie fand sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Alter und dem Auftreten von Komplikationen. Der Median des Alters der Gruppe mit Komplikationen war mit 61 Jahren 6 Jahre höher als der Median des Alters der Gruppe ohne Komplikationen bei 55 Jahren. Und auch in der univariaten Analyse zeigte sich

Diskussion

ein signifikant erhöhtes Risiko für Komplikationen mit steigendem Alter der Patienten.

Auch der Einfluss des Geschlechts wurde in vielen Studien als Risikofaktor untersucht, wobei in den meisten Studien kein signifikanter Zusammenhang mit vermehrtem Auftreten von Komplikationen gefunden wurde (Mueller et al., 2012; Myers et al., 2008; Thampanitchawong & Piratvisuth, 1999; Scheimann et al., 2000; Seeff et al., 2010). In zwei Studien zeigte sich eine Tendenz, dass eher Frauen Blutungsereignisse nach Leberpunktion hatten, welche allerdings nicht statistisch signifikant war (Seeff et al., 2010; Mueller et al., 2010). In dieser Studie war der Zusammenhang zwischen dem Geschlecht der Patienten und dem Auftreten von Komplikationen auch nicht signifikant. Allerdings ist interessant, dass im Gegensatz zu den beiden anderen Studien Männer eine höhere Komplikationsrate aufwiesen. In der univariaten und multivariaten Analyse war der Einfluss des Geschlechts zwar nicht signifikant, dennoch zeigte sich, dass bei einem Odds Ratio von 0,57 in der univariaten Analyse und 0,68 in der multivariaten Analyse das weibliche Geschlecht einen protektiven Faktor darstellte. Bei genauerer Betrachtung fällt auf, dass in diesem Patientenkollektiv die Männer im Vergleich zu den Frauen signifikant häufiger Aszites und eine Leberzirrhose auch in fortgeschritteneren Stadien aufwiesen. Da die Parameter Aszites und Leberzirrhose beide einen signifikanten Einfluss auf das Risiko für Komplikationen zeigten, könnte nicht das Geschlecht, sondern die Verteilung anderer Risikofaktoren zwischen den Geschlechtern für den Unterschied der Komplikationsrate verantwortlich sein. Besonders auffällig ist in diesem Zusammenhang der signifikante Anstieg der schweren Komplikationen in der Gruppe der Patienten mit viel Aszites. In der univariaten Analyse zeigte sich ein signifikanter Einfluss von viel Aszites mit einem etwa 3,4-fach erhöhten Risiko für Komplikationen. Deshalb sollte bei Patienten mit viel Aszites die Indikationsstellung gut überprüft werden und alternative diagnostische Methoden sollten in Betracht gezogen werden.

In mehreren Studien wurden signifikante Zusammenhänge zwischen einer Leberzirrhose und einem erhöhten Risiko für Blutungskomplikationen gefunden (Gonzalez-Vallina et al., 1993; McGill, 1981; McVay & Toy, 1990; Myers et al.,

Diskussion

2008; Terjung et al., 2003). Zu diskutieren sind in diesem Zusammenhang die Ergebnisse des Child-Pugh-Scores in der binär logistischen Regression. Das Child A Stadium zeigte sowohl in der univariaten als auch in der multivariaten Analyse ein Odds Ratio von unter 1, was bedeutet, dass eine Leberzirrhose Stadium A im Vergleich zu keiner Leberzirrhose mit einem niedrigeren Komplikationsrisiko assoziiert ist. Bei der Einschätzung einer Leberzirrhose oder fortgeschrittenen Fibrose mittels Child-Pugh-Score kam es durch die retrospektive Datenerfassung zu Fällen, die nicht eindeutig eingeordnet werden konnten. Wenn nicht explizit eine Leberzirrhose mit Child-Pugh-Score dokumentiert war, wurden für die Einschätzung Berichte der histopathologischen Untersuchung oder Sonographieberichte herangezogen und bei Hinweisen auf einen fortgeschrittenen Umbauprozess des Lebergewebes der Child-Pugh-Score berechnet. Dies kann dazu führen, dass bei Patienten, bei denen nicht klar eine Leberzirrhose dokumentiert war, durch auffällige Befunde der Child-Pugh-Score berechnet wurde und sie in das Stadium A kategorisiert wurden, obwohl sie womöglich keine Leberzirrhose, sondern erst eine beginnende Fibrose hatten. Da der Zusammenhang zwischen einem Child-Pugh-Score Stadium A und dem Komplikationsrisiko mit $p=0,765$ einen großen p-Wert aufweist, ist zu diskutieren, ob durch diese Art der Erfassung klare Aussagen über den Einfluss eines Child A auf das Risiko für Komplikationen getroffen werden können. Auch der Einfluss des Child-Pugh-Scores Stadium C war nicht signifikant, wobei hierbei die kleine Fallzahl in dieser Gruppe einen Grund darstellen kann. Im Gegensatz dazu war der Einfluss eines Child-Pugh-Scores Stadium B signifikant und es zeigte sich für diese Patienten ein 3,5-fach erhöhtes Komplikationsrisiko im Vergleich zu Patienten ohne Leberzirrhose.

Die Studie zeigte, dass der Gerinnungsstatus der Patienten einen signifikanten Einfluss auf das Auftreten von Komplikationen hat. Der Gerinnungsstatus wurde anhand des Quick-Werts, der Anzahl an Thrombozyten und des PTT-Werts beurteilt. Alle drei Parameter zeigten signifikante Unterschiede zwischen den Patienten ohne und mit Komplikationen sowie bei der Unterteilung in leichte und schwere Komplikationen. Besonders auffällig ist der Einfluss eines PTT-Werts ≥ 40 s, da hier nicht nur die Komplikationsrate im Allgemeinen stark ansteigt,

Diskussion

sondern vor allem das Risiko für schwere Komplikationen deutlich erhöht ist. Dies zeigte sich auch im multivariaten Modell der Parameter, in welchem ein PTT-Wert ≥ 40 s statistisch signifikant mit einem 5,4-fachem Risiko für Komplikationen einherging bei einem 95%-Konfidenzintervall von 1,956 bis 15,084. Das weite Konfidenzintervall kann durch die kleine Fallzahl in der Gruppe der Patienten mit einem PTT-Wert ≥ 40 s bedingt sein. Um ein genaueres Odds Ratio mit einem engeren Konfidenzintervall zu erhalten, müssten also noch mehr Patienten in die Studien eingeschlossen werden, die die Fallzahl auch in dieser Gruppe steigern. Dennoch lässt sich auch in diesem Patientenkollektiv die klare Tendenz feststellen, dass ein PTT-Wert ≥ 40 s mit einem deutlich erhöhten Risiko für Komplikationen einhergeht. Die Ergebnisse dieser Studie für den Einfluss des Gerinnungsstatus decken sich mit den Ergebnissen anderer Studien. Je nach Studie wurde der Gerinnungsstatus anhand unterschiedlicher Parameter beurteilt, jedoch konnten alle einen Anstieg der Komplikationsraten bei Patienten mit schlechtem Gerinnungsstatus feststellen (Atwell et al., 2010; Gilmore et al., 1995; Myers et al., 2008; Seeff et al., 2010; Thampanitchawong & Piratvisuth, 1999; van der Poorten et al., 2006). Es lässt sich damit festhalten, dass eine Laborkontrolle der Gerinnungsparameter vor der Leberpunktion bedeutend für die Einschätzung des individuellen Risikos der Patienten ist und dass bei entsprechendem Gerinnungsstatus die Indikation gut überprüft werden sollte und bei notwendiger Leberpunktion gegebenenfalls Maßnahmen ergriffen werden sollten, die den Gerinnungsstatus der Patienten vor der Punktion verbessern.

Es liegt bisher keine umfassende Untersuchung über den Zusammenhang von der Einnahme einer Antikoagulation und dem Auftreten von Blutungskomplikationen vor. Lediglich in einer Studie von Terjung et al. konnte ein signifikanter Einfluss der Gabe von Heparin am Tag der Punktion auf ein erhöhtes Risiko für Komplikationen festgestellt werden (Terjung et al., 2003). Keinen signifikanten Zusammenhang fanden Westheim et al. zwischen der Gabe von Heparin einen Tag vor dem Eingriff und erhöhtem Risiko für Komplikationen und Atwell et al. zwischen der Einnahme von ASS in einem Zeitraum von 10 Tagen vor der Leberpunktion und dem Risiko für Komplikationen (Atwell et al., 2010; Westheim et al., 2012). Auch in dieser Studie konnte kein signifikanter

Diskussion

Zusammenhang zwischen der Einnahme einer Antikoagulation und einem vermehrten Auftreten von Komplikationen gefunden werden. Allerdings muss beachtet werden, dass die Fallzahlen in den Patientengruppen mit Antikoagulation zum Teil sehr klein waren. Aber auch beim Vergleich zwischen keiner Antikoagulation und Antikoagulation jeglicher Art, wodurch die Fallzahl in der Gruppe mit Antikoagulation anstieg, fand sich kein signifikanter Unterschied. Interessant ist, dass in den Studien die Gabe von Heparin am Punctionstag einen signifikanten Unterschied zeigte, wenn das Heparin aber nur noch einen Tag davor gegeben wurde, zeigte sich kein signifikanter Einfluss (Atwell et al., 2010; Terjung et al., 2003; Westheim et al., 2012). Dies deutet daraufhin, dass das rechtzeitige Absetzen der Antikoagulation einen Einfluss auf den Zusammenhang hat. Da unvollständig dokumentiert wurde, wann die Antikoagulation der Patienten des Kollektivs abgesetzt wurde, war dieser Parameter retrospektiv nicht erfassbar. Allerdings gibt es am Universitätsklinikum Tübingen interne SOPs (Standard Operating Procedure), welche je nach Wirkstoff das rechtzeitige Absetzen der Antikoagulation vor der Leberpunktion gewährleisten. Da in unserem Patientenkollektiv die Einnahme einer Antikoagulation nicht mit einem höheren Risiko für Blutungskomplikationen zusammenhing, lässt sich schlussfolgern, dass das Absetzen der Antikoagulation nach den internen SOPs gut funktioniert. Auch die Dosis und das Einnahmeschema der eingenommenen Antikoagulation waren retrospektiv nicht erfassbar, wodurch der Einfluss dieser Parameter auf das Risiko für Komplikationen nicht untersucht werden konnte.

Für die Indikation als Risikofaktor für postinterventionelle Komplikationen kamen Studien zu unterschiedlichen Ergebnissen. Während drei Studien keinen signifikanten Einfluss der Indikation auf das Risiko für Komplikationen verzeichnen konnten, war das Risiko in der Studie von Westheim et al. für Leberzielpunktionen 2,84-mal höher als für Leberblindpunktionen (Atwell et al., 2010; Mueller et al., 2012; Thampanitchawong & Piratvisuth; 1999; Westheim et al., 2012). In dieser Studie konnte weder für die Gruppen mit und ohne Komplikation noch für die Einteilung in keine, leichte und schwere Komplikationen ein signifikanter Einfluss der Indikation auf das Auftreten von

Diskussion

Komplikationen verzeichnet werden. Allerdings war die Komplikationsrate in der Gruppe der Leberzielpunktionen auffällig höher als in der Gruppe der Leberblindpunktionen. Auch in der univariaten Analyse zeigte sich ein 1,7-fach höheres Risiko für Komplikationen bei Leberzielpunktionen im Vergleich zu Leberblindpunktionen, wobei dieser Einfluss nicht statistisch signifikant war. Gründe für die höhere Komplikationsrate bei Leberzielpunktionen könnten sein, dass Tumorgewebe nicht nur weicher ist als Lebergewebe, sondern auch stärker durchblutet. Außerdem ist durch die Lokalisation des Leberrundherdes der Ort der Biopsie festgelegt und kann nicht wie bei der Leberblindpunktion so gewählt werden, dass die Biopsie möglichst einfach erfolgt. Somit sind die Bedingungen bei einer Leberzielpunktion erschwert im Vergleich zur Leberblindpunktion.

Die Beurteilung der verwendeten Nadel als Risikofaktor für Komplikationen nach Leberpunktion unterscheidet sich ebenfalls stark in der Literatur. Ein Unterschied ist, dass in manchen Studien die Nadeldicke als entscheidender Faktor betrachtet und untersucht wird, während andere Studien die Funktionsweisen der Nadeln vergleichen. In der Studie von Scheimann et al. fand sich weder ein signifikanter Einfluss der Nadeldicke noch ihrer Funktionsweise auf das Risiko von postinterventionellen Komplikationen (Scheimann et al., 2000). Van der Poorten et al. verzeichneten keinen signifikanten Unterschied der Nadeldicken und Seeff et al. keinen signifikanten Unterschied der Funktionsweise der Nadeln bezüglich des Risikos für Komplikationen (Seeff et al., 2010; van der Poorten et al., 2006). Im Gegensatz dazu kamen auch mehrere Studien zu dem Ergebnis, dass die verwendete Nadel Einfluss auf das Risiko für Komplikationen hat. So fanden Gilmore et al. und Piccinino et al. im Vergleich einer Tru-Cut-Nadel für Schneidebiopsien mit einer Menghini-Nadel für Aspirationsbiopsien eine höhere Komplikations- und Mortalitätsrate bei Verwendung der Tru-Cut-Nadel (Gilmore et al., 1995; Piccinino et al., 1986). Auch in der Studie von Mueller et al. war die Komplikationsrate der Tru-Cut-Nadel deutlich erhöht im Vergleich zu einer dünneren und einer dickeren Aspirationsnadel (Mueller et al., 2012). In dieser Studie wurden drei Nadeln miteinander verglichen, die alle einen unterschiedlichen Durchmesser haben. Die 17G Menghini-Nadel und die 20G Chiba-Nadel sind Aspirationsnadeln, während mit der 18G Nadel

Diskussion

Schneidebiopsien durchgeführt werden. Interessant ist, dass in dieser Studie die Komplikationsrate mit steigendem Durchmesser signifikant abnahm, da die dickste 17G Nadel mit 1,5% die niedrigste Rate an Komplikationen hatte. Bei der 18G Nadel lag die Rate bei 3,3% und die höchste Komplikationsrate von 9,8% entstand bei der Verwendung der dünnsten 20G Chiba-Nadel. Auch die Rate an schweren Komplikationen sank signifikant bei steigendem Nadeldurchmesser. Es wird somit deutlich, dass die Verwendung einer dickeren Nadel nicht zu einem erhöhten Risiko für postinterventionelle Komplikationen führt. Für die Analyse des Einflusses der Funktionsweise der Nadel werden in dieser Studie die Aspirationsnadeln mit der Nadel für Schneidebiopsien verglichen. Dabei lässt sich feststellen, dass die 18G Nadel für Schneidebiopsien zwar mit einer höheren Komplikationsrate assoziiert ist als die 17G Menghini-Nadel, allerdings liegt die Komplikationsrate der anderen 20G Aspirationsnadel wieder deutlich über der Komplikationsrate der 18G Nadel für Schneidebiopsien. Somit lässt sich kein klarer Unterschied bezüglich des Risikos für Komplikationen zwischen den Funktionsweisen der Nadeln erkennen. Für die klinische Routine ist es sehr wichtig zu wissen, dass die 18G-Nadel in der univariaten Analyse ein signifikant um 2,2-fach erhöhtes Risiko für postinterventionelle Komplikationen zeigt im Vergleich zur 17G Menghini-Nadel. Auch bedeutend sind die Ergebnisse der Regressionsanalyse für die Chiba-Nadel, welche sowohl in der univariaten Analyse als auch im multivariaten Modell ein signifikant erhöhtes Risiko für Komplikationen zeigte. Im multivariaten Modell war dieses Risiko etwa 8-mal so hoch im Vergleich zur 17G Menghini-Nadel mit einem 95%-Konfidenzintervall von 2,04 bis 32,37. Allerdings muss beachtet werden, dass die Fallzahl der 20G Chiba-Nadel gering ist, weshalb auch das 95%-Konfidenzintervall sehr groß ist.

Bei genauerer Betrachtung der Daten fällt auf, dass die Indikationen mit der verwendeten Nadel korrelieren. Die 17G Menghini-Nadel wird zu 98,2% bei Leberblindpunktionen verwendet, die 18G Nadel für Schneidebiopsien zu 80,7% bei Leberzielpunktionen und die Chiba-Nadel auch zu 96,1% bei Leberzielpunktionen. Die oben genannten Gründe für ein erhöhtes Risiko für postinterventionelle Komplikationen bei Leberzielpunktionen können somit auch

Diskussion

ein Grund sein, warum die 18G Nadel und die Chiba-Nadel mit einem höheren Risiko für Komplikationen assoziiert sind.

Die Wahl beider Zugangswege war nicht nur mit einem höheren Risiko für Komplikationen im Allgemeinen assoziiert, sondern führte in diesem Patientenkollektiv auch zu einem Anstieg der schweren Komplikationen. In der univariaten Analyse zeigte sich der Einfluss für eine Punktion mit beiden Zugangswegen signifikant und das Risiko für Komplikation war etwa 3-mal so hoch im Vergleich zu Punktionen, bei denen nur ein Zugangsweg verwendet wurde. Bei genauerer Betrachtung fällt auf, dass beide Zugangswege meist bei Leberzielpunktionen gewählt wurden, welche wie oben beschrieben durch verschiedene Einflussfaktoren mit einem höheren Risiko für Komplikationen einhergehen. Ein weiterer Grund für diesen Zusammenhang könnte sein, dass die postinterventionelle Blutstillung mittels Sandsacks auf der Einstichstelle erschwert ist, wenn beide Zugangswege gewählt wurden, da sich die korrekte Lage des Sandsacks auf beiden Einstichstellen schwierig gestalten kann. Nach unserem Wissen wurde der Zugangsweg noch in keiner Studie als Risikofaktor für postinterventionelle Komplikationen untersucht. Diese Studie zeigt, dass bei einer Leberpunktion nicht beide Zugänge verwendet werden sollten, sondern vor der Punktion ein Zugangsweg festgelegt werden sollte. Vor allem bei den Leberzielpunktionen ist es in der klinischen Routine wichtig vor der Punktion mittels bildgebender Verfahren die Lokalisation des Leberherdes und den geeigneten Zugangsweg genau zu bestimmen, um das Risiko für postinterventionelle Komplikationen zu senken aber trotzdem eine gute Biopsie zu gewinnen.

Bei den verfahrensbezogenen Parametern Art der Sonographie und Anzahl der gewonnenen Zylinder zeigte sich weder in den Kreuztabellen noch in der univariaten Analyse ein signifikanter Zusammenhang zwischen diesen Parametern und dem Auftreten von Komplikationen. Es muss allerdings beachtet werden, dass die Fallzahlen in der Gruppe der KM-Sonographien sowie in den Gruppen mit 3, 4 und 5 gewonnenen Zylindern zu klein sind, um klare Aussagen treffen zu können. Die Zylinderanzahl unserer Studie entspricht der Anzahl an Nadeleinstichen bei der Punktion, welche in anderen Studien als Risikofaktor

Diskussion

untersucht wurde. Allerdings zeigen drei andere Studien auch keinen signifikanten Zusammenhang zwischen der Anzahl der gewonnenen Zylinder und dem Auftreten von Komplikationen (Atwell et al., 2010; Scheimann et al., 2000; Seeff et al., 2010). Zwei andere Studien verzeichneten zwar einen Anstieg der Komplikationsrate bei steigender Anzahl der Einstiche, jedoch war in der Studie von van der Poorten et al. lediglich der Zusammenhang zwischen steigender Anzahl der Einstiche und den leichten Komplikationen signifikant (McGill et al., 1990; van der Poorten et al., 2006). Es lässt sich somit festhalten, dass der Untersuchungsmodus und die Anzahl der gewonnenen Zylinder keinen signifikanten Einfluss auf das Risiko der Patienten für postinterventionelle Komplikationen nehmen.

Es wurde eine ROC-Analyse durchgeführt, um zu beurteilen, wie die Sensitivität und Spezifität der Änderung des Hämoglobinwerts der Patienten durch die Leberpunktion für postinterventionelle Komplikationen sind. Die Fläche unter der ROC-Kurve (AUROC) liegt bei 0,68 (95%-KI: 0,59-0,77). Dieser Wert deutet bereits darauf hin, dass die Änderung des Hämoglobinwerts keine gute Unterscheidung der Gruppen mit und ohne Komplikation erlaubt. Mittels Youden-Index wurde der Cut-Off-Wert ermittelt, bei welchem die Unterscheidung der Gruppen am besten erfolgt. Der größte Youden-Index lag bei diesem Patientenkollektiv bei 0,335 bei dem Cut-Off-Wert von -1,15 g/dL. Die Werte der Sensitivität und Spezifität zu diesem Cut-Off-Wert liegen bei 48,9% und 84,6%. In der Klinik hat es schwerwiegendere Folgen, eine Komplikation zu übersehen, als eine Komplikation zu vermuten, wenn der Patient doch keine hat. Dies bedeutet für die Änderung des Hämoglobinwerts, dass die Sensitivität höher sein sollte als 48,9%. Wählt man beispielsweise den Cut-Off-Wert bei -0,5 g/dL, beträgt die Sensitivität 73,3% und die Spezifität 49,1%. In diesem Fall würden zwar weniger Komplikationen übersehen werden, allerdings ist dies immer noch bei 26,7% der Fall. Außerdem werden durch den Wert der Spezifität auch viele Komplikationen bei Patienten vermutet, die keine Komplikation haben, wodurch immer noch viele Kontroll-Sonographien gemacht werden müssen. Insgesamt lassen die Ergebnisse der ROC-Analyse schlussfolgern, dass die Änderung des Hämoglobinwerts keinen geeigneten Parameter zur Unterscheidung der

Diskussion

Patienten mit und ohne Komplikation darstellt. Für den klinischen Alltag bedeutet dies, dass die Blutabnahmen zur Kontrolle des Hämoglobinwerts vor und nach der Punktion entfallen könnten, da eine Kontroll-Sonographie nach der Punktion trotzdem durchgeführt werden sollte und somit auch allein ausreichen kann. Ein Grund dafür, dass der Hämoglobinwert keinen geeigneten Parameter zur Kontrolle nach der Punktion darstellt, könnte sein, dass der Hämoglobinwert der Patienten anfällig ist für verschiedene Faktoren wie die Nahrungskarenz vor der Punktion oder die Gabe von Infusionen.

In dieser Studie wurden im Gegensatz zu anderen Studien die postinterventionellen abdominellen Schmerzen nicht zu den Komplikationen gezählt, sondern es wurde untersucht, ob das Auftreten von abdominellen Schmerzen nach der Punktion ein guter Indikator für das Auftreten von Komplikationen ist. Jedoch zeigt der Wert der Sensitivität, dass lediglich 11,3% der Patienten mit einer Komplikation eine klinische Symptomatik zeigten und der positive prädiktive Wert bedeutet, dass nur 24% der Patienten mit abdominellen Schmerzen eine Komplikation hatten. Diese beiden Werte zeigen, dass das Auftreten von abdominellen Schmerzen nach der Leberpunktion kein geeigneter Indikator für eine postinterventionelle Komplikation ist. Allerdings ist der Wert für die Spezifität sowie der negative prädiktive Wert sehr gut. Die Ergebnisse bedeuten, dass 99% der Patienten, bei denen keine Komplikation auftrat, auch keine klinische Symptomatik zeigten. Für den negativen prädiktiven Wert gilt, dass 97,7% der Patienten ohne abdominelle Schmerzen auch keine Komplikation hatten. Diese Ergebnisse zeigen, dass kein Auftreten von abdominellen Schmerzen nach der Leberpunktion gut zum Ausschluss von Komplikationen herangezogen werden kann. Dies lässt die Frage aufkommen, ob es in der klinischen Routine notwendig ist, bei Patienten ohne klinische Symptomatik noch eine Kontroll-Sonographie durchzuführen. Allerdings war die Rate an postinterventionellen abdominellen Schmerzen in diesem Patientenkollektiv mit 1,22% im Vergleich zu anderen Studien sehr niedrig, in welchen diese Rate wie oben erwähnt bei 5-25% lag (Bedossa, 2008; Bravo et al., 2001; Hegarty & Williams, 1984; Hilgard & Gerken, 2009). Es muss beachtet werden, dass retrospektiv nur bei denjenigen Patienten abdominelle Schmerzen

Diskussion

erfasst werden konnten, die ihre Schmerzen geäußert haben und bei denen diese auch dokumentiert wurden. Keine Äußerung der Patienten oder eine unvollständige Dokumentation können somit Gründe für die kleine Fallzahl an postinterventionellen abdominellen Schmerzen in diesem Patientenkollektiv sein. Ebenfalls retrospektiv nicht erfassbar war, wie hoch die Schmerzintensität der Patienten mit postinterventionellen abdominellen Schmerzen war und ob Analgetikabedarf bestand. Der Analgetikabedarf könnte wie in den Studien von Judmaier und Kathrein und Lindner et al. zur Einschätzung der Intensität der Schmerzen herangezogen werden (Judmaier & Kathrein, 1983; Lindner et al., 2012).

In Studien wurde bereits untersucht, ob die verwendete Biopsienadel einen Einfluss auf die Repräsentativität des gewonnenen Lebergewebes hat. Während Gilmore et al. in ihrer Studie keinen signifikanten Unterschied zwischen den Menghini-Nadeln und Tru-Cut-Nadeln finden konnten, verzeichneten Colombo et al., dass mit der Tru-Cut-Nadel signifikant öfter ausreichend repräsentatives Lebergewebe gewonnen wurde im Vergleich zur Menghini-Nadel (Colombo et al., 1988; Gilmore et al., 1995). Zwei Studien kamen zu dem Ergebnis, dass die durch die Aspirationstechnik der Menghini-Nadel verursachte Fragmentation der Zylinder der Grund dafür ist, dass mit dieser Nadel häufiger unzureichend repräsentatives Lebergewebe gewonnen wird (Bateson et al., 1980; Sherman et al., 2007). Die Studien untersuchen nicht die Nadeldicke als Einfluss auf die histologische Verwertbarkeit des Gewebes, sondern die Technik der verwendeten Nadel.

Interessanterweise wurde bei unserem Patientenkollektiv mit der 17G Menghini-Nadel insgesamt in 98,1% der Fälle und mit der 18G Nadel für Schneidebiopsien dagegen in nur 93,9% der Fälle eine repräsentative Histologie gewonnen. Die 20G-Chiba Nadel, welche auch eine Aspirationsnadel ist, hat mit 72,5% zu weniger repräsentativen Gewebezylindern geführt als die Menghini-Nadel oder Tru-Cut-Nadel. Es zeigt sich also, dass im Vergleich zur 18G Nadel für Schneidebiopsien mit der einen Aspirationsnadel bessere Ergebnisse erzielt werden konnten, während die andere Aspirationsnadel schlechtere Ergebnisse lieferte. Im Vergleich zu den Ergebnissen der anderen Studien scheint es somit

Diskussion

in diesem Patientenkollektiv keinen Anhaltspunkt dafür zu geben, dass die Technik der Nadel entscheidend ist für die histologische Verwertbarkeit des Gewebes. Auffällig ist, dass die Anzahl der ausreichend repräsentativen Gewebezyllindern mit größerer Nadeldicke ansteigt, weshalb die Nadeldicke durchaus ein Einflussfaktor auf die Repräsentativität des Lebergewebes darstellen kann. Unterteilt man die verwendeten Nadeln und die histologischen Ergebnisse nach Indikation, fällt auf, dass bei der Leberblindpunktion die 17G Menghini-Nadel verwendet werden sollte, da sie mit 98,1% bessere Ergebnisse erzielt als die 18G Tru-Cut-Nadel mit 96,7%. Die 20G Chiba-Nadel erreichte bei den Leberblindpunktionen zwar in 100% repräsentative Ergebnisse, allerdings betrug die Fallzahl hier lediglich 2 Patienten. Gleiches gilt für die 17G Menghini-Nadel bei der Leberzielpunktion, die zwar immer zu einem repräsentativen Lebergewebe führte, aber insgesamt nur 18-mal bei dieser Indikation angewandt wurde. Bei der Leberzielpunktion ist auffällig, dass die 18G Nadel in 93,1% gute Ergebnisse erzielte, während es bei der 20G Chiba-Nadel nur in 70,8% der Fall war. Zwar ist die Fallgruppe der 20G Chiba-Nadel mit 49 Patienten auch klein, dennoch ist der große Unterschied auffallend und bedeutet, dass bei einer Leberzielpunktion, bei der beide Nadeln verwendet werden könnten, die 18G Nadel für Schneidebiopsien die bessere Wahl für repräsentative Ergebnisse ist. Die Verteilung der verwendeten Nadeln nach Indikation zeigt wie oben bereits beschrieben, dass die 18G Nadel und die 20G Chiba-Nadel vor allem bei Leberzielpunktionen verwendet werden, während die 17G Menghini-Nadel bei Leberblindpunktionen vorrangig eingesetzt wird. Die Gründe für schwierigere Bedingungen bei Leberzielpunktionen gelten auch für den Einfluss auf die histologische Verwertbarkeit des Gewebes, da das weichere Tumorgewebe biopsiert wird und durch die vorgegebene Lokalisation das Areal begrenzt ist, welches getroffen werden muss. Dieser Zusammenhang kann zusätzlich zur Nadeldicke ein weiterer Grund für die schlechteren Ergebnisse der 18G Tru-Cut-Nadel und der 20G Chiba-Nadel sein.

Der Zusammenhang mit der Indikation lässt sich auch bei der Art der Sonographie und dem Zugangsweg und deren Einfluss auf die histologische Verwertbarkeit diskutieren. Denn es ist interessant, dass durch die Verwendung

Diskussion

von Kontrastmittel bei der Sonographie signifikant weniger repräsentative Ergebnisse erzielt werden konnten als ohne Kontrastmittel. Allerdings ist die Fallgruppe der KM-Sonographien mit lediglich 63 Patienten sehr klein. Und auch hier wird die KM-Sonographie vor allem bei Leberzielpunktionen verwendet, die, wie oben bereits festgestellt, schwierigere Bedingungen bieten. Außerdem wird das Kontrastmittel dann gebraucht, wenn die Punktion im Vorhinein schon als schwierig eingestuft wird. Dies ist ein möglicher Erklärungsansatz dafür, dass die Verwendung von Kontrastmittel nicht zur Verbesserung der histologischen Verwertbarkeit führte.

Beim Zugangsweg fällt auf, dass von rechts-interkostal in 97,1% der Fälle eine ausreichend repräsentative Histologie gewonnen wurde, während es bei einem Zugang von ventral nur in 91,9% der Fälle und bei beiden Zugangswegen in 96% der Fälle gelang. Auch hier kann ein Grund für diesen Unterschied die Indikation sein, da ein Zugangsweg von ventral oder beide Zugangswege signifikant häufiger bei Leberzielpunktionen genutzt wurden.

Die Ergebnisse für den Einfluss der Zylinderanzahl auf die histologische Verwertbarkeit des gewonnenen Gewebes zeigen, dass eine größere Zylinderanzahl nicht mit einem besseren Ergebnis assoziiert ist. Bei einem Zylinder wurde in 96,7% der Fälle eine repräsentative Histologie gewonnen. Diese Rate ist nur für eine Anzahl von 5 Zylindern höher, da in diesem Fall zu 100% repräsentative Ergebnisse erzielt wurden. Allerdings wurden auch lediglich bei 10 Patienten 5 Zylinder entnommen, wodurch das Ergebnis dieser Gruppe nicht repräsentativ ist.

4.2 Schlussfolgerung und Ausblick

Durch die Diskussion der Ergebnisse dieser Studie wird deutlich, dass die Datenqualität durch die retrospektive Erfassung abhängig davon ist, wie sorgfältig die Dokumentation der Patientendaten zum Zeitpunkt der Leberpunktion durchgeführt wurde. Zum Beispiel konnte bei dem Parameter Aszites in der Retrospektive durch die Art der Dokumentation keine eindeutig quantitative Angabe gemacht werden, da die Sonographieberichte lediglich die Einteilung der Patienten in Gruppen ohne, mit wenig und mit viel Aszites erlaubten. Auch beim Erfassen einer Leberzirrhose oder fortgeschrittenen Fibrose musste bei den Fällen, bei denen nicht eindeutig eine Leberzirrhose mit entsprechendem Child-Pugh-Score dokumentiert war, auf Sonographieberichte und Berichte der histopathologischen Beurteilung des Lebergewebes zurückgegriffen werden. Auch bei dem untersuchten Parameter der eingenommenen Antikoagulation fehlen retrospektiv Daten, welche eine genauere Betrachtung ermöglichen würden. Dazu gehören unter anderem die eingenommene Dosis, das Schema der Einnahme und eine genaue Angabe darüber, ob und wann die medikamentöse Antikoagulation vor der Leberpunktion abgesetzt wurde. Auch fehlende Angaben in den Patientendaten konnten retrospektiv nicht mehr erfasst werden. Insgesamt bietet die retrospektive Datenerfassung den Nachteil, dass unvollständig oder unsauber dokumentierte Daten nicht nachträglich verbessert werden können, wodurch wenig Einfluss auf die Darstellung der Parameter und die Vollständigkeit der Daten genommen werden konnte.

Allerdings liegen in der retrospektiven Datenerfassung auch klar die Stärken dieser Studie. Da eine Komplikation nach einer Leberpunktion ein sehr seltenes Ereignis ist, werden große Datensätze benötigt, um den Einfluss verschiedener Parameter auf das Risiko für Komplikationen zu untersuchen. Durch die retrospektive Datenerfassung konnten 2053 Leberpunktionen an 1889 Patienten in die Studie eingeschlossen werden. Der Erfassungszeitraum geht von Januar 2008 bis Dezember 2018, wodurch die Studie eine Beurteilung anhand von 11 Jahren Daten eines Universitätsklinikums, an welchem regelmäßig Leberpunktionen stattfinden, erlaubt. Die Studie bietet eine mit anderen Studien

Diskussion

vergleichbar große Fallzahl an Leberpunktionen. Eine weitere Stärke der retrospektiven Datenerfassung ist die unbeeinflusste Datenerhebung, da zum Zeitpunkt der Datenerhebung noch keine Studie durchgeführt wurde und somit auch keine Ziele einer möglichen Studie bekannt waren.

Im Vergleich zu anderen Studien lässt sich festhalten, dass diese Studie eine andere Einteilung der Komplikationen vornimmt. Wie bereits erwähnt wurden postinterventionelle abdominelle Schmerzen nicht zu den Komplikationen gezählt, sondern gesondert betrachtet. Außerdem wurden Kreislaufreaktionen und kutane Nachblutungen nicht bei den leichten oder schweren Komplikationen berücksichtigt. Aber wie in den meisten anderen Studien wurde die Einteilung der leichten und schweren Komplikationen anhand der Notwendigkeit einer Intervention vorgenommen.

Die Ergebnisse der Studie zeigen, dass postinterventionelle Komplikationen nach perkutaner sonographisch gesteuerter Leberpunktion auftreten. Auch das Versterben nach diesem Eingriff kommt vor, auch wenn es in dieser Studie nur einmal auftrat. Für die klinische Routine lässt sich aus der Studie ableiten, dass bei Patienten, bei welchen eine perkutane Leberpunktion durchgeführt werden soll, auf bestimmte Parameter geachtet werden sollte, welche das Risiko für postinterventionelle Komplikationen erhöhen. Zu diesen Parametern gehören insbesondere ein fortgeschrittenes Alter, viel Aszites, eine Leberzirrhose und ein schlechter Gerinnungsstatus. Außerdem zeigten die Nadeldicke und die Verwendung beider Zugangswege eine höhere Komplikationsrate, wobei hier der Zusammenhang mit der Leberzielpunktion beachtet werden sollte. Es ist sinnvoll, vor einer Leberpunktion modifizierbare Risikofaktoren zu beheben und Risikofaktoren, welche nicht modifizierbar sind, zu minimieren.

Außerdem lassen sich aus der Studie Aussagen zum Patientenmanagement nach einer Leberpunktion ableiten. Die untersuchten Parameter Hämoglobin-Abfall und postinterventionelle abdominelle Schmerzen zeigten sich als keine geeigneten Indikatoren für oder gegen eine postinterventionelle Komplikation. Deshalb sollte nach einer Leberpunktion die Aufmerksamkeit besonders auf einer Kontroll-Sonographie liegen. Diese Analyse ist eine Besonderheit dieser Studie,

Diskussion

da diese nach unserem Wissen noch in keiner anderen Studie durchgeführt wurde.

Insgesamt lässt sich festhalten, dass diese Studie mit 13 Parametern eine umfassende Analyse verschiedener patienten- und verfahrensbezogener Risikofaktoren bietet, während andere Studien sich meist auf wenige einzelne dieser Parameter beschränken. Der Zusammenhang zwischen den Parametern und dem Komplikationsrisiko wurde mittels Kreuztabellen und binär logistischer Regression untersucht und aus den Ergebnissen lassen sich bedeutende Aussagen für die klinische Routine ableiten, die das individuelle Risiko von Patienten für Komplikationen nach einer Leberpunktion minimieren können.

5 Zusammenfassung

In dieser Studie wurde untersucht, wie sicher die am Universitätsklinikum Tübingen durchgeführte perkutane sonographisch gesteuerte Leberpunktion in der Anwendung ist. Dafür wurden für den Zeitraum von Januar 2008 bis Dezember 2018 retrospektiv verschiedene patienten- und verfahrensbezogene Parameter sowie das Auftreten und die Art der Komplikationen erfasst und statistisch ausgewertet. Anhand der Daten des Patientenkollektivs wurden die Komplikationsrate und Risikofaktoren für postinterventionelle Komplikationen erhoben. Außerdem wurde untersucht, ob die Änderung des Hämoglobin-Wertes der Patienten vor und nach der Punktion sowie das Auftreten postinterventioneller abdomineller Schmerzen zur frühzeitigen Erkennung von Komplikationen beitragen, und ob bestimmte Parameter einen Einfluss auf die histopathologische Verwertbarkeit des gewonnenen Gewebes haben.

Bei 2053 Punktionen an 1889 Patienten lässt sich eine Komplikationsrate von 3,22% verzeichnen. Davon waren 2,05% leichte Komplikationen, welche keine Intervention nötig machten, und 0,54% schwere Komplikationen, derer es eine Intervention bedarf. Die Mortalitätsrate lag bei 0,05%. In der Analyse der patientenbezogenen Parameter zeigte sich, dass bei den Patienten vor allem auf Aszites, eine fortgeschrittene Leberzirrhose und einen schlechten Gerinnungsstatus geachtet werden sollte. Ein leitliniengerechtes Absetzen von Antikoagulantien und ein präinterventionelles Verbessern der Gerinnung können das Risiko für Komplikationen reduzieren. Außerdem sollte darauf geachtet werden, dass ein höheres Alter der Patienten auch mit einem größeren Risiko für Komplikationen einhergeht.

Bei den verfahrensbezogenen Parametern zeigte sich, dass sich bei Punktion durch zwei Zugangswege das Risiko für schwere Komplikationen signifikant erhöht im Vergleich zur Punktion durch nur einen Zugangsweg. Deshalb sollte vor der Punktion der beste Zugangsweg festgelegt werden und auch nur durch diesen punktiert werden. Es zeigte sich ebenfalls, dass die Indikation zur Leberzielpunktion einen größeren Einfluss auf das Komplikationsrisiko hat als die verwendete Nadeldicke. Durch schwierigere Lokalisation und vermehrte

Zusammenfassung

Durchblutung von Lebertumoren sowie schlechterem Allgemeinzustand von Tumorpatienten stellen Leberzielpunktionen ein erhöhtes Risiko für postinterventionelle Komplikationen dar. Deshalb sollten besonders bei diesen Punktionen modifizierbare Risikofaktoren verringert werden. Die Chiba-Nadel zeigte sich als keine geeignete Nadel für die Leberpunktion, da sie mit einer höheren Komplikationsrate und einer schlechteren Repräsentativität des biopsierten Gewebes einhergeht. Den besten Einfluss auf die Repräsentativität des biopsierten Lebergewebes in der histopathologischen Beurteilung hatte die Nadeldicke, da mit der dicksten Nadel die meisten repräsentativen Ergebnisse erzielt werden konnten.

Durch die Analyse des Abfalls des Hämoglobinwertes nach der Punktion konnte die Studie zeigen, dass dies kein geeigneter Parameter ist, um eine Blutungskomplikation zu erkennen oder auszuschließen. Auch das Auftreten oder Fehlen von postinterventionellen abdominellen Schmerzen zeigte sich als kein guter Indikator für oder gegen eine Komplikation. Das bedeutet für den klinischen Alltag, dass eine Kontroll-Sonographie nach Punktion große Relevanz hat, um Komplikationen nach Leberpunktionen zu erkennen.

Die Studie bietet eine umfassende Analyse der Risikofaktoren für postinterventionelle Komplikationen bei perkutanen Leberpunktionen, welche im klinischen Alltag berücksichtigt und gegebenenfalls modifiziert werden sollten, um die Komplikations- und Mortalitätsrate zu senken und so eine bestmögliche Patientenversorgung gewährleisten zu können.

6 Literaturverzeichnis

- ABBATTISTA, T., RIDOLFI, F., CIABATTONI, E., MARINI, F., BENDIA, E., BRUNELLI, E. & BUSILACCHI, P. 2008. Diagnosis of liver cirrhosis by transit-time analysis at contrast-enhanced ultrasonography. *Radiol Med*, 113, 860-74. DOI: 10.1007/s11547-008-0292-3.
- ACTIS, G. C., 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.
- AHMAD, W., IJAZ, B., GULL, S., ASAD, S., KHALIQ, S., JAHAN, S., SARWAR, M. T., KAUSAR, H., SUMRIN, A., SHAHID, I. & HASSAN, S. 2011. A brief review on molecular, genetic and imaging techniques for HCV fibrosis evaluation. *Virologia*, 8, 53. DOI: 10.1186/1743-422x-8-53.
- ALLAN, R., THOIRS, K. & PHILLIPS, M. 2010. Accuracy of ultrasound to identify chronic liver disease. *World journal of gastroenterology*, 16, 3510-3520. DOI: 10.3748/wjg.v16.i28.3510.
- ANGULO, P. 2007. Obesity and nonalcoholic fatty liver disease. *Nutr Rev*, 65, S57-63. DOI: 10.1111/j.1753-4887.2007.tb00329.x.
- ATWELL, T. D., SMITH, R. L., HESLEY, G. K., CALLSTROM, M. R., SCHLECK, C. D., HARMSEN, W. S., CHARBONEAU, J. W. & WELCH, T. J. 2010. Incidence of Bleeding After 15,181 Percutaneous Biopsies and the Role of Aspirin. *American Journal of Roentgenology*, 194, 784-789. DOI: 10.2214/AJR.08.2122.
- AUBÉ, C., OBERTI, F., KORALI, N., NAMOUR, M. A., LOISEL, D., TANGUY, J. Y., VALSESIA, E., PILETTE, C., ROUSSELET, M. C., BEDOSSA, P., RIFFLET, H., MAÏGA, M. Y., PENNEAU-FONTBONNE, D., CARON, C. & CALÈS, P. 1999. Ultrasonographic diagnosis of hepatic fibrosis or cirrhosis. *J Hepatol*, 30, 472-8. DOI: 10.1016/s0168-8278(99)80107-x.
- BABB, R. R. & JACKMAN, R. J. 1989. Needle biopsy of the liver. A critique of four currently available methods. *The Western journal of medicine*, 150, 39-42.
- BATESON, M. C., HOPWOOD, D., DUGUID, H. L. & BOUCHIER, I. A. 1980. A comparative trial of liver biopsy needles. *Journal of clinical pathology*, 33, 131-133. DOI: 10.1136/jcp.33.2.131.

Literaturverzeichnis

- BECKER, U., DEIS, A., SØRENSEN, T. I., GRØNBAEK, M., BORCH-JOHNSEN, K., MÜLLER, C. F., SCHNOHR, P. & JENSEN, G. 1996. Prediction of risk of liver disease by alcohol intake, sex, and age: a prospective population study. *Hepatology*, 23, 1025-9. DOI: 10.1002/hep.510230513.
- BEDOSSA, P. 2008. Liver biopsy. *Gastroentérologie Clinique et Biologique*, 32, 4-7. DOI: 10.1016/S0399-8320(08)73989-7.
- BRAVO, A. A., SHETH, S. G. & CHOPRA, S. 2001. Liver Biopsy. *New England Journal of Medicine*, 344, 495-500. DOI: 10.1056/nejm200102153440706.
- BREWER, G. J. & YUZBASIYAN-GURKAN, V. 1992. Wilson disease. *Medicine (Baltimore)*, 71, 139-64. DOI: 10.1097/00005792-199205000-00004.
- BRUNT, E. M., WONG, V. W., NOBILI, V., DAY, C. P., SOOKOIAN, S., MAHER, J. J., BUGIANESI, E., SIRLIN, C. B., NEUSCHWANDER-TETRI, B. A. & RINELLA, M. E. 2015. Nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Rev Dis Primers*, 1, 15080. DOI: 10.1038/nrdp.2015.80.
- CHALASANI, N., YOUNOSSI, Z., LAVINE, J. E., CHARLTON, M., CUSI, K., RINELLA, M., HARRISON, S. A., BRUNT, E. M. & SANYAL, A. J. 2018. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*, 67, 328-357. DOI: 10.1002/hep.29367.
- CHANG, Y., KIM, J. I., LEE, B., KIM, S. G., JUNG, M. J., KIM, Y. S., JEONG, S. W., JANG, J. Y. & YOO, J.-J. 2020. Clinical application of ultrasonography-guided percutaneous liver biopsy and its safety over 18 years. *Clin Mol Hepatol*, 26, 318-327. DOI: 10.3350/cmh.2019.0019n.
- CHEVALLIER, P., RUITORT, F., DENYS, A., STACCINI, P., SAINT-PAUL, M. C., OUZAN, D., MOTAMEDI, J. P., TRAN, A., SCHNYDER, P. & BRUNETON, J. N. 2004. Influence of operator experience on performance of ultrasound-guided percutaneous liver biopsy. *Eur Radiol*, 14, 2086-91. DOI: 10.1007/s00330-004-2407-0.
- CHILD, C. G. & TURCOTTE, J. G. 1964. Surgery and portal hypertension. *Major Probl Clin Surg*, 1, 1-85.
- CHURCH, T. S., KUK, J. L., ROSS, R., PRIEST, E. L., BILTOFT, E. & BLAIR, S. N. 2006. Association of cardiorespiratory fitness, body mass index, and waist circumference to nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*, 130, 2023-30. DOI: 10.1053/j.gastro.2006.03.019.

Literaturverzeichnis

- CH YU, S., METREWELI, C., LAU, W. Y., LEUNG, W. T., LIEW, C. T. & LEUNG, N. W. 1997. Safety of percutaneous biopsy of hepatocellular carcinoma with an 18 gauge automated needle. *Clin Radiol*, 52, 907-11. DOI: 10.1016/s0009-9260(97)80222-x.
- COLOMBO, M., DEL NINNO, E., DE FRANCHIS, R., DE FAZIO, C., FESTORAZZI, S., RONCHI, G. & TOMMASINI, M. A. 1988. Ultrasound-assisted percutaneous liver biopsy: superiority of the Tru-Cut over the Menghini needle for diagnosis of cirrhosis. *Gastroenterology*, 95, 487-9. DOI: 10.1016/0016-5085(88)90509-4.
- CROWNOVER, B. K. & COVEY, C. J. 2013. Hereditary hemochromatosis. *Am Fam Physician*, 87, 183-90.
- DENZER, U., HELMREICH-BECKER, I., GALLE, P. R. & LOHSE, A. W. 2003. Liver assessment and biopsy in patients with marked coagulopathy: value of mini-laparoscopy and control of bleeding. *Am J Gastroenterol*, 98, 893-900. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2003.07342.x.
- DE RITIS, F., COLTORTI, M. & GIUSTI, G. 1957. An enzymic test for the diagnosis of viral hepatitis; the transaminase serum activities. *Clin Chim Acta*, 2, 70-4. DOI: 10.1016/0009-8981(57)90027-x.
- DI LELIO, A., CESTARI, C., LOMAZZI, A. & BERETTA, L. 1989. Cirrhosis: diagnosis with sonographic study of the liver surface. *Radiology*, 172, 389-92. DOI: 10.1148/radiology.172.2.2526349.
- DOTTER, C. T. 1964. Catheter Biopsy Experimental Technic for Transvenous Liver Biopsy. *Radiology*, 82, 312-314. DOI: 10.1148/82.2.312.
- FAIRBANKS, K. D. & TAVILL, A. S. 2008. Liver disease in alpha 1-antitrypsin deficiency: a review. *Am J Gastroenterol*, 103, 2136-41; quiz 2142. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2008.01955.x.
- FARIA, S. C., GANESAN, K., MWANGI, I., SHIEHMORTEZA, M., VIAMONTE, B., MAZHAR, S., PETERSON, M., KONO, Y., SANTILLAN, C., CASOLA, G. & SIRLIN, C. B. 2009. MR imaging of liver fibrosis: current state of the art. *Radiographics*, 29, 1615-35. DOI: 10.1148/rg.296095512.
- FARRELL, G. C. & LARTER, C. Z. 2006. Nonalcoholic fatty liver disease: from steatosis to cirrhosis. *Hepatology*, 43, 99-112. DOI: 10.1002/hep.20973.
- FINGEROTH, J. D. 2000. Herpesvirus infection of the liver. *Infect Dis Clin North Am*, 14, 689-719. DOI: 10.1016/s0891-5520(05)70127-6.
- FRERICHS, F. T. 1884. *Über den Diabetes*. Berlin: A. Hirschwald.

Literaturverzeichnis

- FROEHLICH, F., LAMY, O., FRIED, M. & GONVERS, J. J. 1993. Practice and complications of liver biopsy. Results of a nationwide survey in Switzerland. *Dig Dis Sci*, 38, 1480-4. DOI: 10.1007/bf01308607.
- GAIANI, S., GRAMANTIERI, L., VENTUROLI, N., PISCAGLIA, F., SIRINGO, S., D'ERRICO, A., ZIRONI, G., GRIGIONI, W. & BOLONDI, L. 1997. What is the criterion for differentiating chronic hepatitis from compensated cirrhosis? A prospective study comparing ultrasonography and percutaneous liver biopsy. *J Hepatol*, 27, 979-85. DOI: 10.1016/s0168-8278(97)80140-7.
- GANDOLFI, L., ROSSI, A., LEO, P., SOLMI, L. & MURATORI, R. 1985. Indications for laparoscopy before and after the introduction of ultrasonography. *Gastrointest Endosc*, 31, 1-3. DOI: 10.1016/s0016-5107(85)71953-0.
- GATSELIS, N. K., ZACHOU, K., KOUKOULIS, G. K. & DALEKOS, G. N. 2015. Autoimmune hepatitis, one disease with many faces: etiopathogenetic, clinico-laboratory and histological characteristics. *World J Gastroenterol*, 21, 60-83. DOI: 10.3748/wjg.v21.i1.60.
- GENTILUCCI, U. V., SANTINI, D., VINCENZI, B., FIORI, E., PICARDI, A. & TONINI, G. 2006. Chemotherapy-induced steatohepatitis in colorectal cancer patients. *J Clin Oncol*, 24, 5467; author reply 5467-8. DOI: 10.1200/jco.2006.08.1828.
- GILMORE, I. T., BURROUGHS, A., MURRAY-LYON, I. M., 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, 437-41. DOI: 10.1136/gut.36.3.437.
- GONZALEZ, R. S. & WASHINGTON, K. 2018. Primary Biliary Cholangitis and Autoimmune Hepatitis. *Surgical Pathology Clinics*, 11, 329-349. DOI: 10.1016/j.path.2018.02.010.
- GONZALEZ-VALLINA, R., ALONSO, E. M., RAND, E., BLACK, D. D. & WHITINGTON, P. F. 1993. Outpatient percutaneous liver biopsy in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 17, 370-5. DOI: 10.1097/00005176-199311000-00006.
- GREGORIO, G. V., MELI-VERGANI, G. & MOWAT, A. P. 1994. Viral hepatitis. *Arch Dis Child*, 70, 343-8. DOI: 10.1136/adc.70.4.343.
- HANAFEE, W. & WEINER, M. 1967. Transjugular Percutaneous Cholangiography. *Radiology*, 88, 35-39. DOI: 10.1148/88.1.35.

Literaturverzeichnis

- HARTER, K., LEVINE, M. & HENDERSON, S. O. 2015. Anticoagulation drug therapy: a review. *West J Emerg Med*, 16, 11-7. DOI: 10.5811/westjem.2014.12.22933.
- HEESTERMANS, M., POENOU, G., HAMZEH-COGNASSE, H., COGNASSE, F. & BERTOLETTI, L. 2022. Anticoagulants: A Short History, Their Mechanism of Action, Pharmacology, and Indications. *Cells*, 11. DOI: 10.3390/cells11203214.
- HEGARTY, J. E. & WILLIAMS, R. 1984. Liver biopsy: techniques, clinical applications, and complications. *British medical journal (Clinical research ed.)*, 288, 1254-1256. DOI: 10.1136/bmj.288.6426.1254.
- HELLER, M. T. & TUBLIN, M. E. 2014. The role of ultrasonography in the evaluation of diffuse liver disease. *Radiol Clin North Am*, 52, 1163-75. DOI: 10.1016/j.rcl.2014.07.013.
- HENNES, E. M., ZENIYA, M., CZAJA, A. J., PARÉS, A., DALEKOS, G. N., KRAWITT, E. L., BITTENCOURT, P. L., PORTA, G., BOBERG, K. M., HOFER, H., BIANCHI, F. B., SHIBATA, M., SCHRAMM, C., EISENMANN DE TORRES, B., GALLE, P. R., MCFARLANE, I., DIENES, H.-P., LOHSE, A. W. & INTERNATIONAL AUTOIMMUNE HEPATITIS, G. 2008. Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. *Hepatology*, 48, 169-176. DOI: 10.1002/hep.22322.
- HERRMANN, T., SMOLAREK, C., GEHRKE, S., SCHÄFER, M. & STREMMEL, W. 1999. Hämochromatose und Morbus Wilson. *Der Internist*, 40, 513-521. DOI: 10.1007/s001080050365.
- HILGARD, P. & GERKEN, G. 2009. Leberbiopsie und Laparoskopie in der Hepatologie. *Der Gastroenterologe*, 4, 241-254. DOI: 10.1007/s11377-009-0299-x.
- HUSSAIN, S. M., REINHOLD, C. & MITCHELL, D. G. 2009. Cirrhosis and lesion characterization at MR imaging. *Radiographics*, 29, 1637-52. DOI: 10.1148/rg.296095508.
- IDILMAN, I. S., OZDENIZ, I. & KARCAALTINCABA, M. 2016. Hepatic Steatosis: Etiology, Patterns, and Quantification. *Semin Ultrasound CT MR*, 37, 501-510. DOI: 10.1053/j.sult.2016.08.003.
- ISHAK, K. G., SCHIFF E. R. & SCHIFF, L. 1987. Needle biopsy of the liver. *Diseases of the liver, sixth edition*. Edited by L. Schiff and E.R. Schiff. Philadelphia: J.B. Lippincott, 1987. pp 399-441.

- ISHAK, K., BAPTISTA, A., BIANCHI, L., CALLEA, F., DE GROOTE, J., GUDAT, F., DENK, H., DESMET, V., KORB, G., MACSWEEN, R. N. M., PHILLIPS, M. J., PORTMANN, B. G., POULSEN, H., SCHEUER, P. J., SCHMID, M. & THALER, H. 1995. Histological grading and staging of chronic hepatitis. *Journal of Hepatology*, 22, 696-699. DOI: 10.1016/0168-8278(95)80226-6.
- IVERSEN, P. & ROHOLM, K. A. J. 1939. On aspiration biopsy of the liver, with remarks on its diagnostic significance.1. *Acta Medica Scandinavica*, 102, 1-16. DOI: 10.1111/j.0954-6820.1939.tb11833.x.
- JIANG, H. Y., CHEN, J., XIA, C. C., CAO, L. K., DUAN, T. & SONG, B. 2018. Noninvasive imaging of hepatocellular carcinoma: From diagnosis to prognosis. *World J Gastroenterol*, 24, 2348-2362. DOI: 10.3748/wjg.v24.i22.2348.
- JOHANSEN, P. & SVENDSEN, K. N. 1978. Scan-guided fine needle aspiration biopsy in malignant hepatic disease. *Acta Cytol*, 22, 292-6.
- JO, P. C., JANG, H. J., BURNS, P. N., BURAK, K. W., KIM, T. K. & WILSON, S. R. 2017. Integration of Contrast-enhanced US into a Multimodality Approach to Imaging of Nodules in a Cirrhotic Liver: How I Do It. *Radiology*, 282, 317-331. DOI: 10.1148/radiol.2016151732.
- JUDMAIER, G. & KATHREIN, H. 1983. Ultraschallunterstützte perkutane Leber-„blind“-Punktion. *Ultraschall Med*, 4, 81-84.
- KNAUER, C. M. 1978. Percutaneous biopsy of the liver as a procedure for outpatients. *Gastroenterology*, 74, 101-2.
- KUDO, M., ZHENG, R. Q., KIM, S. R., OKABE, Y., OSAKI, Y., IJIMA, H., ITANI, T., KASUGAI, H., KANEMATSU, M., ITO, K., USUKI, N., SHIMAMATSU, K., KAGE, M. & KOJIRO, M. 2008. Diagnostic accuracy of imaging for liver cirrhosis compared to histologically proven liver cirrhosis. A multicenter collaborative study. *Intervirolgy*, 51 Suppl 1, 17-26. DOI: 10.1159/000122595.
- LEBREC, D., GOLDFARB, G., DEGOTT, C., RUEFF, B. & BENHAMOU, J. P. 1982. Transvenous liver biopsy: an experience based on 1000 hepatic tissue samplings with this procedure. *Gastroenterology*, 83, 338-40.
- LEUSCHNER, U. 2003. Primary biliary cirrhosis—presentation and diagnosis. *Clinics in Liver Disease*, 7, 741-758. DOI: 10.1016/S1089-3261(03)00101-6.
- LIM, T. S. & KIM, J. K. 2020. Is liver biopsy still useful in the era of non-invasive tests? *Clin Mol Hepatol*, 26, 302-304. DOI: 10.3350/cmh.2020.0081.

Literaturverzeichnis

- LINDNER, A., BEGEMANN, M., ERTL, F., FRIESER, M., BERNATIK, T. & STROBEL, D. 2012. Sonographisch gesteuerte Leberpunktionen – 10-Jahres-Daten zu Indikationen und Komplikationen. *Z Gastroenterol*, 50, PP6.
- LINDNER, H. 1967. [Limitations and hazards of percutaneous liver biopsy with the Menghini needle. Experiences with 80,000 liver biopsies]. *Dtsch Med Wochenschr*, 92, 1751-7. DOI: 10.1055/s-0028-1106036.
- LIU, T., WANG, X., KARSDAL, M. A., LEEMING, D. J. & GENOVESE, F. 2012. Molecular serum markers of liver fibrosis. *Biomark Insights*, 7, 105-17. DOI: 10.4137/bmi.S10009.
- LOHSE, A. W. & MIELI-VERGANI, G. 2011. Autoimmune hepatitis. *Journal of Hepatology*, 55, 171-182. DOI: 10.1016/j.jhep.2010.12.012.
- LUCATELLO, L. 1895. Lavori del Congressi di Medicina Interna. Rome.
- LUDWIG, J., MCGILL, D. B. & LINDOR, K. D. 1997. Review: nonalcoholic steatohepatitis. *J Gastroenterol Hepatol*, 12, 398-403. DOI: 10.1111/j.1440-1746.1997.tb00450.x.
- LURIE, Y., WEBB, M., CYTTER-KUINT, R., SHTEINGART, S. & LEDERKREMER, G. Z. 2015. Non-invasive diagnosis of liver fibrosis and cirrhosis. *World journal of gastroenterology*, 21, 11567-11583. DOI: 10.3748/wjg.v21.i41.11567.
- LÜTH, S., KANZLER, S., FRENZEL, C., KASPER, H. U., DIENES, H. P., SCHRAMM, C., GALLE, P. R., HERKEL, J. & LOHSE, A. W. 2009. Characteristics and Long-term Prognosis of the Autoimmune Hepatitis/Primary Sclerosing Cholangitis Overlap Syndrome. *Journal of Clinical Gastroenterology*, 43. 75-80.
- LÜTH, S., WEILER-NORMANN, C., SCHRAMM, C. & LOHSE, A. W. 2009. Autoimmunerkrankungen der Leber. *Der Internist*, 50, 310-317. DOI: 10.1007/s00108-008-2254-1.
- MCAFEE, J. H., KEEFFE, E. B., LEE, R. G. & RÖSCH, J. 1992. Transjugular liver biopsy. *Hepatology*, 15, 726-32. DOI: 10.1002/hep.1840150429.
- MCGILL, D. B. 1981. Predicting hemorrhage after liver biopsy. *Digestive Diseases and Sciences*, 26, 385-387. DOI: 10.1007/BF01313578.
- MCGILL, D. B., RAKELA, J., ZINSMEISTER, A. R. & OTT, B. J. 1990. A 21-year experience with major hemorrhage after percutaneous liver biopsy. *Gastroenterology*, 99, 1396-400. DOI: 10.1016/0016-5085(90)91167-5.

- MCPHERSON, S., STEWART, S. F., HENDERSON, E., BURT, A. D. & DAY, C. P. 2010. Simple non-invasive fibrosis scoring systems can reliably exclude advanced fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Gut*, 59, 1265-9. DOI: 10.1136/gut.2010.216077.
- MCVAY, P. A. & TOY, P. T. 1990. Lack of increased bleeding after liver biopsy in patients with mild hemostatic abnormalities. *Am J Clin Pathol*, 94, 747-53. DOI: 10.1093/ajcp/94.6.747.
- MENGHINI, G. 1958. One-second needle biopsy of the liver. *Gastroenterology*, 35, 190-9.
- METHAROM, P., BERNDT, M. C., BAKER, R. I. & ANDREWS, R. K. 2015. Current State and Novel Approaches of Antiplatelet Therapy. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 35, 1327-1338. DOI: 10.1161/ATVBAHA.114.303413.
- MIDIA, M., ODEDRA, D., SHUSTER, A., MIDIA, R. & MUIR, J. 2019. Predictors of bleeding complications following percutaneous image-guided liver biopsy: a scoping review. *Diagnostic and interventional radiology (Ankara, Turkey)*, 25, 71-80. DOI: 10.5152/dir.2018.17525.
- MUELLER, M., KRATZER, W., OEZTUERK, S., WILHELM, M., MASON, R. A., MAO, R. & HAENLE, M. M. 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.
- MYERS, R. P., FONG, A. & SHAHEEN, A. A. 2008. Utilization rates, complications and costs of percutaneous liver biopsy: a population-based study including 4275 biopsies. *Liver Int*, 28, 705-12. DOI: 10.1111/j.1478-3231.2008.01691.x.
- NEMETH, E. & GANZ, T. 2009. The role of hepcidin in iron metabolism. *Acta haematologica*, 122, 78-86. DOI: 10.1159/000243791.
- NORD, H. J. 1992. Complications of Laparoscopy. *Endoscopy*, 24, 693-700.
- ODER, W., GRIMM, G., KOLLEGGER, H., FERENCI, P., SCHNEIDER, B. & DEECKE, L. 1991. Neurological and neuropsychiatric spectrum of Wilson's disease: a prospective study of 45 cases. *J Neurol*, 238, 281-7. DOI: 10.1007/bf00319740.
- PATEL, J., SIGMUND, E. E., RUSINEK, H., OEI, M., BABB, J. S. & TAOULI, B. 2010. Diagnosis of cirrhosis with intravoxel incoherent motion diffusion MRI and dynamic contrast-enhanced MRI alone and in combination: preliminary experience. *J Magn Reson Imaging*, 31, 589-600. DOI: 10.1002/jmri.22081.

- PERRAULT, J., MCGILL, D. B., OTT, B. J. & TAYLOR, W. F. 1978. Liver biopsy: complications in 1000 inpatients and outpatients. *Gastroenterology*, 74, 103-6.
- PICCININO, F., SAGNELLI, E., PASQUALE, G., GIUSTI, G., BATTOCCHIA, A., BERNARDI, M., BERTOLAZZI, R., BIANCHI, F. B., BRUNELLI, E., BUDILLON, G., BUSCARINI, L., CARGNEL, A., CARRARA, G., CARULLI, N., CARUSO, L., CATALDI, V., CELLE, G., CHIANDUSSI, L., CHIESA, L., COLOMBO, M., COLTORTI, M., DE BAC, C., DEL VECCHIO BLANCO, C., DI MARCO, G., FIACCADORI, F., FILIPPAZZO, M. G., FORNARI, F., FRANCAVILLA, A., FREZZA, M., GALLO, V., GALVANI, V., GIVATTO, T., IANNUZZI, C., IZZO, C. M., LE MOLI, S., LONGO, G., MAGNANI, G., MANAI, M., MANENTI, F., MANGHISI, O., MANZILLO, G., MARENCO, G., MIGLIO, F., MOLINO, G., MOSCA, P. G., MOSCHETTA, R., PANELLA, C., PANICHI, G., PARRILLI, G., PASTORE, G., PELUSO, C., PICCIOTTO, A., PILLERI, G., PISI, E., PONZ DE LEON, M., RAGO, M., RAIMONDO, G., REALDI, G., RIZZETTO, M., RIZZO, A., RONCHI, G., ROSSI FANELLI, F., RUGGIERO, G., RUSSO, N., SATTA, A., SANSONNO, D. E., STRUGLIA, C., TOLENTINO, P., TREMOLADA, F., TRISCHITTA, C., VERME, G., VIGANÒ, P., VISCO, G. & ZIVELONGHI, P. 1986. Complications following percutaneous liver biopsy: A multicentre retrospective study on 68 276 biopsies. *Journal of Hepatology*, 2, 165-173. DOI: 10.1016/S0168-8278(86)80075-7.
- PIETRANGELO, A. 2010. Hereditary Hemochromatosis: Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment. *Gastroenterology*, 139, 393-408. DOI: 10.1053/j.gastro.2010.06.013.
- PONGCHAIRERKS, P. 1993. Ultrasound-guided liver biopsy: accuracy, safety and sonographic findings. *J Med Assoc Thai*, 76, 597-600.
- PROTZER, U., MAINI, M. K. & KNOLLE, P. A. 2012. Living in the liver: hepatic infections. *Nature Reviews Immunology*, 12, 201-213. DOI: 10.1038/nri3169.
- PUGH, R. N., MURRAY-LYON, I. M., DAWSON, J. L., PIETRONI, M. C. & WILLIAMS, R. 1973. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg*, 60, 646-9. DOI: 10.1002/bjs.1800600817.
- RATZIU, V., CHARLOTTE, F., HEURTIER, A., GOMBERT, S., GIRAL, P., BRUCKERT, E., GRIMALDI, A., CAPRON, F. & POYNARD, T. 2005. Sampling variability of liver biopsy in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*, 128, 1898-906. DOI: 10.1053/j.gastro.2005.03.084.

Literaturverzeichnis

- REDDY, K. R. & SCHIFF, E. R. 1997. Complications of liver biopsy.
In: Gastrointestinal emergencies, second edition, ed: Taylor, M.B.
Baltimore: Williams & Wilkins, 959-68
- REDDY, K. R. & JEFFERS, L. J. 1999. Evaluation of the liver: liver biopsy and laparoscopy. *Schiff's diseases of the liver*, 1, 245-66.
- REGEV, A., BERHO, M., JEFFERS, L. J., MILIKOWSKI, C., MOLINA, E. G., PYRSOPOULOS, N. T., FENG, Z. Z., REDDY, K. R. & SCHIFF, E. R. 2002. Sampling error and intraobserver variation in liver biopsy in patients with chronic HCV infection. *Am J Gastroenterol*, 97, 2614-8. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2002.06038.x.
- RIEDEL, H. D., FITSCHER, B. A., HEFTER, H., STOHMEYER, G., STREMMEL, W. 1994. Klonierung des Morbus Wilson-Gens. *Z Gastroenterol* 32: 472-473.
- ROCKEY, D. C., CALDWELL, S. H., GOODMAN, Z. D., NELSON, R. C. & SMITH, A. D. 2009. Liver biopsy. *Hepatology*, 49, 1017-1044. DOI: 10.1002/hep.22742.
- RONOT, M., ASSELAH, T., PARADIS, V., MICHOUX, N., DORVILLIUS, M., BARON, G., MARCELLIN, P., VAN BEERS, B. E. & VILGRAIN, V. 2010. Liver fibrosis in chronic hepatitis C virus infection: differentiating minimal from intermediate fibrosis with perfusion CT. *Radiology*, 256, 135-42. DOI: 10.1148/radiol.10091295.
- RÖSCH, J., LAKIN, P. C., ANTONOVIC, R. & DOTTER, C. T. 1973. Transjugular Approach to Liver Biopsy and Transhepatic Cholangiography. *New England Journal of Medicine*, 289, 227-231. DOI: 10.1056/NEJM197308022890501.
- RUBEN, R. A. & CHOPRA, S. 1987. Bile peritonitis after liver biopsy: nonsurgical management of a patient with an acute abdomen: a case report with review of the literature. *Am J Gastroenterol*, 82, 265-8.
- SAUTEREAU, D., VIRE, O., CAZES, P. Y., CAZALS, J. B., CATANZANO, G., CLAUDE, R. & PILLEGAND, B. 1987. Value of sonographically guided fine needle aspiration biopsy in evaluating the liver with sonographic abnormalities. *Gastroenterology*, 93, 715-8. DOI: 10.1016/0016-5085(87)90432-x.
- SCHEIMANN, A. O., BARRIOS, J. M., AL-TAWIL, Y. S., GRAY, K. M. & GILGER, M. A. 2000. Percutaneous liver biopsy in children: impact of ultrasonography and spring-loaded biopsy needles. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, 31, 536-539. DOI: 10.1097/00005176-200011000-00015.

Literaturverzeichnis

- SCHEUER, P. J. 1970. Liver biopsy in the diagnosis of cirrhosis. *Gut*, 11, 275-8. DOI: 10.1136/gut.11.3.275.
- SCHROTH, S., KOCZULLA, R., HERR, C., GREULICH, T., WALTHERS, E. M., VOGELMEIER, C. & BALS, R. 2009. [Alpha-1-antitrypsin deficiency: diagnosis and therapy of the lung disease]. *Pneumologie*, 63, 335-41; quiz 342-3. DOI: 10.1055/s-0029-1214718.
- SCHUPFER, F. 1907. De la possibilité de faire intra vitam un diagnostic histopathologique précis des maladies du foie et de la rate. *Sem. Méd.* 27: 229-230
- SCHWARZ, K. B. & BALISTRERI, W. 2002. Viral Hepatitis. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 35.
- SEEFF, L. B., EVERSON, G. T., MORGAN, T. R., CURTO, T. M., LEE, W. M., GHANY, M. G., SHIFFMAN, M. L., FONTANA, R. J., DI BISCEGLIE, A. M., BONKOVSKY, H. L. & DIENSTAG, J. L. 2010. Complication rate of percutaneous liver biopsies among persons with advanced chronic liver disease in the HALT-C trial. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 8, 877-83. DOI: 10.1016/j.cgh.2010.03.025.
- SEITZ, H. K., BATALLER, R., CORTEZ-PINTO, H., GAO, B., GUAL, A., LACKNER, C., MATHURIN, P., MUELLER, S., SZABO, G. & TSUKAMOTO, H. 2018. Alcoholic liver disease. *Nat Rev Dis Primers*, 4, 16. DOI: 10.1038/s41572-018-0014-7.
- SHAH, A. B., CHERNOV, I., ZHANG, H. T., ROSS, B. M., DAS, K., LUTSENKO, S., PARANO, E., PAVONE, L., EVGRAFOV, O., IVANOVA-SMOLENSKAYA, I. A., ANNERÉN, G., WESTERMARK, K., URRUTIA, F. H., PENCHASZADEH, G. K., STERNLIEB, I., SCHEINBERG, I. H., GILLIAM, T. C. & PETRUKHIN, K. 1997. Identification and analysis of mutations in the Wilson disease gene (ATP7B): population frequencies, genotype-phenotype correlation, and functional analyses. *Am J Hum Genet*, 61, 317-28. DOI: 10.1086/514864.
- SHAH, A. G., LYDECKER, A., MURRAY, K., TETRI, B. N., CONTOS, M. J. & SANYAL, A. J. 2009. Comparison of noninvasive markers of fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 7, 1104-12. DOI: 10.1016/j.cgh.2009.05.033.
- SHARMA, S., KHALILI, K. & NGUYEN, G. C. 2014. Non-invasive diagnosis of advanced fibrosis and cirrhosis. *World journal of gastroenterology*, 20, 16820-16830. DOI: 10.3748/wjg.v20.i45.16820.
- SHERLOCK, S., DICK, R. & VAN LEEUWEN, D. J. 1985. Liver biopsy today: The Royal Free Hospital experience. *Journal of Hepatology*, 1, 75-85. DOI: 10.1016/S0168-8278(85)80070-2.

- SHERMAN, K. E., GOODMAN, Z. D., SULLIVAN, S. T. & FARIS-YOUNG, S. 2007. Liver biopsy in cirrhotic patients. *Am J Gastroenterol*, 102, 789-93. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2007.01110.x.
- SHORT, S. S., PAPILLON, S., HUNTER, C. J., STANLEY, P., KERKAR, N., WANG, L., AZEN, C. & WANG, K. 2013. Percutaneous liver biopsy: pathologic diagnosis and complications in children. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, 57, 644-8. DOI: 10.1097/MPG.0b013e3182a0e0d8.
- SILVA, M. A., HEGAB, B., HYDE, C., GUO, B., BUCKELS, J. A. & MIRZA, D. F. 2008. Needle track seeding following biopsy of liver lesions in the diagnosis of hepatocellular cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gut*, 57, 1592-6. DOI: 10.1136/gut.2008.149062.
- SINGAL, A. K. & ANAND, B. S. 2013. Recent trends in the epidemiology of alcoholic liver disease. *Clin Liver Dis (Hoboken)*, 2, 53-56. DOI: 10.1002/cld.168.
- SPYCHER, C., ZIMMERMANN, A. & REICHEN, J. 2001. The diagnostic value of liver biopsy. *BMC Gastroenterology*, 1, 12. DOI: 10.1186/1471-230X-1-12.
- STERLING, R. K., LISSEN, E., CLUMECK, N., SOLA, R., CORREA, M. C., MONTANER, J., M, S. S., TORRIANI, F. J., DIETERICH, D. T., THOMAS, D. L., MESSINGER, D. & NELSON, M. 2006. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. *Hepatology*, 43, 1317-25. DOI: 10.1002/hep.21178.
- STÖLZEL, U. & TANNAPFEL, A. 2000. [Indications for liver biopsy in liver tumors]. *Zentralbl Chir*, 125, 606-9.
- STREMMEL, W., MEYERROSE, K. W., NIEDERAU, C., HEFTER, H., KREUZPAINTNER, G. & STROHMEYER, G. 1991. Wilson disease: clinical presentation, treatment, and survival. *Ann Intern Med*, 115, 720-6. DOI: 10.7326/0003-4819-115-9-720.
- SUMIDA, Y., NAKAJIMA, A. & ITOH, Y. 2014. Limitations of liver biopsy and non-invasive diagnostic tests for the diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis. *World journal of gastroenterology*, 20, 475-485. DOI: 10.3748/wjg.v20.i2.475.
- TANNAPFEL, A., DENK, H., DIENES, H.-P., LANGNER, C., SCHIRMACHER, P., TRAUNER, M. & FLOTT-RAHMEL, B. 2011. Histopathological diagnosis of non-alcoholic and alcoholic fatty liver disease. *Virchows Archiv*, 458, 511-523. DOI: 10.1007/s00428-011-1066-1.

- TANNAPFEL, A., DIENES, H.-P. & LOHSE, A. W. 2012. Indikationen zur Leberbiopsie. *Dtsch Arztebl International*, 109, 477-483. DOI: 10.3238/arztebl.2012.0477.
- TAOULI, B., TOLIA, A. J., LOSADA, M., BABB, J. S., CHAN, E. S., BANNAN, M. A. & TOBIAS, H. 2007. Diffusion-weighted MRI for quantification of liver fibrosis: preliminary experience. *AJR Am J Roentgenol*, 189, 799-806. DOI: 10.2214/ajr.07.2086.
- TAPPER, E. B. & LOK, A. S. 2017. Use of Liver Imaging and Biopsy in Clinical Practice. *N Engl J Med*, 377, 756-768. DOI: 10.1056/NEJMra1610570.
- TERJUNG, B., LEMNITZER, I., DUMOULIN, F. L., EFFENBERGER, W., BRACKMANN, H. H., SAUERBRUCH, T. & SPENGLER, U. 2003. Bleeding complications after percutaneous liver biopsy. An analysis of risk factors. *Digestion*, 67, 138-45. DOI: 10.1159/000071293.
- THALER, H. 1969. Historischer Überblick. 1-2. In: THALER, H. (ed.) *Leberbiopsie: Ein klinischer Atlas der Histopathologie*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
- THAMPANITCHAWONG, P. & PIRATVISUTH, T. 1999. Liver biopsy: complications and risk factors. *World J Gastroenterol*, 5, 301-304. DOI: 10.3748/wjg.v5.i4.301.
- THANOS, L., ZORMPALA, A., PAPAIOANNOU, G., MALAGARI, K., BROUNTZOS, E. & KELEKIS, D. 2005. Safety and efficacy of percutaneous CT-guided liver biopsy using an 18-gauge automated needle. *European Journal of Internal Medicine*, 16, 571-574. DOI: 10.1016/j.ejim.2005.06.010.
- TISCHOFF, I. & TANNAPFEL, A. 2007. Hepatozelluläres Karzinom und Cholangiokarzinom - Unterschiedliche Prognose, Pathogenese und Therapie. *Zentralbl Chir*, 132, 300-305. DOI 10.1055/s-2007-981195.
- VAN BEERS, B. E., LECONTE, I., MATERNE, R., SMITH, A. M., JAMART, J. & HORMANS, Y. 2001. Hepatic perfusion parameters in chronic liver disease: dynamic CT measurements correlated with disease severity. *AJR Am J Roentgenol*, 176, 667-73. DOI: 10.2214/ajr.176.3.1760667.
- VAN DER POORTEN, D., KWOK, A., LAM, T., RIDLEY, L., JONES, D. B., NGU, M. C. & LEE, A. U. 2006. Twenty-year audit of percutaneous liver biopsy in a major Australian teaching hospital. *Intern Med J*, 36, 692-9. DOI: 10.1111/j.1445-5994.2006.01216.x.

Literaturverzeichnis

- VAN THIEL, D. H., GAVALER, J. S., WRIGHT, H. & TZAKIS, A. 1993. Liver biopsy. Its safety and complications as seen at a liver transplant center. *Transplantation*, 55, 1087-90. DOI: 10.1097/00007890-199305000-00029.
- WAI, C. T., GREENSON, J. K., FONTANA, R. J., KALBFLEISCH, J. D., MARRERO, J. A., CONJEEVARAM, H. S. & LOK, A. S. 2003. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*, 38, 518-26. DOI: 10.1053/jhep.2003.50346.
- WALDSTEIN, S. S. & SZANTO, P. B. 1950. Accuracy of sampling by needle biopsy in diffuse liver disease. *Arch Pathol (Chic)*, 50, 326-8.
- WESTHEIM, B. H., ØSTENSEN, A. B., AAGENÆS, I., SANENGEN, T. & ALMAAS, R. 2012. Evaluation of risk factors for bleeding after liver biopsy in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 55, 82-7. DOI: 10.1097/MPG.0b013e318249c12a.
- WESTHEIM, B. H., AAGENÆS, I., ØSTENSEN, A. B., SANENGEN, T. & ALMAAS, R. 2013. Effect of operator experience and frequency of procedure performance on complication rate after ultrasound-guided percutaneous liver biopsies. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 57, 638-43. DOI: 10.1097/MPG.0b013e3182a0c7a5.
- WHITMIRE, L. F., GALAMBOS, J. T., PHILLIPS, V. M., SEWELL, C. W., ERWIN, B. C., TORRES, W. E., GEDGAUDAS-MCCLEES, R. K. & BERNARDINO, M. E. 1985. Imaging guided percutaneous hepatic biopsy: diagnostic accuracy and safety. *J Clin Gastroenterol*, 7, 511-5. DOI: 10.1097/00004836-198512000-00014.
- WIEGARD, C., SCHRAMM, C. & LOHSE, A. W. 2009. Scoring Systems for the Diagnosis of Autoimmune Hepatitis: Past, Present, and Future. *Semin Liver Dis*, 29, 254-261. DOI 10.1055/s-0029-1233532.
- WIJEYERATNE, Y. D. & HEPTINSTALL, S. 2011. Anti-platelet therapy: ADP receptor antagonists. *Br J Clin Pharmacol*, 72, 647-57. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2011.03999.x.
- YU, S. C., LAU, W. Y., LEUNG, W. T., LIEW, C. T., LEUNG, N. W. & METREWELI, C. 1998. Percutaneous biopsy of small hepatic lesions using an 18 gauge automated needle. *Br J Radiol*, 71, 621-4. DOI: 10.1259/bjr.71.846.9849384.
- ZISSEN, M. H., WANG, Z. J., YEE, J., ASLAM, R., MONTO, A. & YEH, B. M. 2013. Contrast-enhanced CT quantification of the hepatic fractional extracellular space: correlation with diffuse liver disease severity. *AJR Am J Roentgenol*, 201, 1204-10. DOI: 10.2214/ajr.12.10039.

7 Erklärungen zum Eigenanteil

Die Arbeit wurde am Universitätsklinikum Tübingen in der Abteilung Innere Medizin I - Gastroenterologie, Gastrointestinale Onkologie, Hepatologie, Infektiologie und Geriatrie unter Betreuung von Prof. Dr. Nisar Peter Malek und Priv.-Doz. Dr. Thomas Klag durchgeführt. Die Konzeption der Studie erfolgte in Zusammenarbeit mit Priv.-Doz. Dr. med. Thomas Klag, habilitierter Betreuer, und Dr. Ronald Keller, Mentor. Die Datenerhebung wurde nach Einarbeitung von Dr. Ronald Keller von mir eigenständig durchgeführt. Die statistische Auswertung erfolgte nach Beratung durch das Institut für klinische Epidemiologie und angewandte Biometrie Tübingen mit Frau You-Shan Feng durch mich. Ich versichere, das Manuskript selbständig unter Anleitung von Priv.-Doz. Dr. Thomas Klag und Dr. Ronald Keller verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Datum, Ort, Unterschrift

8 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen Personen meinen großen Dank aussprechen, die mich bei der Anfertigung meiner Doktorarbeit unterstützt haben.

Mein besonderer Dank gilt Priv.-Doz. Dr. Thomas Klag und Dr. Ronald Keller für die ausgezeichnete Betreuung und große Unterstützung bei der Durchführung der gesamten Arbeit. Vielen Dank an Prof. Dr. Nisar Peter Malek, der sich dazu bereit erklärt hat, die Zweitbetreuung für mein Promotionsprojekt zu übernehmen. Außerdem möchte ich mich bei Prof. Dr. Michael Haap für die wissenschaftliche Begleitung meines Promotionsprojektes und die Zweitkorrektur der Dissertation bedanken. Nicht zuletzt danke ich allen Mitarbeitern und Mitarbeiterinnen des Promotionsbüros Tübingen für ihre hervorragende Arbeit, durch die eine Promotion an der Universität Tübingen möglich ist.

Bei dieser Arbeit wurde die methodische Beratung des Instituts für Klinische Epidemiologie und angewandte Biometrie der Universität Tübingen in Anspruch genommen. Für die Unterstützung möchte ich mich bei Frau You-Shan Feng herzlich bedanken. Für die finanzielle Unterstützung möchte ich der Studienstiftung des deutschen Volkes meinen Dank ausdrücken.

Ein großes Dankeschön gilt meinem Freund, der mich zu jedem Zeitpunkt meiner Promotion unterstützt und mich aufgemuntert hat, wenn ich es gebraucht habe. Danke, dass du immer die richtigen Worte findest. Außerdem noch einen besonderen Dank an meine Familie, die immer für mich da ist und mich während meines Studiums und der Anfertigung dieser Doktorarbeit stets unterstützt hat. Vielen Dank an meine Mutter für das Korrekturlesen dieser Arbeit. Und abschließend vielen Dank an alle meine Freundinnen und Freunde für ihre Ermutigungen, Anregungen und lieben Worte.