

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Zentrum für Innere Medizin, I. Medizinische Klinik und Poliklinik

Prof. Dr. Ansgar W. Lohse

Diagnostische Mini - Laparoskopie von Lebererkrankungen: Komplikationen und Risikofaktoren bei 2731 konsekutiven Untersuchungen

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

vorgelegt von:

Victoria Louise Lorenzen
aus New York

Hamburg 2012

**Angenommen von der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 27.02.2013**

**Veröffentlicht mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.**

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: PD Dr. U. Denzer

Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: Prof. Dr. L. Fischer

Prüfungsausschuss, dritte/r Gutachter/in: PD Dr. H. Wege

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	5
1.1 Pathologische Definition der Leberfibrose und Leberzirrhose	5
1.1.2 Ursachen	5
1.1.3 Symptome und klinisches Korrelat	7
1.1.4 Komplikationen	7
1.1.4.1 Portale Hypertension und mögliche Folgen	8
1.1.4.2 Hepatorenales Syndrom.....	9
1.1.4.3 Portosystemische Enzephalopathie	9
1.1.4.4. Hepatozelluläres Karzinom.....	10
1.1.5 Prognose	10
1.2 Diagnostik von Leberfibrose und -zirrhose.....	12
1.2.1 Nicht invasive Tests: Laborparameter	12
1.2.2 Bildgebende Verfahren	14
1.2.2.1 Sonographie	14
1.2.2.2 Transiente Elastographie, Fibroscan.....	15
1.2.2.3 Magnetresonanz Elastographie.....	15
1.2.3 Biopsiegestützte, invasive Verfahren.....	16
1.2.3.1 Perkutane Leberbiopsie	16
1.2.3.2 Transjuguläre Leberbiopsie.....	17
1.2.3.3 Diagnostische Laparoskopie	17
1.2.3.3.1 Grundlagen zur Technik der diagnostischen Laparoskopie.....	18
1.2.3.3.2 Indikationen und Kontraindikationen.....	20
1.2.3.3.3 Komplikationen	22
1.3 Klinische Relevanz einer frühen Zirrhosedagnostik	22
1.4 Ziel der Studie	23
2. Material und Methoden	25
2.1 Patienten	25
2.1.2 Indikationen für die Mini – Laparoskopie	25
2.2 Ein – und Ausschlusskriterien, Risikofaktoren	25
2.3 Studienaufbau	26
2.3.1 Risikofaktoren	29
2.3.2 Definition von Komplikationen und technischen Limitationen.....	29
2.4 Technik der Mini – Laparoskopie	30
2.4.1 Organbiopsie	31
2.4.2 Therapie von Post – Biopsie Blutungen.....	32
2.4.3 Monitoring und Nachsorge nach diagnostischer Mini – Laparoskopie ..	32
2.4.4 Befunddokumentation	33
2.5 Statistik.....	33
3. Ergebnisse	34
3.1 Demographische Daten	34
3.1.2 Patientenkollektiv	34
3.2 Indikationen zur minilaparoskopischen Untersuchung.....	36
3.3 Minilaparoskopie: Makroskopie unter Sicht und erforderliche Interventionen	
38	
3.3.1 3.3.1 Periprozedurale Medikation	38
3.3.2 Makroskopie der Leber unter Sicht.....	38
3.3.3 Erfolg der Prozedur.....	39
3.3.4 Koagulationsverfahren nach erfolgter Leberbiopsie	41

3.5	Komplikationen der diagnostischen Laparoskopie.....	43
3.5.1	Logistische Regressionsanalysen einzelner Komplikationen	46
3.5.1.1	Analyse der Komplikation „Blutung“	46
3.5.1.2	Analyse der Komplikation „Perforation eines Hohlorgans“	47
3.5.1.3	Analyse möglicher Sedations-assoziiierter Komplikationen.....	48
4.	Diskussion.....	49
4.1.	Stellenwert der Laparoskopie beim Staging chronischer Lebererkrankungen 50	
4.2	Vergleich der Biopsieverfahren im Hinblick auf mögliche Risikofaktoren und assoziierte Komplikationen	51
4.2.1	Perkutane Leberbiopsie.....	51
4.2.2	Transjuguläre Leberbiopsie	53
4.2.3	Diagnostische Laparoskopie.....	54
4.3	Vergleich der Komplikationen der internistischen Laparoskopie mit Angaben aus der Literatur	55
4.3.1	Schwerwiegende Komplikationen.....	60
4.3.1.1	Blutungskomplikationen bei eingeschränkter Gerinnung	62
4.3.1.2	Ausgeprägte Adhäsionen	66
4.4	Technische Machbarkeit	67
4.5	Einschränkungen der Studie	68
5.	Zusammenfassung	69
6.	Abkürzungsverzeichnis.....	71
7.	Tabellenverzeichnis.....	74
8.	Abbildungsverzeichnis.....	75
9.	Literaturverzeichnis.....	76
10.	Danksagung	84
11.	Lebenslauf	85
12.	Eidesstattliche Erklärung.....	86

1. Einleitung

1.1 Pathologische Definition der Leberfibrose und Leberzirrhose

Die Leberfibrose und letztendlich die Leberzirrhose stellen die gemeinsame Endstrecke verschiedener chronischer hepatischer Pathologien dar. Ursprünglich wurde die Fibrose als irreversibler Umbauvorgang der Leber verstanden. Heute weiß man, dass sie einem dynamischen Prozess mit der potentiellen Möglichkeit zur Organregeneration unterliegt (Manning and Afdhal 2008). Eine Leberfibrose kann viraler, autoimmuner und toxisch – metabolischer Genese sein und besteht aus einer Ansammlung verschiedener Komponenten fibrillärer extrazellulärer Matrix. Der Umbauvorgang kann letztendlich zum irreversiblen Endstadium, der Leberzirrhose, mit all seinen Komplikationen führen wie portaler Hypertension, hepatozellulärem Karzinom und Organversagen (Manning and Afdhal 2008). Das histopathologische Hauptmerkmal der Leberzirrhose besteht im Umbau der Gewebearchitektur mit Bildung von Regeneratknoten. Dadurch wird die hepatozelluläre Masse reduziert und es resultieren ein Funktionsverlust des Organs sowie Veränderungen des Blutflusses. Induziert wird der fibrotische Umbau durch Aktivierung der hepatischen Sternzellen, die eine vermehrte Ablagerung von Kollagen sowie anderer Komponenten der extrazellulären Matrix initiieren und so Bindegewebsbrücken zwischen benachbarten Portalfeldern und Zentralvenen ausbilden (Bacon 2009).

1.1.2 Ursachen

Diverse chronisch verlaufende Hepatitiden aber auch verschiedene Noxen führen zu einer Leberfibrose und als irreversibles Endstadium zu einer Leberzirrhose. In Europa zählen zu den häufigsten Ursachen ein chronischer Alkoholkonsum und die viral bedingten Hepatitiden. In den westlichen Industrieländern stellt der Alkoholmissbrauch (alcoholic fatty liver disease (AFLD)) mit ungefähr 50% die häufigste Ursache einer Leberzirrhose, chronische Virushepatitiden (Hepatitis B (HBV), Hepatitis C (HCV) und D) sind mit ca. 40% die zweithäufigste Ursache (Bacon 2012). Andere Ursachen machen bis zu 15 % aus und werden im Folgenden

genannt: zu den autoimmunen Lebererkrankungen zählen die Autoimmunhepatitis (AIH), die primär sklerosierende Cholangitis (PSC) und die primär biliäre Zirrhose (PBC). Daneben können auch Stoffwechselerkrankungen zu einem chronischen Leberparenchymschaden führen (Hämochromatose, Morbus Wilson, alpha-1-Antitrypsinmangel, Mukoviszidose), Behinderungen des hepatovenösen Blutflusses (Cirrhose cardiaque bei chronischer Rechtsherzinsuffizienz, Budd – Chiari – Syndrom mit Verschluss der Lebervenen), toxische Lebererkrankungen (medikamenteninduziert) und Tropenerkrankungen (Leberegel, Bilharziose) (Bacon 2012). Eine nicht-alkoholische Steatohepatitis ((NASH), non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD)) liegt vor, wenn bei einer sonographisch gesicherter Fettleber mit erhöhten Transaminasen andere Ursachen chronischer Hepatitiden ausgeschlossen sind und eine übermäßige Alkoholexposition glaubhaft ausgeschlossen werden kann (Buscher 2004). In einigen Fällen bleibt die Ätiologie unklar.

Tabelle 1.1 zeigt die verschiedene Zirrhose – Typen sowie die dazugehörige histologische Morphologie und deren Häufigkeit.

Tabelle 1.1: Ätiologie, Morphologie und Häufigkeit der verschiedenen Zirrhose – Typen

Ätiologie	Vorwiegender morphologischer Typ	Häufigkeit
Alkohol	Mikronodulär	50 %
Biliär (primär, sekundär)	Mikronodulär	5 %
Hämochromatose	Mikronodulär	5 %
Stauung	Mikronodulär	< 1 %
Viral	Makronodulär, gemischt	40 %
Autoimmun	Makronodulär	10 %
Toxine	Makronodulär, gemischt	< 1 %
Stoffwechselerkrankungen	Makro -, mikronodulär, gemischt	< 1 %
Idiopathisch	Makro -, mikronodulär, gemischt	10 – 20%

Die Komplikationen (siehe 1.1.4) sind Folge des histologisch - pathologischen Leberparenchymumbaus.

1.1.3 Symptome und klinisches Korrelat

Eine Leberzirrhose äußert sich oftmals in Allgemeinsymptomen wie Müdigkeit, Abgeschlagenheit und Leistungsminderung. Ebenfalls beobachtet werden ein Meteorismus sowie Druck – und Völlegefühl im Oberbauch, Gewichtsabnahme und Übelkeit (Bacon 2012). Typische Leberhautzeichen wie spider naevi, besonders an Oberkörper und Gesicht, Palmar – und Plantarerythem, Mundwinkelrhagaden sowie Lacklippen und Lackzunge werden während der klinischen Untersuchung immanent. Ein Prurigo simplex sowie eventuelle Kratzspuren, Weißnägel und eine Hautatrophie mit Teleangiectasien werden ebenfalls beobachtet. Bei der Palpation kann zunächst ein vergrößertes Organ auffallen, die fortgeschrittene Leberzirrhose ist durch ein verkleinertes sowie höckeriges Oberflächenprofil gekennzeichnet. Häufiges Begleitphänomen ist die Splenomegalie als Zeichen der portalen Hypertension und im späteren Verlauf der Aszites und Ikterus als Dekompensationszeichen (Bacon 2012).

1.1.4 Komplikationen

Eine Dekompensation der endokrinologisch – metabolischen sowie der synthetischen Organachse, eine portale Hypertension (Lebervenenendruckgradient > 5 mmHg) mit Ausbildung von Umgehungskreisläufen und der Produktion von Aszites, gastroösophageale Varizen mit eventuell auftretenden Blutungen, Ikterus, hepatische Enzephalopathie und die Entwicklung eines hepatozellulären Karzinoms (HCC) gehören zu den möglichen Komplikationen des Leberparenchyumbaues. Weiterhin zu nennen sind eine hämorrhagische Diathese durch insuffiziente Synthese von Gerinnungsfaktoren, eine Thrombozytopenie aufgrund der portalen Hypertension mit Hypersplenismus sowie der erniedrigten Thrombinproduktion, Ausbildung peripherer Ödeme bis zu Anasarka aufgrund einer Hypalbuminämie und Muskelabbau aufgrund dezimierter Eiweißproduktion. Eine reduzierte Gallensäureexkretion kann zu Steatorrhoe führen und der Mangel an fettlöslichen Vitaminen in einer Osteomalazie resultieren. Ebenfalls beobachtet werden Dysglykämien, Dyslipidämien, Störungen von Säure – Basen – und Elektrolythaushaltes, hormonelle Störungen aufgrund der

erhöhten Östrogenwerte, ätiologiebezogene Symptome (dunkles Hautkolorit bei der Hämochromatose, neurologische Erscheinungen beim Morbus Wilson), erhöhte Infektanfälligkeit und ein hepatorenales und – pulmonales Syndrom (Henniges *et al.* 2004; Herringlake and Schmiegel 2009).

1.1.4.1 Portale Hypertension und mögliche Folgen

Der Pfortaderhochdruck ist definiert als Druckerhöhung in der Pfortader auf über 12 mmHg, der im Regelfall zwischen 3 und 6 mmHg liegt. Er entsteht auf dem Boden eines erhöhten portalen Gefäßwiderstandes und wird in prähepatischen, intrahepatischen und posthepatischen Druck klassifiziert. Ist der arterielle Blutfluss im Splanchnikusgebiet erhöht („forward flow“) und der Widerstand im portalen Stromgebiet („backward flow“) ebenfalls kommt es zur portalen Hypertonie. Der portosystemische, transhepatische Druckgradient ist die Differenz zwischen Druck in der Vena portae und Druck in der Vena cava inferior, dieser kann beim Gesunden bis 5 mmHg betragen. Ist er auf über 10 mmHg erhöht, ist die Bildung von Ösophagusvarizen wahrscheinlich, übersteigt er 12 mmHg besteht Rupturgefahr derselben (Rössle *et al.* 1995). Folgen der portalen Hypertonie sind die Ausbildung von Kollateralkreisläufen vom portalen zum kavalen System mit Ausbildung von Ösophagus – und Magenfundusvarizen, rekanalisierter Umbilikalvene (klinisch: „Caput medusae“), Hämorrhoiden, Splenomegalie, hypertensiver Gastropathie und verminderte Entgiftung potentiell toxischer Metabolite mit hepatischer Enzephalopathie. Ebenfalls zu nennen sind gastrointestinale Blutungen und Aszites (Herringlake and Schmiegel 2009).

Gastroösophageale Varizen werden bei 60 % der Patienten mit dekompensierter und 30 % der Patienten mit kompensierter Leberzirrhose bei Diagnosestellung beobachtet (D'Amico *et al.* 1995). Die Letalität der Varizenblutung korreliert mit dem Child Stadium: im Stadium Child A liegt sie unter 10 %, bei Child B bei ca. 25 % und bei Child C bei ca. 50 %. Ohne Rezidivprophylaxe liegt das Risiko einer möglichen Rezidivblutung bei 70 % innerhalb des ersten Jahres, am häufigsten tritt diese innerhalb der ersten sechs Wochen nach der Erstblutung auf (D'Amico *et al.* 1995).

Aszites ist eine Ansammlung seröser Flüssigkeit in der freien Bauchhöhle. Er kommt durch den erhöhten Pfortaderdruck und einen aufgrund der Hypalbuminämie

verminderten kolloidosmotischen Druck zustande. Der sekundäre Hyperaldosteronismus, führt durch die gesteigerte Aldosteronproduktion einerseits und seine verminderte hepatische Inaktivierung andererseits zu einer gesteigerten Natriumrückresorption im proximalen Tubulus mit renaler Wasser – und Natriumretention. Die bedeutendste Komplikation stellt die spontan bakterielle Peritonitis (SBP) dar, von der ca. 15 % der Patienten betroffen sind. Mit Abnahme des Eiweißgehaltes im Aszites steigt das Risiko der Infektion. Die SBP ist ein Zeichen einer infausten Prognose, ihre Letalität liegt bei 50 % (Such and Runyon 1998).

1.1.4.2 Hepatorenales Syndrom

Das hepatorenale Syndrom (HRS) ist gekennzeichnet durch eine progrediente, irreversible Reduktion der glomerulären Filtrationsrate (GFR) und beruht auf einer Vasokonstriktion der renalen Gefäße. Es stellt eine Ausschlussdiagnose dar, bei der andere Ursachen der Nierenfunktionsstörung ausgeschlossen sein müssen, und wird bei ungefähr 10 % der Patienten mit fortgeschrittener Leberzirrhose und Aszites beobachtet. Auslösende Faktoren sind neben Medikamenten und forcierter Diurese, gastrointestinale Blutungen, Parazentese, SBP und Laktuloseüberdosierung mit Diarrhoe und Hypovolämie (Herringlake and Schmiegel 2009). Zwei Formen werden unterschieden. Beim HRS Typ I, der progressiven Verlaufsform, tritt ein schweres Nierenversagen und eine Verdopplung des Kreatinins über 2,5 mg/dl innerhalb von zwei Wochen auf. Die mediane Überlebenszeit beträgt zwei Wochen. Das HRS Typ II ist gekennzeichnet durch einen langsameren Abfall der Nierenfunktion, Kreatininwerten unter 2,5 mg/dl und einem medianen Überleben von sechs Monaten (Herringlake and Schmiegel 2009).

1.1.4.3 Portosystemische Enzephalopathie

Die portosystemische Enzephalopathie (PSE) stellt eine relativ häufige, potentiell reversible Komplikation der Leberzirrhose dar und ist gekennzeichnet durch eine fehlende Entgiftung neurotoxischer Komponenten im Blut, die zum Leberausfallkoma

führen kann. Infolge der Leberinsuffizienz können Ammoniak (NH₃), Mercaptan, Phenole, Fettsäuren und gamma – Aminobuttersäure (GABA) nicht ausreichend entgiftet werden. Auslösender Faktoren für die Progredienz der PSE mit der Gefahr des Leberkomas sind die gastrointestinale Blutung mit vermehrter NH₃ – Freisetzung im Darm (1000 ml Blut = 200 g Eiweiß), eiweißreiche Kost oder Obstipation, Alkalose mit einer verstärkten Diffusion von freiem NH₃ ins Gehirn, Infektionen, Elektrolytstörungen und Medikamente (Herringlake and Schmiegel 2009). Auch ein akutes Leberversagen kann zu einer hepatischen Enzephalopathie führen (Bacon 2009).

1.1.4.4. Hepatozelluläres Karzinom

Die Leberzirrhose ist eine Präkanzerose für das primäre Leberzellkarzinom (hepatozelluläres Karzinom, HCC) und betrifft bis zu 4 % der Zirrhosepatienten pro Jahr. Das HCC entsteht zu über 80 % auf dem Boden einer Leberzirrhose jedweder Genese (Henniges *et al.* 2004). Wichtigste Risikofaktoren sind die chronische Hepatitis B (50 % aller HCC) und C (25 %), aber auch die alkoholbedingte Zirrhose, die Hämochromatose, oder Aflatoxine in Nahrungsmitteln können prädisponieren (Henniges *et al.* 2004).

1.1.5 Prognose

Die Prognose des fibrotischen Umbaus der Leber und letztlich der Zirrhose ist unter anderem abhängig von der Ätiologie der Leberzirrhose und seiner möglichen Behandlungsoptionen. Ein positiver Verlauf ist bei äthyltoxisch bedingtem Parenchyumbau und konsequenter Abstinenz beschrieben. Komplikationen wie Varizenblutung, Organversagen, hepatische Neoplasie und dem Ausmaß der endokrinologischen, metabolischen und synthetischen Funktionseinschränkung kann so entgegengewirkt werden (Henniges *et al.* 2004). Zur Einteilung des Schweregrades der Leberzirrhose werden die Child – Pugh – Kriterien verwendet (Pugh *et al.* 1973). Diese berücksichtigen bestimmte serologische und klinische

Parameter und nehmen anhand dieser eine Einteilung in drei Schweregrade (Child A, B, C) vor.

Tabelle 1.2: Child – Pugh – Kriterien zur Einteilung des Schweregrades einer Zirrhose (Pugh 1973)

	1 Punkt	2 Punkte	3 Punkte
Albumin i.S. (g/dl)	> 3,5	2,8 – 3,5	< 2,8
Bilirubin i.S. (mg/dl)	< 2,0	2,0 – 3,0	> 3,0
Bilirubin (µmol/l)	< 35	35 – 50	> 50
Bilirubin bei PBC und PSC (mg/dl)	< 4	4 – 10	> 10
Bilirubin bei PBC und PSC (µmol/l)	< 70	70 – 170	> 170
Quick (%)	> 70	40 – 70 %	< 40 %
Aszites (Sonographie)	fehlend	leicht	mittelgradig
Enzephalopathie	keine	I - II	III - IV

Addition der Punkte:
 Child A = 5 – 6
 Child B = 7 – 9
 Child C = 10 – 15

Die Stadieneinteilung korreliert mit der 1 – und 2 – Jahres – Überlebensrate (JÜR): Im Stadium Child A leben nach einem Jahr 100 % und nach zwei Jahren 80 %, die 1 – und 2 – JÜR liegen im Stadium B bei 80 bzw. 60 % und im Stadium C bei 45 bzw. 35 % (Pugh *et al.* 1973).

Im Hinblick auf eine sich eventuell transplantationspflichtig entwickelnde chronische Lebererkrankung wurde 2001 von Kamath und Mitarbeitern der MELD score (model of end – stage liver disease) eingeführt (Kamath *et al.* 2001). Er basiert auf den folgenden Parametern, die als zuverlässigste Prädiktoren für den Verlauf einer transplantationspflichtigen Lebererkrankung angesehen werden: Bilirubin im Serum, Kreatinin, international normalized ratio (INR) zur Prothrombin – Zeit Bestimmung und Ätiologie der Lebererkrankung. Er wird dazu verwendet Patienten mit chronischen schweren Leberschädigungen bevorzugt ein Spenderorgan zukommen zu lassen. Die Formel lautet:

$10 \{0.957 \ln(\text{Serumkreatinin}) + 0.378 \ln(\text{Bilirubin ges.}) + 1.12 \ln(\text{INR}) + 0.643\}$

Sollte innerhalb der letzten sieben Tage eine Dialyse stattgefunden haben wird der Kreatininwert auf 4,0 gesetzt. Der Score kann zwischen 6 und 40 Punkten liegen. Je höher sein Wert, desto wahrscheinlicher, dass der Patient in den folgenden drei Monaten ohne Transplantation verstirbt (Kamath *et al.* 2001). Leise und Mitarbeiter entwickelten einen optimierten MELD score zur besseren Prädiktion der Mortalität von Patienten auf der Warteliste und damit effizienteren Organallokation (Leise *et al.* 2011). Er implementiert neue Grenzen für Kreatinin (0,8 und 3,0 mg / dl für untere und obere Grenze) und INR (untere Grenze 1,0 und obere Grenze 3,0). Sie fanden heraus, dass die Natriumkonzentration im Serum einen entscheidenden Einfluss auf die Mortalität hat und Berücksichtigung finden muss (Leise *et al.* 2011).

1.2 Diagnostik von Leberfibrose und -zirrhose

Als genauestes diagnostisches Verfahren im Staging des Leberparenchymumbaus gilt die histologische Untersuchung einer Leberstanzbiopsie. In den letzten Jahren haben sich zusätzlich nicht – invasive Verfahren basierend auf Laborparametern und sonographisch / radiologischen Verfahren wie die transiente Elastographie oder Fibroscan und die magnetresonanztomographische Elastographie (MRE) entwickelt.

1.2.1 Nicht invasive Tests: Laborparameter

Indikatoren einer reduzierten Syntheseleistung der Leber sind neben reduzierten Vitamin K – abhängigen Gerinnungsfaktoren (II, VII, IX, X), messbar an einem verminderten Quick und erhöhter INR, ein reduziertes Antithrombin (AT), eine Hypalbuminämie, eine erniedrigte Cholinesterase und ein erhöhtes Bilirubin. In ca. 80 % der Fälle besteht eine Hypergammaglobulinämie. Ebenfalls im Blut messbar ist eine Thrombozytopenie aufgrund von Hypersplenismus und verminderter hepatischer Thrombopoietinbildung und bei PSE ein erhöhtes Ammoniak mit eventuell bestehender Hypokaliämie. Parameter für eine Leberzellschädigung, die im Rahmen entzündlicher Schübe auftreten können, sind erhöhte Transaminasen (Glutamat- oxalacetat-dehydrogenase (GOT), Glutamat–Pyruvat–Transaminase

(GPT)), gamma – GT und Glutamatdehydrogenase (GLDH). Bei PBC, PSC und cholestatisch verlaufendem Hepatitisschub sind die Cholestaseparameter (alkalische Phosphatase (AP)), gamma – GT, Leucinaminopeptidase (LAP)) und eventuell das Bilirubin erhöht (Herrington and Schmiegel 2009). Als Indikator einer möglichen Kanzerogenese kann ein erhöhtes alpha – Fetoprotein (AFP) herangezogen werden. Zur besseren Fibrose- und Zirrhoseeinteilung erfolgte die Entwicklung direkter und indirekter Marker. Zu den direkten Markern gehören die Glykoproteine Hyaluronsäure (HA), Laminin und Human-Knorpelglykoprotein (YKL-40), die Kollagene (Prokollagene I und III, Typ IV und die 7S Domäne von Kollagen Typ IV), die Kollagenasen und deren Inhibitoren (Matrix metalloproteinasen (MMP) und Gewebsinhibitoren der MMP (TIMP) sowie einzelne Zytokine (transforming growth factor β (TGF- β) und Tumornekrosefaktor β (TNF- β)). Während HA vorwiegend in HBV, HCV, AFLD und NAFLD untersucht wurde und vor allem als Ausschlussmarker einer Leberzirrhose identifiziert werden konnte (McHutchison *et al.* 2000; Murawaki *et al.* 2001; Naveau *et al.* 2005; Santos *et al.* 2005; Suzuki *et al.* 2005), kann YKL-40 vor allem in HCV Patienten als wertvoller Parameter für die Evaluation des Fibrosegrades angesehen werden (Saitou *et al.* 2005). Während Laminin v.a. in Kombination mit Typ IV Kollagen in HCV, AFLD und NAFLD viel versprechende Ergebnisse demonstrieren konnte (Santos *et al.* 2005) und MMP-2 und TIMP-1 akkurat eine Zirrhose detektieren, aber in Differenzierung von frühen Fibroestadien eher als untergeordnete Marker anzusehen sind (Boeker *et al.* 2002), sind TGF- β und TNF- β eher zurückhaltend zu verwenden (Denzer, U. W. and Luth 2009). Des Weiteren existieren verschiedene diagnostische Verfahren wie FibroTest und die Erweiterung ActiTest. Dies sind indirekte Marker einer Leberfibrose und reflektieren Alterationen der Leberfunktion (Denzer, U. W. and Luth 2009). FibroTest beinhaltet Messungen biochemischer Marker (alpha – 2 Makroglobulin, alpha – 2 Globulin, Apolipoprotein A₁, gamma – GT und Gesamtbilirubin) und erzielt so die Einteilung in drei verschiedene Fibroestadien (gering, signifikant, nicht ermittelbar) (Manning and Afdhal 2008). Es ist ein effektiver, alternativ zur Leberbiopsie geeigneter Test zur Evaluation von HBV und HCV, AFLD und NAFLD (Poynard *et al.* 2004). ActiTest ist die Erweiterung des FibroTest um das Enzym GPT und ist geeignet schwerwiegendere Fibroestadien mit größerer entzündlicher Aktivität und Nekrose wiederzugeben (Manning and Afdhal 2008). Beide Tests können zur Kontrolle eines möglichen Ansprechens auf eine antivirale Therapie bei Hepatitis C verwendet

werden (Poynard *et al.* 2003; Poynard *et al.* 2004) und stellen eine Alternative zur Leberbiopsie dar (Poynard *et al.* 2007). Bedacht werden muss, dass sie eine relativ gute diagnostische Sensitivität, aber eine schlechte Spezifität aufweisen.

Ogleich die biochemischen Marker im klinischen Alltag routinemäßig bestimmt werden, sind die kombinierten Indizes nicht einfach zu interpretieren und werden daher nicht regelhaft verwendet (Denzer, U. W. and Luth 2009).

Leichte bis mittelgradige Fibrosegrade werden sowohl durch die indirekten als auch die direkten Marker nicht suffizient detektiert. Die Überlegenheit direkter Marker im Vergleich zu den routinemäßig bestimmten und einfach zugänglichen Laborparametern ist noch nicht abschließend demonstriert und sollte auch vor dem monetären Hintergrund kritisch betrachtet werden (Denzer, U. W. and Luth 2009). Trotz Etablierung und Evaluation direkter und indirekter Marker hepatischer Fibrose, erfüllt keiner die in sie gesetzten Erwartungen und ihre Überlegenheit zu den standardisierten klinischen Evaluationsmethoden bleibt fraglich (Denzer, U. W. and Luth 2009).

1.2.2 Bildgebende Verfahren

Bildgebende Verfahren zur Diagnostik der Leberfibrose sind limitiert auf Patienten mit klaren Zeichen eines zirrhotischen Umbaus bzw. der assoziierten Komplikationen. Die Bildauflösung der Leberoberfläche mit Sonographie, Computertomographie oder Magnetresonanztomographie ist nicht geeignet frühere Stadien der Leberfibrose adäquat zu kategorisieren (Manning and Afdhal 2008). Verlässliche Indikatoren der Zirrhose sind die relative Größenreduktion des rechten Leberlappens bei gleichzeitiger Vergrößerung des linken Leberlappens sowie des Lobus caudatus (Harbin *et al.* 1980; Hess *et al.* 1989; Honda *et al.* 1990).

1.2.2.1 Sonographie

Charakteristisch ist die unregelmäßige, wellige Leberoberfläche. Die Lebervenen sind rarefiziert, der Leberrand ist abgerundet und das Organ weist eine reduzierte Verformbarkeit auf. Ein inhomogenes Organparenchym und Regeneratknoten lassen

auf ein fortgeschrittenes Zirrhosestadium schließen, differentialdiagnostisch ist an ein primäres Leberzellkarzinom zu denken. Liegt zusätzlich eine portale Hypertonie vor ist die maximale Flussgeschwindigkeit im Pfortaderhauptstamm auf unter 12 cm / s vermindert, ebenfalls möglich ist eine Flussumkehr oder ein Pendelfluss (Herringlake and Schmiegel 2009; Bacon 2012).

1.2.2.2 Transiente Elastographie, Fibroscan

Die Elastographie ist eine ultraschallbasierte Methode die Steifigkeit und damit den Fibrosegrad der Leber zu messen. Dazu wird die Fortpflanzungsgeschwindigkeit einer niederfrequenten Vibrationswelle (50 MHz) in der Leber gemessen. Je schneller sich die Welle ausbreitet, desto höher ist der Fibrosegrad (Sandrin *et al.* 2002; Sandrin *et al.* 2003; Kettaneh *et al.* 2007; Manning and Afdhal 2008; Denzer, U. W. and Luth 2009). Fortgeschrittene, signifikante Fibrose – oder Zirrhosestadien können zuverlässiger als frühere Stadien quantifiziert werden (Ziol *et al.* 2005). Zu den technischen Limitationen zählen Aszites und Adipositas. Die transiente Elastographie ist in der Lage mit einer hohen diagnostischen Genauigkeit eine Leberzirrhose unabhängig ihrer Ätiologie zu identifizieren und könnte in den nächsten Jahren die Leberbiopsie möglicherweise ablösen (Friedrich-Rust *et al.* 2008; Denzer, U. W. and Luth 2009). Allerdings ist anzumerken, dass bei Patienten mit akuter Leberinflammation oder extrahepatischer Cholestase die Organsteifigkeit ebenfalls erhöht ist und so falsch positive Ergebnisse erzielt werden können (Arena *et al.* 2008; Millionig *et al.* 2008; Sagir *et al.* 2008).

1.2.2.3 Magnetresonanz Elastographie

Bei dieser neuartigen Methode werden niederfrequente Vibrationen durch die Leber gesendet und mittels Magnetresonanztomogramm (MRT) erfolgt die synchrone Aufzeichnung dieser Beschleunigungen. Das Elastogramm zeigt die Unterschiede in Elastizität und Viskosität an (Manning and Afdhal 2008). Yin und Mitarbeiter konnten eine hohe Sensitivität und Spezifität für die Diskriminierung der einzelnen

Fibrosegrade belegen (Yin *et al.* 2007). Weitere Studien müssen abgewartet werden, um das diagnostische Potential präziser zu bestimmen.

1.2.3 Biopsiegestützte, invasive Verfahren

Die perkutane Leberbiopsie (PLB) ist noch immer der Goldstandard für die histologische Beurteilung einer Leberfibrose. Alternativ erlauben laparoskopisch assistierte Methoden eine visuelle Organbeurteilung und sind sowohl in der Chirurgie als auch in der Gastroenterologie und Hepatologie ein etabliertes Verfahren zur Organbiopsie einschließlich makroskopischer Beurteilung der abdominalen Organstrukturen und ihren möglichen Veränderungen. Die Indikationen sind vor allem das Staging und die Diagnostik diffuser Leberparenchympathologien, am häufigsten Hepatitis B und C sowie NAFLD (Bravo *et al.* 2001).

1.2.3.1 Perkutane Leberbiopsie

Die erste PLB wurde 1923 durchgeführt, aber erst durch die Einführung der von Giorgio Menghini 1958 entwickelten Technik wurde diese zur Standardmethode. Es handelt sich um eine Aspirationsbiopsie, deren intrahepatische Punktionsphase auf eine Sekunde reduziert ist (Menghini 1958). Mittels Ultraschall oder Perkussion wird die Punktionsstelle festgelegt. Dabei wird standardmäßig der rechte Leberlappen punktiert.

Kontraindikationen der perkutanen Technik sind erhöhtes Blutungsrisiko bei eingeschränkter Gerinnung (Thrombozyten $< 60 / \text{nl}$, INR $> 1,5$) (Sharma P 1982; Gilmore *et al.* 1995). Aszites stellt eine relative Kontraindikation dar (Little *et al.* 1996).

Schwerwiegende Komplikationen, meist Blutungskomplikationen (freie intraperitoneale Blutung, intrahepatische oder subkapsuläre Blutung, Hämobilie), treten in 1 bis 5 % der Fälle auf und die Mortalität liegt zwischen 0,1 und 0,3 % (Perrault *et al.* 1978; Piccinino *et al.* 1986; Froehlich *et al.* 1993; Gilmore *et al.* 1995; Lindor *et al.* 1996; Thampanitchawong and Piratvisuth 1999). Als Risikofaktoren für das Auftreten schwerwiegender Komplikationen konnte man Alter, Anzahl der Biopsiegänge, einen zirrhotischen Parenchymbau sowie das Vorliegen einer

neoplastischen Grunderkrankung identifizieren (Denzer, U. 2006). Zusätzlich gibt es zwei ausführlich beschriebene Limitationen: den Stichprobenfehler und die „interobserver-variability“ (Manning and Afdhal 2008). Studien haben ergeben, dass die PLB eine Rate falsch negativer Zirrhosediagnosen zwischen 10 und 30 % aufweist (Pagliaro *et al.* 1983; Maharaj *et al.* 1986; Poniachik *et al.* 1996).

1.2.3.2 Transjuguläre Leberbiopsie

Die transjuguläre Leberpunktion kann im Rahmen einer TIPS – Anlage (transjugulärer intrahepatischer portosystemischer shunt) oder der Messung des hepatisch – venösen Druckgradienten (HPVG) erfolgen (Denzer, U. 2006). Sie wird vor allem dann durchgeführt, wenn ausgeprägte Kontraindikation für eine Leberbiopsie vorliegen wie deutliche Gerinnungsstörungen, massiver Aszites oder Adipositas per magna (Denzer, U. 2006; Kalambokis *et al.* 2007). Unter angiographischer Kontrolle wird die Vena jugularis interna dextra punktiert und der Draht bis in die Vena hepatica dextra vorgeschoben. Die Biopsienadel wird über den Katheter bis ins Leberparenchym vorgeschoben und die korrekte Lage mittels Kontrastmittel überprüft. Der geringe Nadeldurchmesser und die minimale Eindringtiefe von 1 bis 2 cm können fragmentiertere und kleinere Leberstanzylinder bedeuten (Denzer, U. 2006). Zur validen Diagnostik und Grading sollten mindestens 11 Biopsiezylinder im Sinne kompletter Portalfelder gewonnen werden (Kalambokis *et al.* 2007). Die Komplikationsrate liegt zwischen 1,3 und 20,2 % mit einer Mortalität von 0,1 bis 0,5 %. Die intraperitoneale Blutung bei Perforation der Leberkapsel ist eine der schwerwiegenden Komplikationen. Ebenfalls zu nennen sind Pneumothorax, Horner Syndrom, Herzrhythmusstörungen und das Entstehen intrahepatischer arterio–venöser Fisteln (Lebrec 1977; Lipchik *et al.* 1991; McAfee *et al.* 1992; Denzer, U. 2006).

1.2.3.3 Diagnostische Laparoskopie

Die diagnostische Laparoskopie verbindet makroskopische und histologische Beurteilung des Leberparenchyms, eine gezielte Punktion unter Sicht und die

Möglichkeit der Koagulation möglicher Blutungen nach erfolgreicher Probenentnahme. Dies ist gerade in Fällen von zirrhotischem Umbau von Vorteil, da die PLB in diesem Kollektiv in bis zu 34 % falsch negative Ergebnisse erzielt (Nord 1982; Poniachik *et al.* 1996; Denzer, U. *et al.* 2007). Ursächlich hierfür können eine Child A Zirrhose oder eine makronoduläre Zirrhose sein (Helmreich-Becker *et al.* 2003). Ebenfalls können zusätzliche Befunde, wie Mikroabszesse infektiöser Genese oder Granulome bei hepatischer Beteiligung einer Sarkoidose, in Fällen unklarer Hepatopathie diagnostiziert werden (Denzer, U. 2006). Nachteilig im Vergleich zum perkutanen Verfahren ist die größere Invasivität der laparoskopischen Verfahren, da neben Einstichstellen für Insufflationsbesteck und Laparoskopie – Optik weitere Einstichstellen für Biopsie – Instrumente erforderlich sein können. Mit der Entwicklung hin zu minimal invasiveren Instrumenten ist die diagnostische Laparoskopie auch als Verfahren der Mini – Laparoskopie (ML) möglich (Helmreich-Becker *et al.* 1998). Aufgrund der kleineren Gerätedurchmesser, 1,9 mm versus 10 mm für konventionelle Laparoscope, und nur einer Punktionsstelle für die Anlage des Pneumoperitoneums und das Einführen des optischen Instruments ist diese Technik weniger invasiv und bedeutet eine kürzere Untersuchungszeit (Helmreich-Becker *et al.* 1998; Schneider *et al.* 2001). Sie stellt eine sichere Methode bei Patienten mit einem erhöhten Blutungsrisiko dar (Denzer, U. *et al.* 2003 a).

1.2.3.3.1 Grundlagen zur Technik der diagnostischen Laparoskopie

Die konventionelle diagnostische Laparoskopie unterscheidet sich in einigen Bereichen von der minimal – invasiven Laparoskopie. Die verwendeten Instrumente besitzen einen deutlich größeren Durchmesser, der je nach Fabrikat zwischen 10 mm und 3,5 mm liegt. Bei der ML werden Instrumente mit einem Durchmesser von nur 1,9 mm verwendet. Auch die Insertion der konventionellen Geräte erfolgt üblicherweise andersorts, nämlich am Monroe'schen Punkt (Arnold *et al.* 2001) und verlangt mindestens zwei Eingangsorte für Veress – Nadel und Trokar sowie einen zusätzlichen für Nadel – oder Forzepsinsertion zur Biopsie.

Als Eingangsort der ML Optiken wird im Allgemeinen der Kalk'sche Punkt (2 – 3 Querfinger kranial und links lateral des Nabels) gewählt, um die bestmögliche Sicht auf die Oberbauchorgane zu erhalten (Henning, H. and Look 1985 a). Zudem ist nur

ein einziger Punktionsort für die Anlage des Pneumoperitoneums und das Einführen der optischen Instrumente nötig. Sie wird in der Regel in Analgosedierung durchgeführt. Eine ausführliche Beschreibung der Methode erfolgt in Kapitel 2.3 ff.

Bei bekannten Voroperationen und zu erwartenden Adhäsionen, extremer Hepatosplenomegalie, oder falls präinterventionell die Palpation des Abdomens Hindernisse erahnen lässt, kann der Kalk'sche Punkt zu Gunsten eines anderen Eingangsortes verlassen werden. In diesen Fällen kann etwa 2 – 3 cm links unterhalb des Nabels oder bis 10 cm rechts des Nabels (Erlanger Punkt) eingegangen werden. Wegen der Verletzungsgefahr des Ligamentum teres hepatis und eventuell persistierender oder rekanalisierter Vena umbilicalis ist die Region rechts oberhalb des Nabels für die Penetration streng kontraindiziert. Ebenso kann in dieser Region die Gallenblase verletzt werden (Henning, H. and Look 1985 a).

Zur detaillierten Inspektion der Bauchhöhle ohne schmerzhaftes Berührung des Peritoneums wird ein Pneumoperitoneum angelegt. Dieses hebt die vordere Bauchwand von den intraabdominellen Organen ab und schafft somit die nötige Distanz zwischen Organen und Laparoskopieoptik (Henning, H. and Look 1985 a). Als Füllungsgas stehen Stickstoff (N_2O), Kohlenstoffdioxid (CO_2) und gefilterter Sauerstoff (O_2) zur Verfügung. Die Wahl des Gases wird von folgenden Faktoren entscheidend bestimmt:

- Nichtentflammbarkeit
- Resorptionsgeschwindigkeit
- Reiz- und schmerzlose Verträglichkeit für das empfindliche Peritoneum parietale

Man verwendete lange Zeit gefilterte Luft (O_2) als Gas. O_2 besitzt eine sehr geringe Resorptionsgeschwindigkeit, so dass heutzutage hauptsächlich Stickstoff (N_2O) und Kohlenstoffdioxid (CO_2) gebräuchlich sind. Beide Gase zeichnen sich durch hohe Resorptionsgeschwindigkeiten aus. In der Gastroenterologie ist N_2O das Gas der Wahl bei in lokaler Anästhesie durchgeführten laparoskopischen Untersuchungen. Es wird gut vertragen mit fehlenden lokalen oder allgemeinen Reaktionen. Wegen sicherer Nichtentflammbarkeit und aufgrund regelmäßig durchgeführter elektrochirurgischer Maßnahmen bevorzugen Chirurgen und Gynäkologen CO_2 als Füllungsgas. Eine peritoneale Gefäßreaktion und in lokaler Anästhesie empfundene Schmerzen als Nebenwirkung der aufgrund von Feuchtigkeit im Abdomen

entstehenden Kohlensäure (H₂CO₃) werden akzeptiert (Henning, H. and Look 1985 a).

1.2.3.3.2 Indikationen und Kontraindikationen

Zu den Indikationen der diagnostischen Laparoskopie zählt neben Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes, vor allem das Staging chronischer Lebererkrankungen. Die relevanten Indikationen, die die Durchführung einer diagnostischen Laparoskopie rechtfertigen, gibt Tabelle 1.3. wieder:

Tabelle 1.3.: Indikationen zur diagnostischen Laparoskopie

Indikationen der Laparoskopie
Staging chronischer Leberpathologien
Unklare oder fokale Hepatopathien
Staging von Neoplasien
Aszites unklarer Genese
Fieber unklarer Ursache
Leberbiopsie bei erhöhtem Blutungsrisiko <ul style="list-style-type: none">• Gerinnungsstörungen• Infiltrative Hepatopathie• Ausgeprägte portale Hypertension
Erkrankungen des Peritoneums
Milzbiopsie bei unklarer Splenomegalie

(Denzer, UW. and Lohse 2003 b)

Die Kontraindikation können in absolute und relative substratifiziert werden. Tabelle 1.4 stellt diese gegenüber:

Tabelle 1.4.: Kontraindikation für die laparoskopische Leberbiopsie

Absolute Kontraindikationen	Relative Kontraindikationen
Dekompensierte kardiorespiratorische Insuffizienz (ASA IV nur in ITN)	Manifeste Koagulationsstörungen (Quick < 50%, PTT > 60 s, Thrombozyten < 50/nl)
Ileus und Gefahr der Darmperforation	Ausgeprägte portale Hypertension Ausgedehnte Verwachsungen Obstruktive Cholestase

(Henning, Harald *et al.* 1994 a; Helmreich-Becker *et al.* 1998; Denzer, UW. and Lohse 2003 b)

Während Koagulationsstörungen, Hiatus - und andere Hernien, abdominale Adhäsionen, geriatrische Patienten, neonatologische und frühpädiatrische Patienten in der Literatur lange Kontraindikationen darstellten (Henning, Harald *et al.* 1994 a), sind sie heutzutage unter entsprechender Wahl von Vorsichtsmaßnahmen durchaus Teil der Indikationsgruppe. Gerade die Mini – Laparoskopie mit ihren geringeren Gerätedurchmessern stellt hier eine Alternative dar.

Manifeste Koagulationsstörungen, z.B. in Fällen fortgeschrittener oder terminaler Leberzirrhose, und hämatologische Erkrankungen sind heute aufgrund der Substituierbarkeit einzelner Gerinnungsfaktoren nur noch relative Kontraindikationen. Routinemäßig bestimmte Gerinnungsparameter vor einer geplanten Intervention beinhalten Thrombozyten, Prothrombinzeit (PTT), aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT).

Denzer und Kollegen (Denzer, U. *et al.* 2003 a) konnten zeigen, dass die ML in der Diagnostik von Hepatopathien verschiedener Genese mit anschließender Leberbiopsie, die mit einem erhöhten Blutungsrisiko einhergehen, eine sichere Alternative darstellt. In dem untersuchten Patientenkollektiv war die PLB aufgrund von Koagulationsstörungen kontraindiziert. Die ML ermöglichte unter makroskopischer Beurteilung eine prompte Blutstillung der Biopsiestelle, entweder durch Kompression, oder durch Koagulationsverfahren (monopolare Koagulation, Argon – Plasma – Koagulation (APC), Fibrinkleber). Die minimale Traumatisierung durch die Mini – Optiken und den Gebrauch blutungsstillender Verfahren ermöglichen ihren Einsatz bei Patienten mit erhöhtem Blutungsrisiko (Denzer, UW. and Lohse 2003 b).

1.2.3.3.3 Komplikationen

Zu den Komplikationen gehören Schmerzen, Perforation von abdominellen Organen, Galleleck mit anschließender galliger Peritonitis, Gasfehlinufflationen in das Omentum majus oder die Bauchdecke, oder vasovagale Reaktionen. Der Eingangsort der Laparoskopieoptik kann sich in seltenen Fällen entzünden. Im Falle einer laparoskopischen Diagnostik bei Patienten mit malignen Tumoren kann es zu Metastasen am Ort der Insertion der Geräte kommen. Eine andere sehr seltene Komplikation ist die Ausbildung von Hernien (Nord 1992 a). Die schwerwiegendste Komplikation laparoskopischer Verfahren ist die Blutungskomplikation. Hier kann ggf. die operative Revision notwendig werden. Im Einzelfall kann sie sogar letal enden. Sie äußert sich als prolongierte Blutung nach Organbiopsie, Bauchwandblutung bei portaler Hypertension, oder als Hämobilie. Protrahierte Blutungen können in Ausnahmefällen auch mehr als 24 Stunden nach Organbiopsie auftreten.

Risikofaktoren für das Auftreten von Komplikationen sind die maligne Organinfiltration, die portale Hypertonie und eine eingeschränkte Gerinnungsfunktion (Denzer, U. 2006). Schwerwiegende Komplikationsraten der diagnostischen Laparoskopie werden in der Literatur mit 0,15 bis 1,5 % angegeben (Henning, H. and Look 1985 a; Nord 1992 a; Adamek *et al.* 1996). Zu beachten ist der retrospektive Charakter mit möglicher Unterschätzung der Raten. Letale Komplikationen werden mit 0,13 bis 0,49 % beschrieben (Kane and Krejs 1984; Adamek *et al.* 1996).

1.3 Klinische Relevanz einer frühen Zirrhosedagnostik

Leberzirrhose führt zu einem irreversiblen Schaden des Organs und verkürzter Lebenserwartung. Eine frühzeitige Diagnose einer beginnenden Leberzirrhose hat einen großen Einfluss auf Therapieentscheidungen. Die Raten an falsch negativen Werten der perkutanen Leberbiopsie haben dazu geführt, dass zuerst die konventionelle diagnostische Laparoskopie und nun die ML durch geringeren Gerätedurchmesser, geringeren Zeitaufwand und minimal – invasive Methode zum

Goldstandard in Diagnostik chronischer Hepatitiden avanciert ist. Wichtig ist ein früher Beginn einer geeigneten Therapie mit den Zielen der Verlangsamung oder Verhinderung einer Progression der Erkrankung, Prävention und Therapie möglicher Komplikationen, Auslöschung zusätzlicher Noxen und zusätzlicher Traumata und adäquate Transplantationsentscheidung und – Vorbereitung. Zusätzliche Schädigung des Organs und ein Missbrauch bestimmter Substanzen sollte in jedem Fall verhindert werden. So sind hepatotoxische Medikamente oder Wirkstoffe und Alkohol zu unterlassen. Impfungen gegen Hepatitis A - und B - sowie Influenza – Virus und Pneumokokken können ebenfalls zu einer Protektion durch eine mögliche Infektion führen und eine bestehende Organrestfunktion sichern. Die Leberzirrhose im fortgeschrittenen Stadium stellt eine irreversible Organveränderung dar, unklar ist allerdings der Zeitpunkt der Irreversibilität. So kann auch bei Patienten mit adäquater Therapie eine frühe Form der Leberzirrhose oder Fibrose Rückbildungsfähigkeit aufweisen (Bonis *et al.* 2001). Die frühzeitige Diagnosestellung einer beginnenden Leberzirrhose bietet frühe Interventionsmöglichkeiten und so sollte gerade im Hinblick auf minimierbare Mortalität und Morbidität ein Mini – laparoskopisches Screening, neben AFP – Bestimmung und Sonographie, dieser Patienten gewährleistet werden. Ein HCC – Screening detektiert den Tumor schon in einem frühen Stadium, erhöht damit die Wahrscheinlichkeit einer kurativen Therapie und verbessert die Überlebenschancen der Patienten (Kemp *et al.* 2005).

1.4 Ziel der Studie

Die ML ist dem Verfahren der PLB mindestens ebenbürtig und ist in der Detektion einer Leberzirrhose als Verfahren der Wahl anzusehen. Patienten mit erhöhtem Risikoprofil profitieren, da bereits unter Sicht die Biopsiestelle begutachtet werden kann und Blutungen ggf. direkt koaguliert werden können. Obgleich sie vergleichsweise invasiver sowie organisatorisch aufwendiger ist, bedeutet sie ein Zugewinn an Informationen aufgrund direkter Organvisualisation und stellt auch bei voroperierten Patienten ein valides Diagnostikum dar.

Ziel dieser retrospektiven Studie bestand darin, die Komplikationsrate und die Sicherheit der ML mit Leberbiopsie in der Diagnostik akuter, chronischer und unklarer Lebererkrankungen herauszuarbeiten. Zusätzlich wurde die Signifikanz

zuvor definierter Risikofaktoren untersucht. Derzeit liegen kaum vergleichbare Daten zur Komplikationsrate und zur Bedeutung assoziierter Risikofaktoren vor.

2. Material und Methoden

2.1 Patienten

Bei der vorliegenden klinischen Studie handelt es sich um eine retrospektive Analyse aller zwischen 1996 und 2007 durchgeführten minimal invasiven Laparoskopien zur diagnostischen Evaluation verschiedener Erkrankungen der Leber. Ort der Untersuchungen waren die I. Medizinische Klinik der Johannes – Gutenberg Universität zu Mainz (Dezember 1996 bis Dezember 2004) und die I. Medizinische Klinik des Universitätsklinikums Hamburg Eppendorf (März 2005 bis Dezember 2007). Das Gesamtkollektiv setzte sich aus 2731 konsekutiven Fällen zusammen. Eingeschlossen wurden Patienten mit akuten, chronischen sowie unklaren Lebererkrankungen, bei denen keine Kontraindikationen gegen das verwendete Verfahren bestanden. Das Alter der Patienten lag zum Zeitpunkt der Untersuchung zwischen 23 Monaten und 98 Jahren. Die Organbiopsien wurden in mini – laparoskopischer Technik entnommen. Die Befunddokumentation erfolgte in einer Access – Datenbankdatei.

2.1.2 Indikationen für die Mini – Laparoskopie

Zu den Indikationen für eine ML im vorliegenden Kollektiv gehörten Diagnostik, Staging und Verlaufsdokumentation akuter, chronischer und unklarer Hepatopathien. Hauptsächlich setzten sich die Indikationen aus dem Staging bei chronischer Hepatitis C und der Diagnostik bei unklarer Hepatopathie zusammen, gefolgt vom Tumorstaging. Eine genaue Auflistung und Verteilung der einzelnen Indikationen erfolgen im Kapitel 3.2.

2.2 Ein – und Ausschlusskriterien, Risikofaktoren

Einschlusskriterien waren:

- Geschlecht: Männer und Frauen (anamnestischer Ausschluss einer Schwangerschaft)
- Indikation zur Leberbiopsie
- Patientenaufklärung und schriftlich dokumentierte Einverständniserklärung des Patienten zur Durchführung der ML

Ausschlusskriterien setzten sich zusammen aus:

- Akutes Koronarsyndrom
- Instabile Herzinsuffizienz (New York Heart Association (NYHA) III und IV)
- Schwere respiratorische Einschränkung / Erschöpfung
- Schwangerschaft
- Z.n. Lebertransplantation

Durch den geringen Durchmesser der verwendeten Optiken stellen eine eingeschränkte Gerinnung, eine portale Hypertonie sowie Adhäsionen bei Voroperationen nur relative Kontraindikationen dar. Patienten mit eingeschränkter Blutgerinnungsfunktion erhielten zur Optimierung dieser routinemäßig Thrombozyten – und Plasmakonzentrate. Bei den Voroperationen galt lediglich die erfolgte Lebertransplantation wegen der ausgedehnten Verwachsungen als absolute Kontraindikation.

2.3 Studienaufbau

Eine Patientenaufklärung über die Vorgehensweise der diagnostischen ML wurden mindestens 24 Stunden vor Untersuchung durchgeführt und das Patienteneinverständnis schriftlich dokumentiert.

Vor der Untersuchung mit möglicher Biopsie der Leber erfolgte bei allen Patienten eine ausführliche Anamnese im Hinblick auf bisherige Therapien, Vorerkrankungen und Voroperationen des Abdomens. Eine klinische Untersuchung sowie Labordiagnostik komplettierten den Patientenstatus. Falls Aszites detektiert wurde, wurde dieser vor der Intervention großvolumig ab punktiert. Im Falle einer eingeschränkten Gerinnung wurde die ML durch Substitution der entsprechenden

Blutprodukte (2 fresh frozen plasma (FFP) bei Quick < 40 %, 1 Thrombozytenkonzentrat (TK) bei Thrombozyten < 40 / nl) vor bzw. während der Untersuchung ermöglicht. Die Untersuchung wurde von insgesamt neun erfahrenen endoskopisch versierten Gastroenterologen der Universitätsklinik Mainz und der Universitätsklinik Hamburg Eppendorf durchgeführt.

Folgende Daten waren für die vorliegende Arbeit von Bedeutung und wurden in die Datenbank eingepflegt (Microsoft Office Access 2002):

- Alter
- Geschlecht
- Indikation zur Minilaparoskopie:
 - Virale Hepatitiden
 - Hepatitis C (HCV)
 - Hepatitis B (HBV)
 - Autoimmunhepatopathien
 - Autoimmunhepatitis (AIH)
 - Primär biliäre Zirrhose (PBC)
 - Primär sklerosierende Cholangitis (PSC)
 - Metabolisch - toxischer Leberschaden
 - Morbus Wilson
 - Hämochromatose
 - Steatosis hepatis
 - Akutes Leberversagen
 - Tumorstaging
 - Unklare Hepatopathie
 - Andere
 - Alkoholische Lebererkrankung
- Voroperationen
 - Cholezystektomie
 - Gastrektomie
 - Splenektomie
 - Andere
- Parameter der Blutgerinnung (Quick, INR, Thrombozyten)
- Dosierung der verwendeten Sedativa
- Untersuchungsablauf: Punktionsort (Loco typico oder andere)

- Makroskopische Organbeurteilung der Leberlappen:
 - Normal
 - Steatosis hepatis
 - Fibrose (rechter und / oder linker Leberlappen)
 - Gering
 - mittelgradig
 - Zirrhose (rechter und / oder linker Leberlappen)
 - Beginnend – unregelmäßig
 - Komplet
 - Feinknotig
 - Mittelknotig
 - Grobknotig
- Zeichen der portalen Hypertension
 - Dilatierte Gefäße
 - Splenomegalie
 - Rekanalisierte Vena umbilicalis
 - Lymphstippchen
 - Aszites
- Vorliegen von Adhäsionen
- Qualität der Nachblutung nach Leberbiopsie unter laparoskopischer Sicht
 - Keine
 - Gering
 - Mäßig
 - Stark
- Angewandte Verfahren zur Blutstillung
 - Keines / Spontanes Sistieren
 - Monopolare Koagulation
 - Bipolare Koagulation
 - Argon Plasma Koagulation (APC)
 - Fibrinkleber
- Komplikationen während / nach der Untersuchung
- Technische Limitationen

2.3.1 Risikofaktoren

Es wurden die folgenden Risikofaktoren ermittelt und diese im Hinblick auf die möglichen Komplikationen in dieser Studie untersucht:

a) Blutungskomplikationen:

- Thrombozyten < 50 000 / nl
- INR > 1,5
- Laparoskopische Zeichen der portalen Hypertension
- Laparoskopisch gesicherte Leberzirrhose

b) Intestinale Perforation:

- Abdominelle Voroperationen
- Abdominelle Adhäsionen laparoskopisch detektiert

2.3.2 Definition von Komplikationen und technischen Limitationen

Aufgetretene Komplikationen wurden in leichtgradig und schwerwiegend unterteilt. Komplikationen, die Sekundärmaßnahmen bedeuteten (Notfalloperationen, Bluttransfusionen, Administration von Antibiotika), zusätzliches Patientenmonitoring für mindestens 24 Stunden, oder eine Verlängerung des Krankenhausaufenthaltes bzw. eine stationäre Wiederaufnahme wurden als schwerwiegend klassifiziert. Mehrfachnennungen waren möglich:

Erfasste Komplikationen:

- Vasovagale Reaktion
- Schmerzen nach der Untersuchung
- Unruhe/ Agitation während der Untersuchung
- Allergische Reaktionen z.B. lokal durch die Lokalanästhesie oder generell infolge der i.v. Analgosedierung
- Verletzung der Leberkapsel durch das Laparoskopie Instrumentarium
- Gasfehlinufflation mit Emphysem von Bauchwand oder Omentum majus
- Fieber nach Mini – Laparoskopie
- Blutungskomplikationen:
 - Blutung nach Leberbiopsie
 - Blutung aus der Bauchwand

- Hämobilie
- Perforation eines Hohlorgans (Dünndarm / Dickdarm)
- Galleleck mit laparoskopischer Detektion von Galleaustritt nach Leberbiopsie
- Exitus letalis
- Technische Komplikationen / Limitationen. Diese sind definiert als Gegebenheiten, die zu einer unvollständigen diagnostischen Laparoskopie führen oder die diagnostische Laparoskopie unmöglich machen. Diese können bedingt sein durch:
 - Adhäsionen
 - Adipositas
 - Aszites
 - Defektes Instrumentarium

2.4 Technik der Mini – Laparoskopie

Zentrales Instrument der mini – laparoskopischen Technik ist die 0° Mini – Optik mit einem Durchmesser von 1,9 mm. Die apparative Ausstattung für die Mini – Laparoskopie setzte sich zusammen aus Mini – Laparoskop mit Zubehör, N₂O – Insufflator, Lichtquelle, einem Videosystem zur Projektion des laparoskopischen Bildes auf einen Bildschirm und Instrumente zur Blutstillung. Die mini – laparoskopische Untersuchung wurde jeweils von einem Untersucher und einem Assistenten unter sterilen Bedingungen durchgeführt. Vor Beginn der Untersuchung wurde der Patient auf einem kippbaren Tisch gelagert. Über eine intravenöse Verweilkanüle erhielt er als Analgosedierung eine Prämedikation (50 mg Pethidin und 1 – 2 mg Midazolam) sowie im Verlauf eine weitere Sedierung mit Midazolam und seit 2005 mittels Propofol. Die jeweilige Dosis der Medikation wurde individuell auf die Bedürfnisse des Patienten abgestimmt. Nach Hautdesinfektion und steriler Abdeckung des Operationsgebietes erfolgte die Lokalanästhesie (5 – 10 ml Mepivacain 1 %) der Punktionsstelle für den Trokar und die Veress – Nadel. Diese lag üblicherweise am Kalk'schen Punkt (2 – 3 Querfinger kranial und links lateral des Nabels). Bei Vorhandensein von ausgeprägten Adhäsionen oder einer Hepatosplenomegalie konnten alternative Eingangsstellen gewählt werden. Über den

Trokar (Durchmesser von 2,75 mm) konnte sowohl die 0° - Mini - Optik (Durchmesser 1,9 mm) als auch die Veress - Nadel (Durchmesser 2,3 mm), welche der N₂O - Insufflation diene, eingeführt werden.

Während der Patient ein Valsalva - Manöver durchführte, welches im Vorfeld mit dem Patienten geübt wurde, wurde der Trokar mit der Veress - Nadel an der beschriebenen Punktionsstelle durch Haut, Faszie und Peritoneum parietale eingebracht, die intraperitoneale Lage der Veress - Nadel wurde mittels Durchspülen derselben mit 10 - 20 ml NaCl 0,9 % kontrolliert. Eine intraperitoneale Lage galt als gesichert, wenn die NaCl - Lösung leicht und schmerzfrei appliziert werden konnte.

Durch Insufflation von etwa 1,5 l N₂O über die Veress - Nadel wurde ein Pneumoperitoneum angelegt und anschließend die Veress - Nadel durch die Mini - Optik ersetzt. Der intraperitoneale Druck betrug zwischen 10 und 12 mmHg. Es erfolgte eine Inspektion des Abdomens: die Oberbauchorgane und das Peritoneum in Oberkörperhochlagerung und ggf. in Rechts - und Linksseitenlage des Patienten, der Unterbauch wurde in Oberkörpertieflagerung inspiziert. Unabhängig von spezieller Fragestellung und Indikation sollte die Laparoskopie als Inspektion der gesamten Abdominalhöhle durchgeführt werden, um eine komplette Exploration derselben zu gewährleisten.

Über zusätzlich eingebrachte Mini - Trokare (2,0 mm) wurden Biopsienadeln, Biopsiezangen und weitere mini - laparoskopische Instrumente wie Taststab, Faszange, Koagulationsschere, Koagulationssonde und Knipsbiopsiezange eingeführt. Des Weiteren erschwerte die prograde 0° Mini - Optik eine komplette Inspektion der Leberoberfläche insbesondere unterhalb des Diaphragmas, so dass hier zusätzliche Mini - Trokare das Sichtfeld erweitern konnten. Eine Alternative stellte auch die 10° Optik dar. Stärker abgewinkelte Optiken sind momentan nicht für die Mini - Laparoskopie erhältlich.

2.4.1 Organbiopsie

Für die Organbiopsie (Leber) unter Sicht wurden die Silverman Nadel (1,4 mm, Richard Wolf GmbH, Knittligen, Deutschland) bis 2002 und darauffolgend die automatisiert schneidende Tru - cut Nadel (16 Gauge oder 18 Gauge, Bard Monopty und Bard Angiomed, Karlsruhe, Deutschland) verwendet. Diese wurden entweder

direkt oder über einen zusätzlichen Mini – Trokar eingeführt. Der verwendete Nadeldurchmesser orientierte sich dabei an dem zu erwartenden Blutungsrisiko bei Vorliegen eingeschränkter Gerinnungsparameter oder einer portalen Hypertension bei Leberzirrhose. Die Gewebebiopsien wurden in Formalin fixiert und ggf. zusätzlich für mikrobiologische Untersuchungen in NaCl 0,9 % gegeben.

2.4.2 Therapie von Post – Biopsie Blutungen

Nach erfolgter Organbiopsie wurde die Punktionsstelle beobachtet und post – Biopsie Blutungen beurteilt. Bei starker oder anhaltender leichter Blutung nach Leberbiopsie (> 5 Minuten) erfolgte die Hämostase durch einen zweiten Trokar mittels Kompression mit dem Taststab, Koagulationsverfahren wie APC, monopolare oder bipolare Koagulation (Söring GmbH Quickborn, Germany) oder unter Verwendung von Fibrinkleber.

2.4.3 Monitoring und Nachsorge nach diagnostischer Mini – Laparoskopie

Während der ML erfolgte ein kontinuierliches Monitoring von Puls, Blutdruck, Sauerstoffsättigung und EKG – Ableitung der Patienten. Nach Abschluss der Untersuchung erfolgte Desufflation von Pneumoperitoneum und Entfernung der laparoskopischen Optiken. Eine Hautnaht der Einstichstellen war nicht erforderlich. Die Nachsorge des Patienten während der ersten vier Stunden nach der Untersuchung umfasste Bettruhe, Nahrungskarenz und halbstündliche Kontrollen von Puls und Blutdruck. Am Morgen nach der Intervention wurden die Patienten aus der stationären Kontrolle entlassen. Die ML konnte bei Patienten ohne Risikofaktoren (kardio – respiratorische Erkrankungen, erhöhtes Blutungsrisiko, prolongierte Hämorrhagie nach Organbiopsie) ebenfalls ambulant mit Entlassung nach vierstündiger Überwachung erfolgen.

2.4.4 Befunddokumentation

Der makroskopische Befund wurde schriftlich dokumentiert. Neben Organbefunden und Auflistung pathologischer Veränderungen umfasste die Befunddokumentation exakte Angaben über Prämedikation, zusätzliche Medikation während der Untersuchung, etwaige Unregelmäßigkeiten und Besonderheiten der Untersuchung, eine biopsische Materialgewinnung, eine mögliche Blutung nach Organbiopsie und ein daraufhin eventuell durchgeführtes Koagulationsverfahren.

2.5 Statistik

Die in Kapitel 2.3 ff. erhobenen Daten wurden in einer Microsoft Access Datenbank verschlüsselt und statistisch ausgewertet. Zur Datenbearbeitung wurden die Studienbögen ausgewertet und die verschlüsselten Daten in einer Microsoft Excel Arbeitsmappe erfasst. Für die deskriptive Darstellung der Ergebnisse wurden die kategorialen Variablen in absolute und prozentuale Häufigkeiten und für quantitative Variablen Median, Quartile, Minimum und Maximum bestimmt. Als Programme zur Berechnung der univariaten und multivariaten Regressionsanalysen wurden R, Version 2.11.1 (R Development Core Team (2010), R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria; <http://www.r-project.org/>) und das Paket rms (regression modeling strategies. R package version 3.0-0; <http://CRAN.R-project.org/package=rms>) verwendet. Sie untersuchten den Zusammenhang zwischen den einzelnen Risikofaktoren und den schweren Komplikationen (Darmperforation, schwerwiegende Blutung nach Leberbiopsie). Zweiseitige P – Werte < 0.05 wurden für alle statistischen Auswertungen als statistisch signifikant angesehen. Um das durch die logistische Regression untersuchte Modell zu reduzieren und sichere Prädiktoren von Komplikationen herauszuarbeiten wurde eine Bootstrap Elimination mit 1000 Wiederholungen durchgeführt.

3. Ergebnisse

Die vorliegende Arbeit ist in der Zeitschrift *Liver International* erschienen (Frenzel *et al.* 2012).

3.1 Demographische Daten

3.1.2 Patientenkollektiv

Das Patientenkollektiv umfasste 2731 konsekutive Patienten, welche im Zeitraum vom 12.06.1996 bis 14.12.2007 in die Analyse eingeschlossen wurden und aufgrund verschiedener Lebererkrankungen einer Mini – Laparoskopie unterzogen wurden. Das Alter der Studienpatienten lag zum Zeitpunkt der Untersuchung zwischen 0 und 89 Jahren, der Median lag bei 46,46 Jahren, die Standardabweichung betrug 14,42 Jahre, sein Minimum ergab 0,23 Jahre und sein Maximum 89 Jahre. 0,3% (n = 9) waren zwischen 0 und 10 Jahren alt. Eine genaue graphische und tabellarische Darstellung zeigen Abb. und Tab. 3.1.

Abbildung 3.1 : Altersverteilung

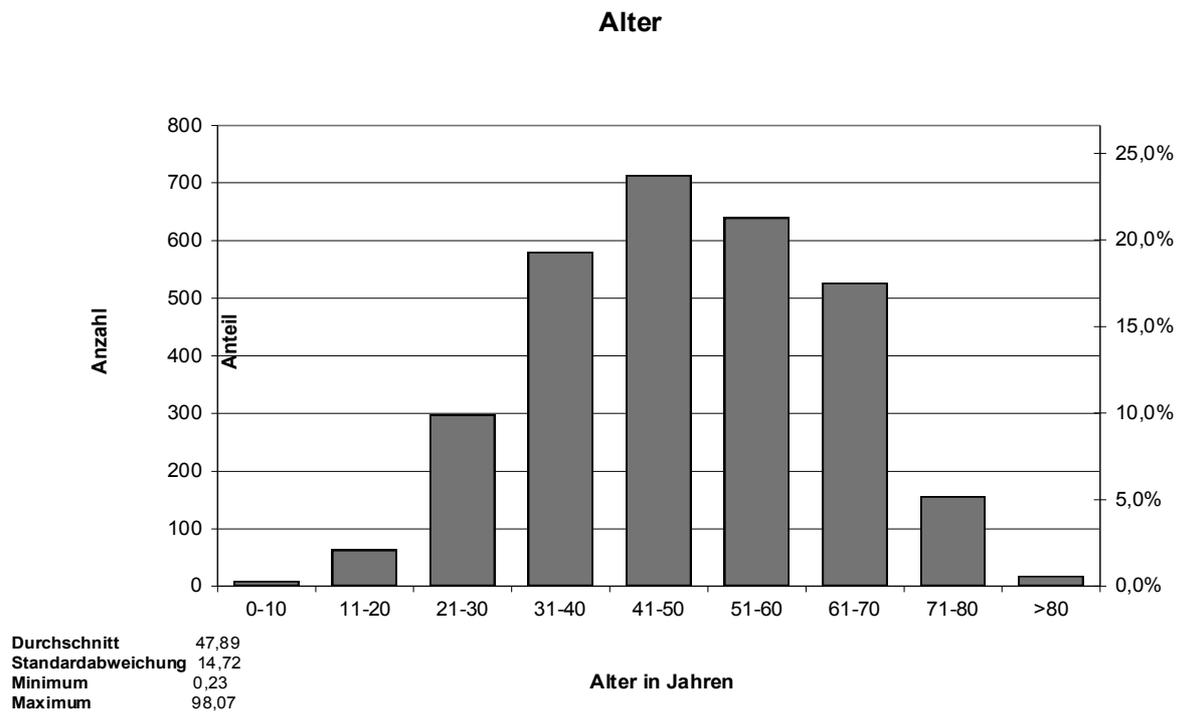


Tabelle 3.1 stellt die absoluten sowie prozentualen Anteile (relative Häufigkeiten) der Altersverteilung zusammen.

Tabelle 3.1: Absoluter und relativer Anteil am Alter

Alter	Anzahl	Prozent
0-10	9	0,3%
11-20	83	3,0%
21-30	308	20,9%
31-40	572	20,9%
41-50	658	24,1%
51-60	575	21,1%
61-70	418	15,3%
71-80	100	3,7%
>80	8	0,3%
2731		
Durchschnitt		46,52
Standardabweichung		14,42
Minimum		0,23
Maximum		89,00

Unter den Patienten waren 49 % (n=1371) weibliche und 51 % (n=1414) männliche Patienten, eine graphische Darstellung dazu gibt Abbildung 3.2, wobei die graue Fläche die weiblichen und die schwarze Fläche die männlichen Teilnehmer darstellt.

Abbildung 3.2: Geschlecht:



3.2 Indikationen zur minilaparoskopischen Untersuchung

Das Patientenkollektiv der Studie setzte sich aus verschiedenen hepatologischen Erkrankungen zusammen. Die häufigste Indikation zur mini - laparoskopisch assistierten Leberpunktion im vorliegenden Patientengut war die viral – bedingte Hepatitis mit 40,2 % (n = 1096). Tabelle 3.2 stellt die Indikationen nochmals tabellarisch zusammen, angegeben sind absoluter und prozentualer Anteil an der Gesamtanzahl der Patienten.

Tabelle 3.2: Indikationen zur Minilaparoskopie (absoluter und prozentualer Anteil)

Indikationen	N	%
Virale Hepatitis	1096	40,2
HCV	870	31,9
HBV	226	8,3
Autoimmune Hepatopathien	466	17,1
AIH	241	8,8
PBC	117	4,3
PSC	108	4,0
Metabolische Hepatopathie	103	3,8
Akutes Leberversagen	42	1,5
Lebertumore / Metastasen	157	5,7
Unklare Hepatopathie	617	22,6
Andere	250	9,2
äthyltoxische Genese	87	3,2

Dabei ist anzumerken, dass sich die Indikation „Andere“ zusammensetzt aus:

- Splenopathien unklarer Ätiologie
- V.a. Tuberkulose
- V.a. Sarkoidose
- V.a. GVHD nach Stammzelltransplantation
- Bakterielle / virale / parasitäre Erkrankungen anders als die unten aufgeführten
- V.a. α_1 Antitrypsin – Mangel
- Aszites unklarer Genese
- Budd – Chiari - Syndrom
- Andere Systemerkrankungen

Die Indikationen der neun pädiatrischen Patienten jünger als 10 Jahre setzten sich zusammen aus:

- Morbus Wilson (n = 2)
- Gallengangsatresie (n = 1)
- Morbus Caroli (n = 1)
- familiäre progressive intrahepatische Cholestase (n = 1)
- Riesenzellhepatitis (n = 1)
- chronische Hepatitis C (n = 1)

- fortgeschrittene Leberfibrose unklarer Ätiologie (n = 1)
- T – Zell – Lymphom (n = 1).

3.3 Minilaparoskopie: Makroskopie unter Sicht und erforderliche Interventionen

3.3.1 Periprozedurale Medikation

Die Patienten erhielten unmittelbar vor Beginn der Mini – Laparoskopie eine periprozedurale Medikation. Diese setzte sich in 85,6 % der Fälle (n = 2337) aus dem Sedativum Midazolam und dem Analgetikum Pethidin zusammen, die übrigen 14,4 % (n = 394) erhielten Midazolam und Pethidin in Kombination mit Disoprivan. Die Mediane der gegebenen Dosierungen lagen für Midazolam in Kombination mit Pethidin bei 5 mg und 50 mg und für Midazolam, Pethidin und Disoprivan bei 1 mg, 50 mg und 60 mg.

Tabelle 3.3 veranschaulicht das bereits notierte nochmals

Tabelle 3.3: Sedierungsprotokoll

Sedation	Anzahl an Patienten	%
Midazolam + Pethidin	2337	85,6
Midazolam + Pethidin + Disoprivan	394	14,4

3.3.2 Makroskopie der Leber unter Sicht

Wie in 2.3 beschrieben wurden in der Datenbank ebenfalls Angaben zur makroskopischen Organbeurteilung gemacht.

41,3 % (n = 1127) der Patienten wiesen Zeichen vereinbar mit einer Leberfibrose auf, in 34,3 % der Fälle (n = 936) fanden sich eindeutige makroskopische Zeichen einer Leberzirrhose. Zeichen der portalen Hypertension (PTH) waren in 19,5 % (n = 533) des Kollektivs sichtbar. Ausgeprägte peritoneale Adhäsionen waren in 14,9 % (n =

406) der Fälle präsent, von diesen wiesen 55,4 % (n = 225) einen Zustand nach operativem abdominellen Eingriff auf.

Eine tabellarische Auflistung der makroskopischen Aspekte gibt Tabelle 3.4:

Tabelle 3.4: Makroskopische Beurteilung unter Sicht

Makroskopie	Anzahl (n)	%
Fibrose - / Zirrhosestadium		
Keine Fibrose	668	24,5
Leberfibrose	1127	41,3
Leberzirrhose	936	34,3
Steatosis hepatis	398	14,6
Portale Hypertension (PHT)		
Dilatierte V. umbilicalis	70	
Dilatierte peritoneale Venen	364	
Lymphangiectasien	98	
Splenomegalie	215	
Aszites	219	
Peritoneale Adhäsionen	406	14,9

3.3.3 Erfolg der Prozedur

Eine komplette und erfolgreiche Untersuchung wurde definiert als Untersuchung, bei der die gesamte Bauchhöhle inspiziert werden konnte, eine mini – laparoskopisch – assistierte Biopsie von Leber sowie eine anschließende histologische Untersuchung des gewonnenen Materials stattfinden konnte. 96,3 % (n = 2631) des Gesamtkollektivs (N = 2731) erfüllten diese Kriterien. Nur bei 3,7 % (n = 100) der Patienten konnte keine komplette und damit erfolgreiche Untersuchung durchgeführt werden. Gründe dafür waren:

- Entscheidung des Untersuchers in 1,5 % (n = 41) der Fälle
- Komplikationen in 0,4 % (n = 11) der Fälle
- Technische Limitationen in 1,8 % (n = 48) der Fälle

Die technischen Limitationen wurden weiter substratifiziert. Ausgeprägte Adhäsionen waren mit 1,4 % (n = 38) die Hauptursache einer inkompletten Untersuchung, von diesen 38 Patienten hatten 25 einen Status nach abdominellen chirurgischen Eingriffen und zwei Patienten erlitten in der Vergangenheit eine Peritonitis. Aufgrund von ausgeprägter Adipositas (n = 6; 0,2 %), Aszites (n = 2; 0,1 %) und defekten Instrumenten (n = 2; 0,1 %) wurde in weiteren zehn Fällen auf eine laparoskopische Untersuchung verzichtet. Eine tabellarische Aufstellung der Gründe für die inkomplette Untersuchung und den Abbruch als Konsequenz gibt Tabelle 3.5:

Tabelle 3.5: Abbruch der Untersuchungen, absolute Anzahl und sein prozentualer Anteil

Abbruch der Untersuchung	Anzahl (n = 100)	% bezogen auf Gesamtkollektiv (N = 2731)	% auf jeweilige Untergruppe bezogen
Technische Limitationen	48	1,76%	
ausgeprägte Adhäsionen	38	1,39%	79,17
Z.n. Abdominalchirurgie	25	0,92%	52,08
Z.n. Peritonitis	2	0,07%	4,17
Defekte Instrumente	2	0,07%	4,17
Ausgeprägte Adipositas	6	0,22%	12,5
Aszites	2	0,07%	4,17
Entscheidung des Untersuchers	41	1,50%	
Unruhe/Unverträglichkeit auf Narkose	9	0,33%	21,95
suffiziente Organmakroskopie	32	1,17%	78,05
Komplikationen	11	0,40%	
	100	3,7%	

3.3.4 Koagulationsverfahren nach erfolgter Leberbiopsie

Eine laparoskopisch assistierte Leberbiopsie wurde bei 96,3% (n = 2631) der Patienten durchgeführt. Wie in 2.1.3 beschrieben wurden post punktionell anhaltende Blutungen (> 5 Minuten) der Leber durch Kompression durch Taststab, Utilisation diverser Koagulationsverfahren (APC, APC und Fibrinkleber, Bipolare oder monopolare Koagulation) beendet; 34,5 % (n = 943) des Gesamtkollektivs waren davon betroffen.

Blutungen der Punktionsstelle traten in 79,9 % der Fälle auf. Es wurde zwischen leicht – bis mittelgradigen und starken Hämorrhagien unterschieden. Nach Leberbiopsie wurde in 20,1 % (n = 529) keine Blutung, in 70,5 % (n = 1855) eine leicht – bis mittelschwere und in 9,4 % (n = 246) eine hochgradige Blutung dokumentiert. Bei 34,1 % (n = 896) wurde eine Blutstillung durch APC erreicht, APC und Fibrinkleber wurden bei 1,1 % (n = 28), der bipolare Laser bei 0,3 % (n = 8) und der monopolare Laser bei 0,4 % (n = 11) verwendet. Tabelle 3.6 verdeutlicht dies:

Tabelle 3.6: Direkte postinterventionelle Blutung und verwendete Koagulationsverfahren

Direkte Blutung nach Leberbiopsie	Anzahl	%
Keine	529	20,1 %
Leicht- bis mittelgradig	1855	70,5 %
Hochgradig	246	9,4 %
Koagulationsverfahren	943	34,5 %
		(prozentualer Anteil am Gesamtkollektiv)
APC	896	34,1 %
APC und Fibrinkleber	28	1,1 %
Bipolar	8	0,3 %
Monopolar	11	0,4 %

3.4 Risikofaktoren

Die genaue Auflistung der Risikofaktoren ist in Kapitel 2.3.1 nachzulesen. Tabelle 3.7 gibt eine tabellarische Übersicht. Neben den definierten Risikofaktoren ist die Anzahl der Patienten mit dem jeweiligen Risikofaktor angegeben sowie der prozentuale Anteil am Gesamtkollektiv.

Tabelle 3.7: Risikofaktoren, Patientenanzahl und prozentualer Anteil am Gesamtkollektiv

Risikofaktoren	N	% gesamt
Gerinnungsdysfunktion		
INR > 1,5	60	2,2%
Thrombozyten < 50/nl	87	3,2%
Laparoskopisch gesicherte		
Leberzirrhose	936	34,3%
Laparoskopisch gesicherte portale		
Hypertension	533	19,5%
dilatierte V. umbilicalis	70	
Dilatierte Peritonealgefäße	364	
Lymphangiektasien	98	
Splénomegalie	215	
Aszites	219	
Ösophagusvarizen	19	
Abdominelle Voroperation	307	11,2%
Splenektomie	25	0,9%
CHE	155	5,7%
Gastrektomie	12	0,4%
Andere	115	4,2%
Peritoneale Adhäsionen	406	14,9%

3.5 Komplikationen der diagnostischen Laparoskopie

Alle ML – assoziierten Komplikationen sind in Tabelle 3.8 zusammengefasst. Die Mortalität während des 12 – Jahres – Beobachtungszeitraumes lag bei 0,07% (n = 2). Major Komplikationen, wie schwerwiegende Blutung und intestinale Perforation, bedeuteten einen verlängerten Krankenhausaufenthalt oder eine stationäre Wiederaufnahme. In der vorliegenden Studie ereigneten sich insgesamt 129 Komplikationen, davon waren 3,7 % (n = 102) leicht und 1,0 % (n = 27) schwerwiegend.

Leichtgradige Komplikationen:

Leichtgradige Komplikationen wurden in 102 Fällen (3,7%) beobachtet. Ein Galleleck an der Punktionsstelle ereignete sich bei 14 Patienten (0,5%) und konnte erfolgreich mittels APC behandelt werden, von diesen wiesen acht Patienten eine cholestatische Lebererkrankung als Grundpathologie auf (PSC, PBC oder Gallengangskarzinom). In 0,4 % (n = 10) kam es zu Verletzungen intraabdomineller Organe aufgrund des Einführens der Veress – Nadel. Alle Zwischenfälle konnten konservativ beherrscht werden; in einem Fall kam es aufgrund ausgeprägter Adhäsionen bei einem voroperierten Patienten mit bekanntem Colonkarzinom und Zustand nach Hemikolektomie zu einer Colon – Perforation, welche antibiotisch ohne chirurgischen Eingriff behandelt wurde. Bei den restlichen neun Fällen handelte es sich um Leberkapselverletzungen, die während des laparoskopischen Eingriffes mit APC gestillt wurden, in einem Fall wurde die Blutung zusätzlich mit Fibrinkleber behandelt. Komplikationen, die mit der Analgosedierung in Verbindung gebracht werden konnten ereigneten sich in 56 Fällen, diese beinhalteten kardiorespiratorische Symptome (n = 24) und Agitation (n = 32). Dabei spielte es eine untergeordnete Rolle welches Sedierungsprotokoll Anwendung fand. Im Falle von Midazolam und Pethidin lag die Inzidenz bei 2,0 %, wurde zusätzlich Disoprivan angewendet lag sie bei 2,5 % (p = 0,76). Alle Fälle konnten konservativ beherrscht werden, allerdings musste die Untersuchung in neun Fällen frühzeitig ohne erfolgreiche Leberbiopsie beendet werden.

Schwergradige Komplikationen:

Schwerwiegende Blutungen während der ersten 24 Stunden nach ML und Leberbiopsie, die zu Bluttransfusionen führten, ereigneten sich in 18 Patienten (0,7%). Dabei war in zehn Fällen die Biopsiestelle als Blutungsquelle identifizierbar. In einem Fall kam es zu einer Hämobilie, die zu einer endoskopischen retrograden Cholangiopankreatikographie (ERCP) führte.

Die Letalität betrug 0,07 % (n = 2). Es handelte sich hierbei um Patienten mit Blutungen nach Leberbiopsie und in einem Fall zusätzlicher Bauchwandblutung, die auch nach Laparotomie mit Übernähung der Lazeration und intensivmedizinischer Therapie im Multorganversagen verstarben. Bei den Patienten handelte es sich in einem Fall um eine 41 jährige Patientin mit dekompensierter äthyltoxischer Leberzirrhose Stadium Child – Pugh C mit erniedrigten Koagulationsparametern (Thrombozyten 48 ng / dl, Quick 31, INR 2) sowie Zeichen der portalen Hypertension mit Aszites und dilatierten Gefäßen. Es wurden vor der Mini – Laparoskopie und im Verlauf insgesamt 4 Einheiten FFP und ein TK verabreicht. Im anderen Fall handelte es sich um einen 29 jährigen männlichen Patienten mit der Diagnose eines akuten Leberversagens bei Herpes – Simplex Virusinfektion (HSV). Auch hier waren die Gerinnungsparameter erniedrigt.

Eine Bauchwandblutung wurde in 0,37 % (n = 10) berichtet. In allen zehn Fällen handelte es sich um Patienten mit hepatischer Grunderkrankung (HBV, HCV und äthyltoxische Genese in jeweils drei Fällen, AIH und PBC in jeweils einem Fall). Fünf dieser Patienten hatten makroskopisch eine Leberzirrhose. Alle Fälle konnten konservativ mittels Antikoagulation (APC) durch einen zusätzlichen Mini – Trokar beendet werden. In zwei dieser Fälle war die zusätzliche intraperitoneale Unterspritzung mittels Suprarenin erforderlich.

Eine Perforation eines Hohlorgans wurde bei acht Patienten beobachtet (0,3 %), vier davon wiesen eine maligne Grunderkrankung auf. Es traten zwei Dünndarmperforationen und zwei Colonperforationen auf, bei den übrigen vier wurde im Hinblick auf die Lokalisation keine Angabe gemacht.

Zur besseren Übersicht sind in Tabelle 3.8 die Komplikationen und ihr jeweiliger Schweregrad nochmals dargestellt.

Tabelle 3.8: Leichte und schwere Komplikationen, absolute Anzahl und prozentualer Anteil am Gesamtkollektiv

Leichte Komplikationen	Anzahl	Prozent
Galleleck	14	0,5%
Verletzung durch Veress – Nadel	10	0,4%
Starke Schmerzen	15	0,5%
Vasovagale Reaktion	24	0,9%
Agitation	32	1,2%
Allergische Reaktion der Haut	2	0,07%
Andere	5	0,2%
Emphysem Bauchwand oder Omentum	2	
Fieber	1	
Defekte Geräte*	2	
(Spitze der APC Sonde in situ abgebrochen)		
	102	3,7%

Schwere Komplikationen	Anzahl	Prozent
Schwere Blutung	18	0,7%
nach Leberbiopsie	7	
Bauchwandblutung	10	
Hämobilie	1	
Perforation eines Hohlorgans	8	0,30%
Galleleck	1	0,04%
	27	1,0%
Gesamt	129	4,7%

Exitus letalis** 2 0,07%

* mittels Biopsiezange geborgen

** Diese Patienten gehen in die Gruppe „schwere Blutung“ ein

3.5.1 Logistische Regressionsanalysen einzelner Komplikationen

Im Hinblick auf die beiden schwerwiegenden Komplikationen „schwerwiegende Blutung“ und „Perforation eines Hohlorgans“ sowie auf die Analgosedierung (Disoprivan) assoziierten Komplikationen wurden univariate und multivariate logistische Regressionen berechnet. Sie untersuchten den Zusammenhang zwischen den einzelnen, möglichen relevanten Risikofaktoren und jeweiligen Komplikationen. Dabei wurde berücksichtigt, dass sich Blutungen nach Leberbiopsie nur bei den Patienten, die eine Leberpunktion erfahren haben ($n = 2631$), ereignen konnten. Blutungen von Bauchwand oder Perforation eines Hohlorgans sowie die sedierungsrelevanten Zwischenfälle waren hingegen bei allen mini – laparoskopisch untersuchten Patienten möglich.

3.5.1.1 Analyse der Komplikation „Blutung“

Blutungsereignisse traten häufiger bei Patienten mit niedriger Thrombozytenzahl (odds ratio (OR) 6,1), erhöhtem INR (OR 8,9), minilaparoskopischen Zeichen von Leberzirrhose (OR 1,9), oder portaler Hypertonie (OR 2,1) auf. Die multivariaten Regressionsanalysen der genannten Variablen konnten allerdings bei keiner eine statistische Signifikanz erzielen. Statistische Signifikanz erreichte im Hinblick auf relevante Blutungsereignisse nur die Kombination von erniedrigten Thrombozyten und erhöhter INR ($p = 0,0011$) mit einer Inzidenz von 8,3 % (zwei von 24 Patienten). Alle anderen Kombinationen der einzelnen Variablen konnten dies nicht erzielen. Eine erhöhte INR > 1.5 alleine konnte nach Applikation der Bootstrap step – down Analyse als signifikanter Prädiktor einer prolongierten Blutung herausgearbeitet werden ($p = 0,0003$).

Tabelle 3.9: Analyse der Risikofaktoren im Hinblick auf Blutung

Risikofaktoren bei schwerwiegender Blutung	Risikogruppe: n (% des Gesamtkollektivs)	Ereignisse bei Risikogruppe: n (% der Risikogruppe)	Odds ratio	P-Wert
Thrombozyten <50/nL	87 (3.2%)	3 (3.4%)	6.1	0.196
INR >1.5	60 (2.2%)	3 (5.0%)	8.9	0.280 0.0003*
Leberzirrhose	936 (34.3%)	9 (0.9%)	1.9	0.441
Portale Hypertension	533 (19.5%)	6 (1.1%)	2.1	0.905
Thrombozyten <50/nL und INR >1.5	24 (0.9%)	2 (8.3%)	14.1	0.001

* Rückwärtselimination mittels Bootstrap Analyse anhand 1000 Wiederholungen

3.5.1.2 Analyse der Komplikation „Perforation eines Hohlorgans“

Wies ein Patient peritoneale Adhäsionen auf war sein Risiko eine Perforation eines Hohlorgans zu erleiden 9,5 – fach erhöht und konnte als statistisch signifikanter Risikofaktor herausgearbeitet werden ($p = 0,0002$). Die Bootstrap step – down Analyse konnte Voroperationen als zusätzlichen Risikofaktor, jedoch ohne statistische Signifikanz, für eine intestinale Perforation identifizieren ($p = 0,143$).

Tabelle 3.10: Analyse der Risikofaktoren im Hinblick auf Perforation

Risikofaktoren bei Perforation	Risikogruppe: n (% des Gesamtkollektivs)	Ereignisse bei Risikogruppe: n (% der Risikogruppe)	Odds ratio	P-Wert
Z.n. abdominellem Eingriff	307 (11.2%)	1 (0.3%)	1.1	0.142
Adhäsionen	406 (14.9%)	5 (1.2%)	9.5	0.0002 0.143*

* Rückwärtselimination mittels Bootstrap Analyse anhand 1000 Wiederholungen

3.5.1.3 Analyse möglicher Sedations-assoziiierter Komplikationen

Nach 2005 wurde zusätzlich Disoprivan zur Analgosedierung der Patienten benutzt, diese Kohorte setzt sich aus 394 Patienten zusammen, was 14,4 % entspricht, von denen in zehn Fällen Komplikationen im Sinne von Agitation, Unruhe, vasovagaler Reaktion und leichter allergischer Reaktion aufgetreten sind. Die zusätzliche Sedierung mittels Disoprivan konnte als signifikanter Risikofaktor für das Auftreten von Komplikationen ausgeschlossen werden.

Tabelle 3.11: Analyse der Risikofaktoren im Hinblick auf Sedation

Risikofaktoren bei sedationsassoziierten Komplikationen	Risikogruppe: n (% des Gesamtkollektivs)	Ereignisse bei Risikogruppe: n (% der Risikogruppe)	Odds ratio	P-Wert
Sedation mittels Disoprivan	394 (14.4%)	10 (2.5%)	1.3	0.760

4. Diskussion

Die Weiterentwicklung der diagnostischen Laparoskopie hin zu miniaturisierten Instrumenten erlaubt dem Gastroenterologen eine minimal – invasive und potentiell komplikationsärmere Beurteilung der abdominalen Organe unter direkter Sicht. So zählt die minilaparoskopisch – assistierte Beurteilung mit gegebenenfalls anschließender Biopsie in der Diagnostik der Leberzirrhose mittlerweile zum Goldstandard in der Gastroenterologie (Weickert *et al.* 2005 a).

Die vorliegende Studie untersuchte an 2731 konsekutiv durchgeführten Mini – Laparoskopien zur Diagnostik und Evaluation diverser hepatischer Pathologien die Komplikationsraten im Hinblick auf definierte Risikofaktoren. Wie in Kapitel 3.4 dargestellt, unterscheidet die vorliegende Studie zwischen geringfügigen und schwerwiegenden Komplikationen. Major – Komplikationen wurden in 1,0 % des Gesamtkollektivs beobachtet. Eine Blutung nach Leberbiopsie trat in 0,7 % (n = 18), eine Perforation eines Hohlorgans in 0,3 % (n = 8) und ein schwerwiegendes Galleleck mit anschließender Notwendigkeit zur operativen Sanierung in 0,04 % (n = 1) der Fälle auf. Die Mortalitätsrate lag bei 0,07 % (n = 2). Dies betraf Patienten mit Blutung nach Leberbiopsie und in einem Fall mit gleichzeitiger Bauchwandblutung. In beiden Fällen wurde eine operative Versorgung des lazerierten Gefäßes und anschließende intensivmedizinische Überwachung notwendig. Beide Patienten verstarben aufgrund der Schwere Ihrer Grunderkrankung protrahiert im progressiven Leberversagen.

In den durchgeführten uni – und multivariaten Regressionsanalysen konnten eine INR > 1.5 und die Kombination einer INR > 1.5 mit Thrombozytopenie (< 50 / nl) als signifikante Risikofaktoren für das Auftreten eines Blutungsereignisses identifiziert werden. Zudem waren ausgeprägte peritoneale Verwachsungen signifikant mit der Komplikation einer Hohlorganperforation vergesellschaftet.

4.1. Stellenwert der Laparoskopie beim Staging chronischer Lebererkrankungen

Während der letzten Jahrzehnte beruhte die Diagnostik von Lebererkrankungen vermehrt auf non – invasiven Techniken, genauer gesagt auf speziellen Laborparametern, Serologien und molekularbiologischen Methoden, die nutzvolle Informationen über Ätiologie und Aktivität der zugrunde liegenden Pathologien lieferten. Zusätzlich bot die abdominelle Sonographie die Möglichkeit zur perkutanen Leberbiopsie. Die Rate an falsch negativen Ergebnissen bei der Zirrhosediagnostik der perkutanen Leberbiopsie liegt, je nach Arbeitsgruppe, zwischen 9,3 % und 80 % (Vido and Wildhirt 1969; Bruguera *et al.* 1974; Holund *et al.* 1980; Pagliaro *et al.* 1983) und weicht weit auseinander. Im Gegensatz dazu liegt die Rate falsch negativer Resultate der laparoskopischen Biopsie zwischen 4 und 32 % (Nord 1982; Poniachik *et al.* 1996; Denzer, U. *et al.* 2007). Der entscheidende Vorteil der diagnostischen Laparoskopie gegenüber der perkutanen Leberbiopsie liegt in der Möglichkeit der makroskopischen Beurteilung beider Leberlappen, die sich nicht selten in Befall und sogar Diagnose unterscheiden können (Jeffers *et al.* 1991; Sherlock 1995). So fanden Jeffers und Mitarbeiter eine Differenz von 23 % in histologischer Aktivität und 8 % in klinischer Diagnose zwischen rechtem und linkem Leberlappen bei Patienten mit chronischen Leberpathologien, die laparoskopisch biopsiert wurden. Beide Leberlappen sollten biopsiert werden, um den „sampling error“ zu minimieren (Poniachik *et al.* 1996).

Verbesserte Therapiemöglichkeiten chronischer Hepatitiden, viraler oder autoimmuner Genese, verlangen eine sensitive und aussagekräftige Diagnosesicherung für die Evaluation des Therapieansprechens (Schneider *et al.* 2001). Eine valide differentialdiagnostische Unterscheidung zwischen einer chronisch aktiven und chronisch persistierenden Hepatitis muss eine makroskopische Beurteilung des Organs mit histologischer Validation einschließen, um vor allem gering aktive Verläufe exakt zu interpretieren (Henning, H. 1996). Der Goldstandard in der Diagnostik chronischer Hepatitiden ist also die Kombination von histologischer und makroskopischer Beurteilung des Organs.

Eine prospektive Studie von Denzer und Kollegen (Denzer, U. *et al.* 2007) vergleicht die diagnostische Sensitivität der perkutanen und mini – laparoskopisch gewonnenen Leberbiopsie im Hinblick auf Zirrhosedetektion bei 857 Patienten mit chronischen

Leberpathologien (PLB in 415 Fällen, ML Biopsie (MLB) bei 442 Patienten). Die Histologie alleine bestätigte in 22,3 % der Fälle in der PLB – Gruppe und in 26,0 % der MLB – Gruppe eine Leberzirrhose. Die kombinierte makroskopisch – histologische Begutachtung erörterte in der MLB – Gruppe mit 33,8 % (n = 127) eine signifikant höhere Anzahl an Leberzirrhosen im Vergleich mit der perkutanen Biopsie, in der nur 22,3 % (n = 85) erkannt wurden (p = 0,001). Die ML konnte 33 der 128 kombiniert laparoskopisch und histologisch diagnostizierter Leberzirrhosen allein aufgrund makroskopischer Veränderungen detektieren, so dass folgerichtig 26 % der Fälle histologisch unterschätzt und falsch klassifiziert wurden (Denzer, U. et al. 2007). Die ML – assistierte Leberevalutaion mit kombinierter makroskopisch - histologischer Diagnostik kann daher im Hinblick auf eine mögliche Zirrhose als sensitiver angesehen werden. Die Kombination beider Verfahren ist klinisch äußerst relevant, gerade im Hinblick auf therapeutische Strategien.

Durch die direkte Visualisation der Leber im Staging chronischer Hepatitiden und der damit verbundenen, am besten frühzeitigen, Zirrhosedagnostik wird der Mini – Laparoskopie eine enorme Bedeutung zuteil. Die diagnostische Aussagekraft der Methode ist der des konventionellen Verfahrens mindestens ebenbürtig, aber gerade in Hochrisikogruppen, z.B. Patienten mit eingeschränkter Blutgerinnungsfunktion oder Adhäsionen aufgrund von Vor – Operationen, ist sie ihr überlegen.

4.2 Vergleich der Biopsieverfahren im Hinblick auf mögliche Risikofaktoren und assoziierte Komplikationen

4.2.1 Perkutane Leberbiopsie

Die Komplikationsrate dieses Verfahrens liegt, je nach Studie, zwischen 0,09 % und 2,3 % (Sporea *et al.* 2008). Sie vermindert sich mit der Anzahl der durchgeführten Untersuchungs – und Biopsiegänge des Arztes (Froehlich *et al.* 1993; Cadranel *et al.* 2000; Sporea *et al.* 2008), so z.B. von Cadranel et al belegt (27,4 % bei Erfahrenen und 34,4 % bei Unerfahrenen), nimmt aber mit der Häufigkeit an Punktionsgängen zu (26,6 % bei einem Punktionsgang und 68 % bei zwei oder mehr Durchgängen) (Cadranel *et al.* 2000).

In den ersten zwei Stunden nach der PLB ereignen sich 60 %, in den ersten 24 Stunden 96 % der Komplikationen (Piccinino *et al.* 1986; van Leeuwen *et al.* 1995). Die Mortalität dieses Verfahrens ist in den meisten Fällen mit einer schweren intraperitonealen Blutung assoziiert (Piccinino *et al.* 1986; Huang *et al.* 2007). Es können drei Arten von Blutungskomplikationen unterschieden werden: die freie intraperitoneale Blutung, ausgelöst durch Punktion eines portalvenösen oder arteriellen Gefäßes oder durch Einriss der Leberkapsel während der Inspirationsphase, intrahepatische und subkapsuläre Hämatome und die Hämobilie. Diese ist durch den Symptomenkomplex Ikterus, gastrointestinale Blutung und rechtsseitiger Oberbauchschmerz als Antwort einer Gallenwegseinblutung gekennzeichnet (Denzer, U. 2006).

Eine post – interventionelle Blutung in die freie Bauchhöhle stellt die schwerwiegendste Komplikation dieses Verfahrens dar und ereignet sich durchschnittlich in einem von 500 Kasus (Beddy *et al.* 2007; Rockey *et al.* 2009). Durch adäquate Patientenauswahl unter Beachtung von Kontraindikationen ist dieses Risiko minimierbar (McGill *et al.* 1990). McGill *et al.* untersuchten in ihrer prospektiven Studie (n = 9212) perkutan durchgeführter Leberbiopsien mögliche Risikofaktoren einer Blutung. Es wurden 0,24 % nicht – letale und 0,11 % letale Hämorrhagien beobachtet. Maligne Grunderkrankungen, Alter, Geschlecht und Punktionsgänge waren identifizierbare Risikofaktoren. Sie konnten zeigen, dass eine maligne Grunderkrankung mit einem 10 – fach höheren Risiko einer letalen Blutung verbunden ist (0,04 % auf 0,4 %).

Sowohl die Erfahrung des Untersuchers als auch die verwendete Biopsienadel scheinen einen Einfluss auf die Komplikationsrate zu nehmen (Piccinino *et al.* 1986; Sporea *et al.* 2008). So scheinen schneidende Nadeln (Tru – Cut, Vim Silverman) mit einem höheren Risiko von Morbidität und Mortalität behaftet zu sein als saugende Nadeln (Menghini – Nadel). Piccinino *et al.* untersuchten im Rahmen ihrer retrospektiven multizentrischen Studie Komplikationsraten von 68.276 perkutanen Leberbiopsien und konnten zeigen, dass die Menghini – Nadel in 2,0 % mit Komplikationen assoziiert ist, die TruCut – Nadel in 3,5%, ein Hämatoperitoneum ereignete sich in 0,00025 % bzw. 0,00095 % der Fälle. Weitere Komplikationen waren Pneumothorax, Punktion anderer Organe, Sepsis und Peritonitis, diese wurden häufiger bei der Verwendung der Menghini – Nadel beobachtet. Letale Ereignisse ereigneten sich in 9 von 100.000 Fällen, ebenfalls aufgrund eines

Hämatoperitoneums, allerdings nur bei Patienten mit fortgeschrittener Leberzirrhose oder maligner Grunderkrankung.

Der diagnostische Nutzen im Hinblick auf die verwendete Nadel scheint sich genau gegenteilig zu verhalten. Schneidende Nadeln (TruCut, Vim Silverman) diagnostizieren eine Leberfibrose gerade in fortgeschritteneren Stadien durch den Gewinn eines größeren Leberstanzzyinders genauer. Die korrekte Diagnose Leberzirrhose wurde in 89,5 % im Gegensatz zu 69,5 % für die saugende Menghini – Nadel gestellt (Colombo *et al.* 1988). Colombo *et al.* sahen im Gegensatz zu dem gerade Genannten auch im Hinblick auf beobachtete Komplikationen einen gleichwertigen Nutzen der Menghini – und Tru – Cut Nadeln.

Die bereits erwähnte randomisierte prospektive Studie von Denzer *et al.* verglich die perkutane und mini – laparoskopische Leberbiopsie bei Patienten ohne Gerinnungseinschränkung (der mini – laparoskopische Arm geht in der vorliegenden Arbeit mit ein) und konnte im Hinblick auf relevante Blutungskomplikationen eine höhere Rate im PLB – Arm feststellen (0,9 % in der PLB Gruppe vs. 0,2 % in der ML Gruppe , $p = 0,025$) (Denzer, U. *et al.* 2007). Schlussfolgernd ist diese Technik der Leberbiopsie zu favorisieren.

4.2.2 Transjuguläre Leberbiopsie

Die transjuguläre Leberbiopsie (TJLB) ist ein alternatives Verfahren zur perkutanen Leberbiopsie, insbesondere bei schwerer Koagulopathie, Aszites, einer ausgeprägt zirrhotisch umgebauten Leber sowie Adipositas per magna (Sherlock *et al.* 1985; McAfee *et al.* 1992; Bravo *et al.* 2001). Ist ebenfalls eine Messung des hepatovenösen Druckgradienten (HPVG) notwendig sollte die TJLB als Standardverfahren zum Einsatz kommen (Lebrec 1977; Bull *et al.* 1983). Dieser hat vor allem im Hinblick auf Therapieansprechen und Überleben bei Patienten mit portaler Hypertonie einen prognostischen Wert (Garcia-Tsao *et al.* 1985; Abraldes *et al.* 2003).

Kalambokis *et al.* beschrieben Indikationen, Angemessenheit, Probenqualität und Komplikationen von 7649 TJLB (Kalambokis *et al.* 2007). Eine Koagulationsstörung wurde definiert als eine Prothrombinzeit > 3 Sekunden über der Kontrolle und / oder einer Thrombozytenzahl $< 60.000 / \text{cm}^3$. In 7,5 % der Fälle traten Komplikationen auf.

Leichtgradige in 6,5 und Schwerwiegende in 0,6 %. Die Major Komplikationen waren zu 0,27 % hämorrhagisch assoziiert. Die Letalität wurde mit 0,09 % angegeben, verantwortlich dafür waren intraperitoneale Blutungen (0,06 %) und maligne ventrikuläre Arrhythmien (0,03 %). Vergleicht man die Ergebnisse mit denen der perkutanen Leberbiopsie werden starke Blutungen und Mortalität nach PLB in der Literatur zwischen 0,16 und 0,32 % bzw. 0,01 und 0,12 % angegeben (Dotter 1964; Grant and Neuberger 1999). Für die diagnostische Laparoskopie mit Leberbiopsie liegt die Rate an schweren Komplikationen insbesondere Blutungskomplikationen zwischen 0,03 und 1,79 % in der Literatur und 1 % anhand der vorliegenden eigenen Daten ebenfalls in einer vergleichbaren Höhe. Direkt vergleichende Studien zur transjugulären Leberbiopsie und Minilaparoskopie oder perkutanen Leberbiopsie liegen bisher allerdings nicht vor.

4.2.3 Diagnostische Laparoskopie

Die Laparoskopie stellt bei Einhaltung der Vorsichtsmaßnahmen und Beherrschung des Untersuchungsverfahrens eine risikoarme Untersuchungstechnik dar. Aufgrund ihrer Invasivität ist sie allerdings nicht vollkommen risikofrei (Henning, H. 1994 b). Für das Auftreten von Komplikationen während der Untersuchung spielen mehrere Faktoren eine entscheidende Rolle und sind zurückzuführen auf (Nord 1992 a):

- Erfahrung des Untersuchers
- Technische Ausstattung
- Art der Untersuchung
- Anästhesie
- Anatomie und deren Variation
- Vorerkrankungen
- Kooperation des Patienten

4.3 Vergleich der Komplikationen der internistischen Laparoskopie mit Angaben aus der Literatur

Hinsichtlich der Häufigkeit des Auftretens von Komplikationen wurden neben Einzelstatistiken gastroenterologischer Zentren auch Sammelstatistiken mit der Auswertung von jeweils mehreren zehntausend Untersuchungen veröffentlicht und mit den eigenen Daten verglichen. Die einzelnen Autoren unterschieden zwischen geringfügigen, schwerwiegenden und letalen Komplikationen. Tabelle 4.1 zeigt die zu vergleichenden Arbeiten.

Tabelle 4.1: Geringfügige, schwerwiegende und letale Komplikationen der diagnostischen Laparoskopie

Autor	Anzahl Untersuchungen	Geringfügige Komplikationen	Schwerwiegende Komplikationen	Mortalität	
De Groen et al (1987)	1121	9,4 % (n = 105)	Hypotension Schmerz, Fieber Aszites Subkutanes Hämatom Emphysem Übelkeit, Erbrechen	1,78 % (n = 20) Blutung Perforation Hämatoperitoneum	0,089 % (n = 1)
Vargas et al (1995)	1794	1,7 % (n = 31)	Aszites Bauchwandhämatom Fieber Vasovagaler Reiz Schmerz Epileptischer Anfall	0,45 % (n = 8) Perforation Blutung Hämobilie Milzlazeration	0,06 % (n = 1)
Adamek et al (1996)	747	k.A.		1,47 % (n = 11) Blutung Perforation Sonstige	0,134 % (n = 1)
Kane u Krejs (1984)	603	5,1 % (n = 31)	Aszites Bauchwandhämatom Wunddehiszenz Vasovagaler Reiz	2,3 % (n = 14) Blutung Perforation Peritonitis	0,498 % (n = 3)

Autor	Anzahl Untersuchungen	Geringfügige Komplikationen	Schwerwiegende Komplikationen	Mortalität
Brühl (1966)	63845	0,92 % (n = 590)	0,27 % (n = 174)	0,029 % (n = 19)
Henning (1985)	11017	k.A.	0,03 % (n = 3)	0,01 % (n = 1)
Weickert et al (2005)	675	5,2 % (n = 35)	Netzemphysem Vasovagaler Reiz Übelkeit, Schmerz Blutung Hautemphysem Aszites Bauchwandhämatom	1,1 % (n = 8) Perforation Bradykardie Starke Blutung Sepsis Metastase an Trokareinstichstelle
Orlando et al (2003)	2650	1,89 % (n = 50)	Bauchwandhämatom, Netz- oder subkutaner Emphysem durch Trokar oder Veress Nadel	0,11 % (n = 3) Blasenverletzung, Perforation und Hämatoperitoneum durch Trokar oder Veress Nadel
Eigene Daten	2731	3,7 % (n = 102)	Galleleck Leberkapselverletzung Schmerz, Agitation Vasovagaler Reiz Allergie Andere	1,0 % (n = 27) Blutung Perforation Galleleck

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine Analyse der Komplikationen bei Mini – Laparoskopie und Leberbiopsie im Rahmen einer konsekutiven Fallserie. Die Mehrzahl der in der Literatur angegebenen Daten zu Komplikationen der diagnostischen Laparoskopie ist retrospektiver Natur (Adamek et al 1996, De Groen et al 1987, Vargas et al 1995). Bei Kane und Krejs (1984) handelt es sich um eine prospektive Studie, Brühl et al (1966) und Henning (1985) beschäftigten sich hingegen mit der Auswertung von Sammelstatistiken mit entsprechend hohen Fallzahlen.

Vergleicht man nun die in der aufgeführten Tabelle 4.1 Studien zu Komplikationsraten der internistischen Laparoskopie untereinander und mit der vorliegenden Arbeit fällt auf, dass die jeweiligen Prozentraten teilweise große Unterschiede aufweisen. Der Unterschied in den verschiedenen hohen Komplikationsraten ist in den unterschiedlichen Definitionen und Kategorisierungen in leicht und schwerwiegend zu suchen (Orlando *et al.* 2003). Dies liegt zum einen daran, dass die meisten Verletzungen nicht als solche angegeben werden und zum anderen in der willkürlichen Kategorisierung der Gruppen. Demnach werden einige Minor – Komplikationen unterbewertet, oder gar nicht erst als solche eingestuft, während andere Publikationen präziser klassifiziert haben. Z.B. kann eine Bauchwandblutung spontan sistieren und wird daher als leicht eingestuft (Kane and Krejs 1984; Vargas *et al.* 1995). Im Gegensatz dazu kann ein Hämoperitoneum zu einer explorativen Laparotomie führen und so zu einem schwerwiegenden Ereignis werden, oder die Perforation der Blase als schwerwiegend angesehen werden, aber dann doch als leichtgradig kategorisiert werden, da keine chirurgische Intervention erforderlich wurde (Orlando *et al.* 2003). In dieser Arbeit werden Komplikationen aufgrund von Aszites oder Geräteproblemen in die Gruppe „Technische Limitationen“ kategorisiert. Andere Gruppen klassifizierten diese als Minor - Komplikationen (Kane and Krejs 1984; Vargas *et al.* 1995), allerdings zählten in unsere Gruppe der technischen Limitationen auch Adhäsionen und Adipositas, welche von anderen Arbeitsgruppen überhaupt nicht beachtet wurden.

Das entscheidende ist, die Schwere der klinischen Konsequenz zu berücksichtigen und zumindest für schwerwiegende Komplikationen klare Richtlinien zu schaffen, so wie in der vorliegenden Arbeit geschehen. Eine Major – Komplikation wurde nur dann als solche gewertet, wenn weiterführende Maßnahmen (Notfall – OP, Bluttransfusionen, Gabe von Antibiotika oder Anästhetika) notwendig waren, oder es

zu einer Verlängerung des Krankenhausaufenthaltes oder einer Wiederaufnahme geführt hat. Nur wenn für das Fachgebiet allgemein gültige Definitionen gefunden werden, ist eine Vergleichbarkeit von Studien erzielbar.

Ein weiterer Grund ist in den untersuchten Patientenpopulationen und geographischen Unterschieden zu suchen. De Groen et al sowie Kane und Krejs, beide aus den USA stammende Studien, verzeichneten im Vergleich zu den europäischen (Brühl (1966) und Henning (1985)) eine deutlich höhere Anzahl an Komplikationen. De Groen et al untersuchten in ihrer Studie mehr als 60 % aufgrund onkologischer und weniger als 20 % aufgrund von chronischen Lebererkrankungen (De Groen et al. 1987). Amerikanische Institutionen haben einerseits weniger Erfahrung mit dieser Untersuchungsmethode, andererseits erfolgte eine laparoskopische Inspektion der Bauchorgane meist bei Patienten mit zugrunde liegender maligner Erkrankung, wodurch ein Teil der relativ hohen Komplikationsrate erklärbar sein könnte (Kane and Krejs 1984). Auch der Unterschied von prospektiv zu retrospektiv kann als Einflussfaktor gewertet werden, möglicherweise unterschätzen retrospektiv durchgeführte Studien die Rate an Komplikationen der diagnostischen Laparoskopie (Kane and Krejs 1984).

Die Arbeit von Weickert und Kollegen (Weickert et al. 2005 b) soll kurz unseren Daten gegenübergestellt werden, da sie als einzige die Komplikationsraten in der Übergangszeit der konventionellen zur Mini – Laparoskopie untersucht. Als einziger Risikofaktor für schwerwiegende Komplikationen konnte eine Leberzirrhose im Stadium Child – Pugh C identifiziert werden. Die Komplikationsfrequenz unterschied sich in den beiden Verfahren nicht voneinander. Die Mortalitätsrate war bei Weickert et al höher (0,4 % versus 0,07 %), der Anteil an leichtgradigen Zwischenfällen war in der vorliegenden Arbeit mit 3,7 % etwas niedriger. Genau wie in der vorliegenden Studie waren die tödlichen Komplikationen Blutungskomplikationen bei Patienten mit fortgeschrittener Leberzirrhose und eingeschränkter Organfunktion. Möglicherweise stellt der Insertionsort zur Anlage des Pneumoperitoneums (Kalk'sche Punkt) eine neue Komplikationsquelle der ML dar (Orlando et al. 2003; Weickert et al. 2005 b). Voroperierte Patienten bergen also eine nicht zu unterschätzende Gefahrenquelle im Hinblick auf durch die Veress – Nadel induzierte akzidentelle Punktion abdomineller Organe. Die Anlage von Pneumoperitoneum und Insertion der Instrumente muss äußerst vorsichtig geschehen und verbleibt der entscheidendste Schritt der Laparoskopie (Schafer et al. 2001). In der vorliegenden Arbeit kam es in 0,4 % (n =

10) zu Verletzungen intraabdomineller Organe aufgrund des Einführens der Veress – Nadel. Alle Zwischenfälle konnten konservativ beherrscht werden. Die diskutierten Studien weisen relativ niedrige Raten an schwerwiegenden Komplikationen auf. Bei den Vergleichsarbeiten handelt es sich bis auf eine Arbeit (Weickert *et al.* 2005 b) um konventionelle diagnostische Laparoskopien, deren Gerätedurchmesser abweichend von denen der Minilaparoskopie ist. Aufgrund der geringen Datenlage zu Komplikationsraten bei minilaparoskopisch – assistierter Methode und der belegten Vergleichbarkeit des diagnostischen Nutzens beider Verfahren (Schneider *et al.* 2001) ist dies vertretbar.

4.3.1 Schwerwiegende Komplikationen

Wie in Kapitel 3.4 dargestellt, unterscheidet die vorliegende Studie zwischen geringfügigen und schwerwiegenden Komplikationen. Schwerwiegende Komplikationen wurden in 1,0 % (n = 27) des Gesamtkollektivs beobachtet. Eine Blutung nach Leberbiopsie trat in 0,7 % (n = 18), eine Perforation eines Hohlorgans in 0,3 % (n = 8) und ein schwerwiegendes Galleleck in 0,04 % (n = 1) der Fälle auf. Hier kam es zu einer galligen Peritonitis, welche konservativ behandelt werden konnte, aber zu einer Verlängerung der Krankenhausverweildauer führte.

Die Mortalitätsrate lag mit n = 2 bei 0,07 %, dies betraf Patienten mit Blutung nach Leberbiopsie und in einem Fall gleichzeitige Bauchwandblutung, dessen operative Versorgung des lazerierten Gefäßes und intensivmedizinische Überwachung dennoch letal im progressiven Leberversagen endete.

Betrachtet man Angaben aus der Literatur sind die meisten schwerwiegenden Komplikationen im Rahmen einer laparoskopischen oder perkutanen Leberbiopsie Blutungskomplikationen. Es können drei Arten der Nachblutung klassifiziert werden.

Eine Form stellt die subkapsuläre oder intrahepatische Blutung dar. Diese kann auch asymptomatisch verlaufen. Dies war bei einem Patienten der vorliegenden Studie der Fall. Eine zweite ist die intraperitoneale Blutung. Sie wird durch den Einstich der Instrumente in die Leber verursacht, wenn diese Äste der Arteria hepatica oder der Vena portae verletzen. Sie macht sich durch freie intraabdominelle Flüssigkeit bemerkbar, verläuft meist jedoch komplett schmerzfrei, da es zu keiner peritonealen Reizung kommt und somit keine Schmerzen angegeben werden. Eine fehlende

Schmerzangabe darf demnach keine Garantie für eine fehlende Blutung sein (Nord 1992 a). Fünf Patienten der vorliegenden Studie entwickelten nach Leberbiopsie intraperitoneale Hämorrhagien, zwei davon endeten letal im protrahierten Herz – Kreislauf – Versagen trotz erfolgter chirurgischer Intervention. Dabei handelte es sich um Patienten mit hepatischen Pathologien. In einem Fall um eine fortgeschrittene Leberzirrhose Stadium Child – Pugh C und im anderen Fall um ein akutes Leberversagen bei Herpes – simplex Infektion.

Hederstrom und Kollegen konnten zeigen, dass geringe Mengen an freier intraabdomineller Flüssigkeit ohne klinische Zeichen einer aktiven Blutung nicht von Bedeutung sind und keiner spezifischen Therapie bedürfen (Hederstrom *et al.* 1989).

Die dritte Art der Nachblutung nach Leberbiopsie ist die Hämobilie. Sie ist definiert als die klassische Trias aus gastrointestinaler Blutung, transientem abdominellen Schmerz im rechten oberen Quadranten und Ikterus verursacht durch obstruierende intraduktale Thromben (Lichtenstein *et al.* 1992). Sie kann akut auftreten bei gleichzeitiger Perforation nahe gelegener intrahepatischer Gallengänge oder Blutgefäße. In den meisten Fällen entsteht eine Hämobilie allerdings verzögert durch ein Pseudoaneurysma eines Gallengangs oder gradueller Ablösung eines durch Biopsie hervorgerufenen Hämatoms. Das Intervall zwischen Zeit der Biopsie und Auftreten von Symptomen beträgt im Mittel fünf Tage (Lichtenstein *et al.* 1992). In der vorliegenden Studie war ein Patient davon betroffen. Die retrospektive, multizentrische Studie von Piccinino und Mitarbeitern (Piccinino *et al.* 1986) analysierte 68276 perkutane Leberbiopsien. Hier konnten vier Fälle (0,006 %) von Hämobilie identifiziert werden.

Neben Blutungskomplikationen gelten gallige Peritonitiden, transitorische Bakteriämien und Perforation von Hohlorganen als schwerwiegende Komplikationen (Terry 1952; Bruhl 1966). Weickert und Kollegen konnten in ihrer prospektiven Studie keine wesentlichen Risikofaktoren für das Auftreten von Bakteriämien nach konventioneller diagnostischer Laparoskopie oder ML feststellen (Weickert *et al.* 2006). Die Rate an transitorischen Bakteriämien war in beiden Gruppen sehr niedrig und nicht behandlungsbedürftig. Domingo und Mitarbeiter beobachteten einen septischen Schock und disseminierter intravasaler Gerinnung mit letalem Ausgang nach laparoskopisch – assistierter Leberbiopsie bei einer 28 jährigen Patientin mit Leberzirrhose (Domingo *et al.* 1989).

Die Nachblutung ist die gefürchtetste Komplikation sowohl von ML als auch konventioneller diagnostischer Laparoskopie. Sollten Risikofaktoren bekannt sein, die zu einer Blutung prädisponieren können, z.B. eingeschränkte Funktion der Gerinnung, portale Hypertension bei fortgeschrittener Leberzirrhose, oder Organinfiltration eines malignen Primarius, hat eine prophylaktische Koagulation der Biopsiestellen zu erfolgen. Sollte es zu einem Galleck kommen ist eine Koagulation des Biopsieareals ausnahmslos durchzuführen, um das Risiko einer galligen Peritonitis mit all ihren Spätfolgen zu minimieren.

4.3.1.1 Blutungskomplikationen bei eingeschränkter Gerinnung

Eine eingeschränkte Gerinnungsfunktion bei Patienten mit hepatischer Pathologie ist eine diagnostische Herausforderung. Für die ML mit gesteuerter Leberpunktion wurde eine sichere Evaluation der Lebererkrankung auch bei Patienten mit Gerinnungsstörungen postuliert (Denzer, U. et al. 2003 a). Die PLB ist in diesem Patientenkollektiv kontraindiziert (Grant and Neuberger 1999) und eine Substitution von TK oder FFP erzielt oft unzureichende Ergebnisse (Gazzard *et al.* 1975; Kristensen *et al.* 1993). Es gibt nur wenige Studien, die die Sicherheit der PLB in diesem Patientenkollektiv untersucht haben. Sharma und Mitarbeiter (Sharma P 1982) führten an 87 Patienten mit eingeschränkter Gerinnungsfunktion eine PLB in Menghini - Technik durch. Sie zeigten, dass drei von dreizehn Patienten eine Thrombozytenkonzentration von weniger als 60 / nl Blutungen aufwiesen, im Gegensatz zu denen mit höheren Konzentrationen ($p < 0,003$). Splenger und Kollegen (Spengler *et al.* 1998) ermittelten neben niedrigen Thrombozytenwerten (50 – 100 / nl) als signifikant unabhängige Risikofaktoren für eine Post – Biopsie Blutung eine eingeschränkte Leberfunktion, eine mykobakterielle Infektion und eine leukämische Infiltration der Leber ($p < 0,05$). Die konventionelle diagnostische Laparoskopie als etabliertes Verfahren in der Gastroenterologie zählt Gerinnungsstörungen zu den relativen Kontraindikationen (Henning, H. 1994 b). Eine etablierte und sichere Methode der Leberbiopsie in diesem Kollektiv stellt die transjuguläre Biopsie dar. Erfolgsraten liegen zwischen 81 und 99 %, die Hauptkomplikation ist die intraperitoneale Blutung aufgrund von Leberkapselverletzungen. Die Mortalitätsrate liegt zwischen 0 und 0,5 % (Bull *et al.*

1983; Velt *et al.* 1984; Carreras *et al.* 1993; Donaldson *et al.* 1993). Ein Vorteil der transjugulären Biopsiegewinnung, verglichen mit der Mini – Laparoskopie, liegt in der Durchführbarkeit der Methode auch bei Patienten mit ausgeprägten Adhäsionen oder massiver Adipositas. In zwei Fällen verhinderten diese technischen Schwierigkeiten in unserem Kollektiv eine mini – laparoskopisch - assistierte Biopsie. Nachteilig ist die fehlende makroskopische Inspektion und die damit verbundene Unmöglichkeit der gezielten Gewebegewinnung auffälliger Läsionen (Denzer, U. *et al.* 2003 a). Für die ML mit gesteuerter Leberpunktion wurde anhand einer Serie von 61 Patienten mit Gerinnungsstörungen, deren Daten in die vorliegende Arbeit mit einfließen, eine sichere Evaluation der Lebererkrankung, auch bei Patienten mit Gerinnungsstörungen postuliert (Denzer, U. *et al.* 2003 a).

Verfügbare und aussagekräftige Daten und Arbeiten zu definierten Risikofaktoren im Hinblick auf mögliche Blutungskomplikation liegen bisher nicht vor. Es gibt kein allgemein gültiges Übereinkommen ab welcher festgelegten Grenze bestimmter Hämostaseparameter ein höheres Risiko für Blutungen belegt ist. Die Beziehung zwischen einzelnen Parametern der Blutgerinnung und einem möglichen Auftreten eines Blutungsereignisses bei Patienten mit chronischer und akuter Leberpathologie ist nicht bewiesen (Rockey *et al.* 2009). Ewe und Kollegen untersuchten in ihrer Studie von 200 konsekutiv durchgeführten konventionellen Laparoskopien, die mittels einer 1,8 mm Menghini Nadel biopsiert wurden, eine mögliche Korrelation von Blutungskomplikationen und eingeschränkter Gerinnungsfunktion. Die Standardabweichung der durchschnittlichen Blutungszeit post – Biopsie betrug 4,37 Minuten +/- 3,48 Minuten. Zehn Fälle, in denen sie länger als zwölf Minuten betrug, wiesen Blutgerinnungsparameter im physiologischen Bereich auf (Ewe 1981). Die Autoren schlussfolgerten, dass Thrombozytenkonzentration, Blutungszeit und Prothrombinzeit keine verlässlichen Prädiktoren für eventuelle Blutungskomplikationen nach Leberbiopsie sind und daher nicht als valide Kontraindikation anzusehen sind (Ewe 1981). Ebenfalls zu erwähnen ist, dass es noch nicht vollkommen verstanden ist, ob eine eingeschränkte Thrombozytenfunktion oder eine Koagulopathie aufgrund defekter oder fehlender Gerinnungsfaktoren im Hinblick auf die Vorhersagekraft von Blutungskomplikationen bei Leberbiopsie von entscheidender Bedeutung sind (Rockey *et al.* 2009). Tripodi und Kollegen fanden heraus, dass eine ausgeprägte Thrombozytopenie bei Patienten mit Leberzirrhose die Thrombinproduktion limitieren könnte. Daher ist die Transfusion von

Thrombozytenkonzentraten bei spontaner Blutung oder vor einer geplanten Intervention bei diesem Patientengut indiziert (Tripodi *et al.* 2006).

In der vorliegenden Arbeit bedeutete eine Thrombozytenkonzentration unter 50 / nl, in Kombination mit einer INR über 1,5 ein fünffach höheres Risiko für eine Blutungskomplikation. Das Risiko bei erniedrigten Thrombozyten lag bei 3,6 %, bei erhöhter INR (INR > 1,5) bei 5,0 % und bei der Kombination der beiden Parameter bei 8,3 %. Allerdings ist anzumerken, dass die Anzahl an Patienten mit dem Risikoprofil der beeinträchtigten Koagulation, bei welchen sich eine Blutungskomplikation ereignete, relativ klein war mit jeweils n = 3 für erniedrigte Thrombozyten (< 50 / nl) und einer erhöhten INR (> 1,5) und n = 2 für die Kombination der beiden Parameter, so dass die Prozentanzahlen nur wegweisend interpretierbar sind. Deshalb verwendeten wir zur Evaluation verlässlicher Prädiktoren und damit Berechnung der statistischen Signifikanz die Bootstrap step – down Analyse und konnten zeigen, dass eine erhöhte INR (INR > 1,5) ein signifikanter Prädiktor eines hämorrhagischen Ereignisses ist (p = 0,0003). Gilmore und Kollegen konnten in ihrer retrospektiven Arbeit, die 1500 perkutan durchgeführte Leberbiopsien beinhaltet, ähnliches nachweisen. Eine erhöhte INR (INR > 1,5) ging ebenfalls mit einer höheren Frequenz an Blutungskomplikationen einher (Gilmore *et al.* 1995).

Eine Arbeit von Seeff und Mitarbeitern kam zu einem ähnlichen Ergebnis. Sie untersuchten sowohl Sicherheit als auch Komplikationsraten der perkutanen Leberbiopsie bei Patienten mit Hepatitis C – assoziierter, fortgeschrittener Fibrose oder Zirrhose, die in die HALT – C Studie (Hepatitis C Antiviral Long-Term Treatment against Cirrhosis trial) eingeschlossen waren (Seeff *et al.* 2010). Sie konnten zeigen, dass bei einer Thrombozytenkonzentration unter 60 / nl oder einer INR über 1,3 das Risiko einer Blutung bei 5,3 % bzw. 2,4 % lag. Wären diese Grenzen als Ausschlusskriterien zur Biopsie berücksichtigt worden, wäre die Blutungsrate um 25 % gesunken, während die Fallzahl der Leberbiopsien nur um 2,8 % minimiert worden wäre (77 von 2740 Biopsien) (Seeff *et al.* 2010).

Die Patienten, die das Risikoprofil in der vorliegenden Arbeit erfüllten (Thrombozyten < 50 / nl und / oder INR > 1,5) erhielten vor der Intervention routinemäßig Thrombozytenkonzentrate sowie, wenn nötig, ebenfalls gefrorenes Frischplasma. Wie oben bereits angedeutet wird dies, obwohl von vielen gastroenterologischen Abteilungen durchaus favorisierte und durchgeführte Praxis, nicht durch valide Daten

kontrollierter klinischer Studien aus der Literatur gestützt. Speziell der Nutzen von prophylaktischer Gabe gefrorener Frischplasmaeinheiten zur Gerinnungsoptimierung ist in Frage zu stellen, da der erwünschte Effekt nicht klar vorhersagbar ist und ebenfalls ohne gewünschtes Resultat bleiben kann (O'Shaughnessy *et al.* 2004; Stanworth *et al.* 2004). Es gibt momentan zwei Hypothesen, die die Gabe von Frischplasmaeinheiten befürworten: 1.) eine verlängerte Prothrombinzeit und verlängerter INR korrelieren mit dem Blutungsrisiko. 2.) Frischplasma kann ein mögliches Blutungsrisiko minimieren oder eliminieren (Triulzi 2006). Gerade wenn die Prothrombinzeit, verglichen mit der Kontrolle, nur um vier Sekunden verlängert ist sollte von einer Gabe der Gerinnungsfaktoren Abstand genommen werden, da unerwünschte Wirkungen wie allergische Reaktionen bis hin zur Anaphylaxie, transfusions – assoziierte akute Lungeninsuffizienz und Antigen – Antikörper – assoziierte Hämolyse auftreten können (O'Shaughnessy *et al.* 2004). Abdel – Wahab und Kollegen untersuchten prospektiv den Effekt der Plasmatherapie auf Prothrombinzeit und INR (INR 1,1 – 1,85) auf Blutungszwischenfälle. Die Gabe von gefrorenem Frischplasma konnte in 0,8 % der Fälle den PT – INR – Wert normalisieren, in 99 % zeigt sich ein unzureichende bis ausbleibende Antwort (Triulzi 2006). Eine aussagekräftige Korrelation zwischen PT und INR vor Transfusion und erwarteter Blutung konnte nicht gefunden werden (Triulzi 2006).

Lebererkrankungen können sowohl zu pro – als auch antikoagulatorischen Effekten führen. Lebensbedrohliche Blutungen sind eher Folge von portaler Hypertension als von Störungen in der Gerinnungskaskade (Caldwell *et al.* 2006). Sowohl Veränderungen der Thrombozyten als auch der Gerinnungsfaktoren sind möglich und können zu Hyperfibrinolyse, Dysfibrinogenämie und Nierenversagen führen (Caldwell *et al.* 2006). Konventionelle Gerinnungstests wie die INR könnten daher das wirkliche Blutungsrisiko unter – bzw. überschätzen (Caldwell *et al.* 2006) und je nach Referenzlabor kann die INR einer Blutprobe zu 26 % variieren (Trotter 2004). Eine Hyperfibrinolyse bei Patienten mit Lebererkrankungen kann zu einer frühzeitigen Plättchen – Auflösung führen (Caldwell *et al.* 2006) und daher in der vorliegenden Arbeit zu den prolongiert aufgetretenen Blutungskomplikationen beigetragen haben, obwohl Maßnahmen zur sofortigen Blutstillung ergriffen wurden. Der Zusammenhang einer erhöhten INR und schwerwiegender Blutungskomplikationen liegt am ehesten an einer Kombination aus schlechter Leberfunktion und gestörter Blutgerinnungsfunktion. Die Leber ist sowohl an der

Bildung einiger Gerinnungsfaktoren (Faktor II, VII, IX, X) als auch an der Bildung von Thrombopoietin - und damit an der Bildung von Thrombozyten – beteiligt. Zusätzliche prognostische Marker wie der MELD Score und die Child – Pugh Kriterien wurden in der vorliegenden Arbeit nicht berücksichtigt, könnten aber hilfreiche Indikatoren für die Berechnung des Risikos der Laparoskopie – assoziierten Blutungen sein. Leberzirrhose und Zeichen der portalen Hypertension, die in 34,3 % (n = 936) und 19,5 % (n = 533) der Patienten beobachtet wurden, führten nicht zu einem erhöhten Risiko von post – ML – Blutungen.

Das Endstadium von Lebererkrankungen, Child – Pugh C, kann eine Rate an schwerwiegenden und letalen Komplikation von 15 % aufweisen (Weickert *et al.* 2005 b). Letale Komplikationen ereignen sich oft bei Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose, so wie auch in unserer Arbeit. Man könnte demnach postulieren, dass, sobald es zu einer schwerwiegenden Komplikation kommen sollte, die hochgradig eingeschränkte Organfunktion als Prädiktor einer komplikationsreicheren und eventuell letal verlaufenden Intervention angesehen werden kann.

4.3.1.2 Ausgeprägte Adhäsionen

Eine intestinale Perforation trat bei 0,3 % der Patienten (n = 8) auf, fünf davon wiesen eine maligne Grunderkrankung auf. Eine der hier beobachteten Perforationen ereignete sich an einem abdominell voroperierten Patienten, der unter laparoskopischer Sicht Zeichen ausgeprägter Adhäsionen aufwies.

Zu einem ähnlichen Ergebnis kam auch die Arbeitsgruppe von van der Voort und Mitarbeitern. In ihrem Review von 29532 Fällen, die sich einer diagnostischen chirurgischen Laparoskopie unterzogen, lag die Rate an intestinaler Perforation bei 0,22 % (n = 66). 68,9 % dieser Fälle wiesen einen Status nach Laparotomie oder ausgeprägte abdominelle Adhäsionen auf. Die Mehrzahl der Fälle, 86 %, wurde chirurgisch revidiert, entweder minimal – invasiv mittels Laparoskopie oder offen – chirurgisch mittels Laparotomie. Die Mortalitätsrate der Laparoskopie – induzierten Perforationen lag bei 3,6 % (van der Voort *et al.* 2004).

Darmperforationen betreffen in den meisten Fällen das Kolon und seltener den Dünndarm und sind oft durch Adhäsionen bedingt, welche die Darmschlingen an der vorderen Darmwand fixieren. Ein organgesunder Darm scheint dem Trokar

auszuweichen (Nord 1992 a). In der Sammelstatistik von Henning und Look (Henning, H. and Look 1985 a), die 46364 Patienten umfasste, ereignete sich in 0,08 % (n = 37) eine Darmperforation. Brühl konnte in seiner Sammelstatistik von 63845 Untersuchungen in 0,07 % (n = 47) eine Perforation notieren, von denen keine eine chirurgische Intervention benötigte (Bruhl 1966). Er konstatierte, dass das Peritoneum gegen die Einschleppung von Keimen sowohl von außen als auch von innen relativ unempfindlich zu sein scheint (Bruhl 1966).

Die statistische Analyse der vorliegenden Daten konnte das Vorhandensein von Adhäsionen als signifikanten Risikofaktor für das Auftreten von abdominellen Perforationen definieren ($p = 0,0002$). Aufgrund des kleineren Gerätedurchmessers der minilaparoskopischen Instrumente, mit einem Maximum von 2,8 mm für die Veress Nadel, konnten in unserem Kollektiv alle intestinalen Perforationen konservativ mittels Applikation von Antibiotika und engmaschiger Kontrolle beherrscht werden. Nur in einem Fall entwickelte ein Patient eine gallige Peritonitis. Im Gegensatz dazu hätte die diagnostische Laparoskopie in konventioneller Technik eventuell zu einer chirurgischen Sanierung geführt (Nord 1992 a; Adamek *et al.* 1996). Dies unterstreicht die hohe Sicherheit der ML im Hinblick auf Perforationen. Aufgrund der dünneren Lumina ist ein Durchstoßen einiger Adhäsionen mit niedrigerer Komplikation möglich, auf der anderen Seite bedeuten die miniaturisierten Instrumente ebenfalls, dass eine Untersuchung aufgrund ausgeprägter Verwachsungen unmöglich gemacht wird und eine freie Sicht auf geeignete Punktionsstellen nicht immer gewährleistet werden kann.

4.4 Technische Machbarkeit

Bei 1,8% (n = 48) des Patientengutes verhinderten technische Limitationen eine Leberbiopsie. Dies lag vor allem an intraperitonealen Adhäsionen (1,4%). Die Mehrzahl dieser war mit 66% auf einen abdominalchirurgischen Eingriff zurückzuführen ($p < 0,0001$). Mehr als 50% der Patienten mit Status post chirurgischem Eingriff im Bereich von Magen oder Leber wiesen so massive Verwachsungen auf, dass keine Leberbiopsie stattfinden konnte. Im Gegensatz dazu gelang nach CHE (n = 155) in 98,7% eine erfolgreiche ML. Adhäsionen, die aufgrund von gynäkologischen Eingriffen oder Appendektomien vorhanden waren,

erschweren die Prozedur aufgrund der leberfernen anatomischen Lage nicht. Auch eine Adipositas per magna mit extensivem Bauchfett im Omentum kann in Einzelfällen aufgrund der limitierten Länge der Instrumente die Darstellung und die Leberbiopsie verhindern, in unserer Arbeit war dies bei sechs Patienten der Fall. Eine ML mit Leberbiopsie kann nach CHE in den allermeisten Fällen erfolgreich durchgeführt werden, wohingegen nach Magenresektion oder leberchirurgischen Eingriffen mit einem 50 %igen Versagen der Methode aufgrund massiver Verwachsungen gerechnet werden muss.

4.5 Einschränkungen der Studie

Aufgrund des retrospektiven Charakters ist die Aussagenkraft der vorliegenden Studie eingeschränkt, da unerkannte Faktoren und deren Einfluss auf die Ergebnisse nicht ausgeschlossen werden können. Zudem handelt es sich um Ergebnisse nach Behandlung durch eine begrenzte Anzahl an Untersuchern, so dass die Ergebnisse möglicherweise nicht zwingend allgemeingültig sind.

Bezüglich der durchgeführten multivariaten Regressionsanalysen ermöglicht die geringe Anzahl der Endpunkte (i.e. Komplikationen) im Beobachtungszeitraum aus statistischen Gründen lediglich die Untersuchung einer limitierten Anzahl von vermuteten Einflussgrößen.

5. Zusammenfassung

Die Leberbiopsie gilt in der Diagnostik chronischer Lebererkrankungen als Goldstandard. Lange wurde die perkutane Methode favorisiert, erkennt jedoch in bis zu 30% der Fälle eine Zirrhose nicht. Die ML erlaubt makroskopische Beurteilung und Biopsie unter direkter Sicht und ist daher ein wertvolles Diagnostikum in der Hepatologie. Die ML mit Leberbiopsie ist eine sichere Methode mit niedriger Mortalitätsrate. Die Rate an schwerwiegenden Komplikationen ist mit anderen Techniken zur Organbiopsie, transjuguläre und perkutane Leberbiopsie, vergleichbar. Die additive makroskopische Beurteilung der Lebermorphologie ist für die exakte Diagnosestellung vorteilhaft. Protrahierte Blutungen aus der Biopsiestelle oder der Bauchwand sind die wichtigsten und gleichzeitig schwerwiegendsten möglichen Komplikationen. Eine eingeschränkte Blutgerinnungsfunktion prädisponiert für dieses Ereignis. Eine erhöhte INR oder erniedrigte Thrombozytenkonzentration erhöhen das Risiko für Blutungen in bis zu 5 % der Fälle, sollten sowohl die INR erhöht als auch die Thrombozytenwerte erniedrigt sein können bis zu 8,3 % des Patientengut mit einer hämorrhagischen Komplikation konfrontiert sein. Eine mögliche Hohlorganperforation sollte gerade bei Patienten, die im oberen Gastrointestinaltrakt voroperiert sind, bedacht werden, aufgrund der dünnlumigeren Instrumente der minimal – invasiven Laparoskopie ist diese Komplikation konservativ therapierbar.

In dieser retrospektiven Studie wurden die Prozedur – assoziierten Komplikationen und Risikofaktoren herausgearbeitet. In 2371 konsekutiven Fällen wurde die Minilaparoskopie für die Evaluierung hepatischer Pathologien angewendet und die entsprechenden Daten in einer Microsoft Access Datenbank gespeichert.

Nach Aufklärung, Patienteneinverständnis, Überprüfung von Ein – und Ausschlusskriterien, Indikation und präprozeduralen Untersuchungen erfolgte die Prozedur. Diese wurde nach dem Standardverfahren mit einem 1,9 mm messenden optischen Instrument durchgeführt. Die Leberbiopsiestelle wurde mittels verschiedener Koagulationsverfahren betreut. Als zu untersuchende Risikofaktoren wurden Thrombozyten (<50 / nl), INR (>1.5), laparoskopische Zeichen der Leberzirrhose sowie portalen Hypertension und Voroperationen definiert.

Schwerwiegende Komplikationen traten in 1% der Fälle auf. Hierbei handelte es sich um schwerwiegende, prolongierte Blutungen an Punktionsort oder Bauchwand

(0,7%) und Hohlorganperforation (0,3%). Zwei Patienten (0,07%) verstarben nach schweren Blutungskomplikationen im Multiorganversagen.

Das Risiko einer Blutungskomplikation war in Patienten mit erniedrigter Blutplättchenzahl (OR = 6,1), erhöhter INR (OR = 8,9), Leberzirrhose (OR = 1,9) und portaler Hypertension (OR = 2,1) erhöht. Nur das gleichzeitige Vorliegen von erhöhter INR und erniedrigter Thrombozytenzahl ($p = 0,001$; OR = 14,1) erreichte nach logistischer Regressionsanalyse statistische Signifikanz. Nach Bootstrap Analyse konnte eine $INR > 1,5$ ebenfalls als signifikanter Prädiktor herausgearbeitet werden ($p = 0,0002$). Abdominelle Voroperationen alleine waren nicht mit einem erhöhten Risiko einer Hohlorganperforation assoziiert (OR = 1,1; $p = 0,142$), nur falls ebenfalls ausgeprägte Adhäsionen vorlagen (OR = 9,5; $p = 0,0002$). Eine chirurgische Korrektur nach Perforation war in keinem Fall notwendig.

Die ML stellt in der Zirrhosedagnostik ein bedeutendes Verfahren mit niedriger Komplikationsrate dar. Patienten mit erhöhtem Risikoprofil für das perkutane Verfahren können von dieser Methode profitieren. Allerdings liegt die Komplikationsrate für Patienten, welche das Risikoprofil erfüllen (erhöhte INR, erniedrigte Thrombozytenzahl, Status post extensiver Abdominalchirurgie mit Möglichkeit ausgeprägter Verwachsungen) bei bis zu 5%.

6. Abkürzungsverzeichnis

AFLD	alcoholic fatty liver disease
AFP	alpha – Fetoprotein
AIH	Autoimmunhepatitis
AML	akut myeloische Leukämie
AP	alkalische Phosphatase
APC	Argon – Plasma Koagulation
aPTT	aktivierte partielle Thromboplastinzeit
ASA	American Society of Anesthesiologists
AT	Antithrombin
CHE	Cholezystektomie
CML	chronisch myeloische Leukämie
CO ₂	Kohlenstoffdioxid
CT	Computertomographie
EKG	Elektrokardiogramm
ERCP	endoskopischen retrograden Cholangiopankreatikographie
EUS	endoskopischer Ultraschall
EvG	van – Gieson – Elastin
FFP	fresh frozen plasma
FNH	fokal noduläre Hyperplasie
GABA	gamma – Aminobuttersäure
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
GLDH	Glutamatdehydrogenase
GOT	Glutamat- oxalacetat-dehydrogenase
GPT	Glutamat–Pyruvat–Transaminase
HA	Hyaluronsäure
Hb	Hämoglobin
HBV	Hepatitis B
HCC	hepatozelluläres Karzinom
HCV	Hepatitis C
H ₂ CO ₃	Kohlensäure
HE	Hämatoxylin – Eosin
HPVG	hepato – venöser Druckgradient

HRS	hepatorenales Syndrom
HSV	Herpes simplex Virus
INR	international normalized ratio
JÜR	Jahres – Überlebensrate
LA	Laminin
LAT	lokale ablativ Therapie
LAP	Leucinaminopeptidase
LR	Leberresektion
LT	Lebertransplantation
MELD	model for end – stage liver disease
MHZ	Megahertz
ML	Minilaparoskopie
MLB	minilaparoskopische Biopsie
MMP	Matrixmetalloproteinase
MRE	magnetresonanztomographische Elastographie
MRT	Magnetresonanztomographie
NAFLD	non-alcoholic liver disease
NHL	Non – Hodgkin – Lymphom
NH ₃	Ammoniak
N ₂ O	Stickstoff
NYHA	New York Heart Association
o.g.	oben genannt
O ₂	Sauerstoff
PAS	Perjodsäure – Schiff – Reaktion
PBC	primär biliäre Zirrhose
Peg – IFN	pegyliertes Interferon
PEG / PEJ	perkutane endoskopische Gastrostomie / Jejunostomie
PLB	perkutane Leberbiopsie
PSC	primär sklerosierende Cholangitis
PSE	postsystemische Enzephalopathie
PTH	portale Hypertension
PTT	Prothrombinzeit
s.o.	siehe oben
ST	supportive Therapiemaßnahmen

SBP	spontan bakterielle Peritonitis
TGF- β	Transforming growth factor β
TIMP	Gewebeinhibitoren der Metalloproteinasen (engl. „Tissue Inhibitors of Metalloproteinasen“)
TIPS	transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Shunt
TJLB	transjuguläre Leberbiopsie
TK	Thrombozytenkonzentrat
TNF- β	Tumornekrosefaktor β
YKL-40	Human-Knorpelglykoprotein
z.B.	zum Beispiel
Z.n.	Zustand nach

7. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1.1	Ätiologie, Morphologie und Häufigkeit der verschiedenen Zirrhose-Typen
Tabelle 1.2	Child – Pugh Kriterien zur Einteilung des Schweregrades einer Zirrhose
Tabelle 1.3	Indikationen zur diagnostischen Laparoskopie
Tabelle 1.4	Kontraindikationen für die laparoskopische Leberbiopsie
Tabelle 3.1	Absoluter und relativer Anteil am Alter
Tabelle 3.2	Indikationen zur Mini – Laparoskopie (absoluter und prozentualer Anteil)
Tabelle 3.3	Sedierungsprotokoll
Tabelle 3.4	Makroskopische Beurteilung unter Sicht
Tabelle 3.5	Abbruch der Untersuchungen, absolute Anzahl und sein prozentualer Anteil
Tabelle 3.6	Direkte postinterventionelle Blutung und verwendete Koagulationsverfahren
Tabelle 3.7	Risikofaktoren, Patientenzahl und prozentualer Anteil am Gesamtkollektiv
Tabelle 3.8	Leichte und schwere Komplikationen, absolute Anzahl und prozentualer Anteil am Gesamtkollektiv
Tabelle 3.9	Analyse der Risikofaktoren im Hinblick auf Blutung
Tabelle 3.10	Analyse der Risikofaktoren im Hinblick auf Perforation
Tabelle 3.11	Analyse der Risikofaktoren im Hinblick auf Sedation
Tabelle 4.1	Geringfügige, schwerwiegende und letale Komplikationen der diagnostischen Laparoskopie

8. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 3.1 Altersverteilung

Abbildung 3.2 Geschlecht

9. Literaturverzeichnis

- Abraldes, J. G., Tarantino, I., Turnes, J., Garcia-Pagan, J. C., Rodes, J. and Bosch, J. (2003). "Hemodynamic response to pharmacological treatment of portal hypertension and long-term prognosis of cirrhosis." *Hepatology* **37**(4): 902-908.
- Adamek, H. E., Maier, M., Benz, C., Huber, T., Schilling, D. and Riemann, J. F. (1996). "[Severe complications in diagnostic laparoscopy. 9 years experience in 747 examinations]." *Med Klin (Munich)* **91**(11): 694-697.
- Arena, U., Vizzutti, F., Corti, G., Ambu, S., Stasi, C., Bresci, S., Moscarella, S., Boddi, V., Petrarca, A., Laffi, G., Marra, F. and Pinzani, M. (2008). "Acute viral hepatitis increases liver stiffness values measured by transient elastography." *Hepatology* **47**(2): 380-384.
- Arnold, J. C., Schneider, A. R., Zopf, T., Neubauer, H. J., Jakobs, R., Benz, C. and Riemann, J. F. (2001). "[Laparoscopic tumor staging in gastrointestinal carcinomas: significance of internal medicine laparoscopy]." *Z Gastroenterol* **39**(1 Suppl): 19-23.
- Bacon, BR. (2009). *Leberzirrhose und Ihre Komplikationen*. Berlin, ABW Wissenschaftsverlag.
- Bacon, BR. (2012). *Cirrhosis and its Complications*. New York, Chicago, San Francisco, McGraw-Hill.
- Beddy, P., Lyburn, I. L., Geoghegan, T., Buckley, O., Buckley, A. R. and Torreggiani, W. C. (2007). "Outpatient liver biopsy: a prospective evaluation of 500 cases." *Gut* **56**(2): 307.
- Boeker, K. H., Haberkorn, C. I., Michels, D., Flemming, P., Manns, M. P. and Lichtinghagen, R. (2002). "Diagnostic potential of circulating TIMP-1 and MMP-2 as markers of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C." *Clin Chim Acta* **316**(1-2): 71-81.
- Bonis, P. A. L., Friedman, S. L. and Kaplan, M. M. (2001). "Is liver fibrosis reversible?" *New England Journal of Medicine* **344**(6): 452-454.
- Bravo, A. A., Sheth, S. G. and Chopra, S. (2001). "Liver biopsy." *N Engl J Med* **344**(7): 495-500.
- Bruguera, M., Bordas, J. M., Mas, P. and Rodes, J. (1974). "A comparison of the accuracy of peritoneoscopy and liver biopsy in the diagnosis of cirrhosis." *Gut* **15**(10): 799-800.
- Bruhl, W. (1966). "[Incidents and complications in laparoscopy and directed liver puncture. Result of a survey]." *Dtsch Med Wochenschr* **91**(51): 2297-2299.
- Bull, H. J., Gilmore, I. T., Bradley, R. D., Marigold, J. H. and Thompson, R. P. (1983). "Experience with transjugular liver biopsy." *Gut* **24**(11): 1057-1060.
- Buscher, H. P. (2004). "Nonalcoholic steatohepatitis (NASH): therapeutic approaches." *Dtsch Med Wochenschr* **129** Suppl 2: S60-62.
- Cadranel, J. F., Rufat, P. and Degos, F. (2000). "Practices of liver biopsy in France: results of a prospective nationwide survey. For the Group of Epidemiology of the French Association for the Study of the Liver (AFEFL)." *Hepatology* **32**(3): 477-481.
- Caldwell, S. H., Hoffman, M., Lisman, T., Macik, B. G., Northup, P. G., Reddy, K. R., Tripodi, A. and Sanyal, A. J. (2006). "Coagulation disorders and hemostasis in liver disease: pathophysiology and critical assessment of current management." *Hepatology* **44**(4): 1039-1046.

- Carreras, E., Granena, A., Navasa, M., Bruguera, M., Marco, V., Sierra, J., Tassies, M. D., Garcia-Pagan, J. C., Marti, J. M., Bosch, J. and et al. (1993). "Transjugular liver biopsy in BMT." Bone Marrow Transplant **11**(1): 21-26.
- Colombo, M., Del Ninno, E., de Franchis, R., De Fazio, C., Festorazzi, S., Ronchi, G. and Tommasini, M. A. (1988). "Ultrasound-assisted percutaneous liver biopsy: superiority of the Tru-Cut over the Menghini needle for diagnosis of cirrhosis." Gastroenterology **95**(2): 487-489.
- D'Amico, G., Pagliaro, L. and Bosch, J. (1995). "The treatment of portal hypertension: a meta-analytic review." Hepatology **22**(1): 332-354.
- De Groen, P. C., Rakela, J., Moore, S. C., McGill, D. B., Burton, D. D., Ott, B. J. and Zinsmeister, A. R. (1987). "Diagnostic laparoscopy in gastroenterology. A 14-year experience." Dig Dis Sci **32**(7): 677-681.
- Denzer, U. (2006). "Leberbiopsie: Indikation, Stellenwert, Durchführung, Befundinterpretation." Gastroenterologie update **3**: 219 - 228.
- Denzer, U., Arnoldy, A., Kanzler, S., Galle, P. R., Dienes, H. P. and Lohse, A. W. (2007). "Prospective randomized comparison of minilaparoscopy and percutaneous liver biopsy: diagnosis of cirrhosis and complications." J Clin Gastroenterol **41**(1): 103-110.
- Denzer, U., Helmreich-Becker, I., Galle, P. R. and Lohse, A. W. (2003 a). "Liver assessment and biopsy in patients with marked coagulopathy: value of mini-laparoscopy and control of bleeding." Am J Gastroenterol **98**(4): 893-900.
- Denzer, U. W. and Luth, S. (2009). "Non-invasive diagnosis and monitoring of liver fibrosis and cirrhosis." Best Pract Res Clin Gastroenterol **23**(3): 453-460.
- Denzer, U.W. and Lohse, A.W. (2003 b). Untersuchungstechnik, Falk Foundation.
- Domingo, M., Grau, J., Vazquez, A., Diez, A., Coll, J. and Vivancos, J. (1989). "Septic shock and bacteremia associated with laparoscopic guided liver biopsy, report on two cases." Endoscopy **21**(5): 240-241.
- Donaldson, B. W., Gopinath, R., Wanless, I. R., Phillips, M. J., Cameron, R., Roberts, E. A., Greig, P. D., Levy, G. and Blendis, L. M. (1993). "The role of transjugular liver biopsy in fulminant liver failure: relation to other prognostic indicators." Hepatology **18**(6): 1370-1376.
- Dotter, C. T. (1964). "Catheter Biopsy. Experimental Technic for Transvenous Liver Biopsy." Radiology **82**: 312-314.
- Ewe, K. (1981). "Bleeding after liver biopsy does not correlate with indices of peripheral coagulation." Dig Dis Sci **26**(5): 388-393.
- Frenzel, C., Koch, J., Lorenzen, V., Werner, T., Lohse, A. W. and Denzer, U. W. (2012). "Complications and risk factors in 2731 diagnostic mini-laparoscopies in patients with liver disease." Liver Int **32**(6): 970-976.
- Friedrich-Rust, M., Ong, M. F., Martens, S., Sarrazin, C., Bojunga, J., Zeuzem, S. and Herrmann, E. (2008). "Performance of transient elastography for the staging of liver fibrosis: a meta-analysis." Gastroenterology **134**(4): 960-974.
- Froehlich, F., Lamy, O., Fried, M. and Gonvers, J. J. (1993). "Practice and complications of liver biopsy. Results of a nationwide survey in Switzerland." Dig Dis Sci **38**(8): 1480-1484.
- Garcia-Tsao, G., Groszmann, R. J., Fisher, R. L., Conn, H. O., Atterbury, C. E. and Glickman, M. (1985). "Portal pressure, presence of gastroesophageal varices and variceal bleeding." Hepatology **5**(3): 419-424.
- Gazzard, B. G., Henderson, J. M. and Williams, R. (1975). "The use of fresh frozen plasma or a concentrate of factor IX as replacement therapy before liver biopsy." Gut **16**(8): 621-625.

- Gilmore, I. T., Burroughs, A., Murray-Lyon, I. M., Williams, R., Jenkins, D. and 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**(3): 437-441.
- Grant, A. and Neuberger, J. (1999). "Guidelines on the use of liver biopsy in clinical practice." Gut **45**: S1-S11.
- Harbin, W. P., Robert, N. J. and Ferrucci, J. T., Jr. (1980). "Diagnosis of cirrhosis based on regional changes in hepatic morphology: a radiological and pathological analysis." Radiology **135**(2): 273-283.
- Hederstrom, E., Forsberg, L., Floren, C. H. and Prytz, H. (1989). "Liver biopsy complications monitored by ultrasound." J Hepatol **8**(1): 94-98.
- Helmreich-Becker, I., Meyer zum Buschenfelde, K. H. and Lohse, A. W. (1998). "Safety and feasibility of a new minimally invasive diagnostic laparoscopy technique." Endoscopy **30**(9): 756-762.
- Helmreich-Becker, I., Schirmacher, P., Denzer, U., Hensel, A., Meyer zum Buschenfelde, K. H. and Lohse, A. W. (2003). "Minilaparoscopy in the diagnosis of cirrhosis: superiority in patients with Child-Pugh A and macronodular disease." Endoscopy **35**(1): 55-60.
- Henniges, U., Rosien, U., v. Schönfeld, J. and Gröger, G. (2004). Leberzirrhose und Komplikationen der Leberzirrhose. Praktische Gastroenterologie Rosien U Layer P. München und Jena, Urban und Fischer Verlag. **2**.
- Henning, H. (1994 b). "[Value of diagnostic laparoscopy in gastrointestinal diseases. The German Society of Digestive and Metabolic Diseases]." Z Gastroenterol **32**(2): 131-134.
- Henning, H. (1996). Klinische Gastroenterologie. Stuttgart, New York, Thieme.
- Henning, H. and Look, D. (1985 a). Laparoskopie: Atlas und Lehrbuch. Stuttgart, New York, Thieme Verlag.
- Henning, Harald, Lightdale, Charles J. and Look, Dieter (1994 a). Color atlas of diagnostic laparoscopy. Stuttgart New York New York, G. Thieme Verlag ; Thieme Medical.
- Herringlake, S. and Schmiegel, W. (2009). Leberzirrhose. Innere Medizin. Hallek M Böhm M, Schmiegel W. München, Elsevier GmbH Urban & Fischer Verlag: 991 - 996.
- Hess, C. F., Schmiedl, U., Koelbel, G., Knecht, R. and Kurtz, B. (1989). "Diagnosis of liver cirrhosis with US: receiver-operating characteristic analysis of multidimensional caudate lobe indexes." Radiology **171**(2): 349-351.
- Holund, B., Poulsen, H. and Schlichting, P. (1980). "Reproducibility of liver biopsy diagnosis in relation to the size of the specimen." Scand J Gastroenterol **15**(3): 329-335.
- Honda, H., Onitsuka, H., Masuda, K., Nishitani, H., Nakata, H. and Watanabe, K. (1990). "Chronic liver disease: value of volumetry of liver and spleen with computed tomography." Radiat Med **8**(6): 222-226.
- Huang, J. F., Hsieh, M. Y., Dai, C. Y., Hou, N. J., Lee, L. P., Lin, Z. Y., Chen, S. C., Wang, L. Y., Chang, W. Y., Yu, M. L. and Chuang, W. L. (2007). "The incidence and risks of liver biopsy in non-cirrhotic patients: An evaluation of 3806 biopsies." Gut **56**(5): 736-737.
- Jeffers, L.J., Findor, A. and Thung, SN (1991). "Minimizing sampling error with laparoscopic guided liver biopsy of the right and left lobes [Abstract]." Gastrointestinal Endoscopy **37**: 266.

- Kalambokis, G., Manousou, P., Vibhakorn, S., Marelli, L., Cholongitas, E., Senzolo, M., Patch, D. and Burroughs, A. K. (2007). "Transjugular liver biopsy--indications, adequacy, quality of specimens, and complications--a systematic review." *J Hepatol* **47**(2): 284-294.
- Kamath, P. S., Wiesner, R. H., Malinchoc, M., Kremers, W., Therneau, T. M., Kosberg, C. L., D'Amico, G., Dickson, E. R. and Kim, W. R. (2001). "A model to predict survival in patients with end-stage liver disease." *Hepatology* **33**(2): 464-470.
- Kane, M. G. and Krejs, G. J. (1984). "Complications of diagnostic laparoscopy in Dallas: a 7-year prospective study." *Gastrointest Endosc* **30**(4): 237-240.
- Kemp, W., Pianko, S., Nguyen, S., Bailey, M. J. and Roberts, S. K. (2005). "Survival in hepatocellular carcinoma: impact of screening and etiology of liver disease." *J Gastroenterol Hepatol* **20**(6): 873-881.
- Kettaneh, A., Marcellin, P., Douvin, C., Poupon, R., Ziol, M., Beaugrand, M. and de Ledinghen, V. (2007). "Features associated with success rate and performance of FibroScan measurements for the diagnosis of cirrhosis in HCV patients: a prospective study of 935 patients." *J Hepatol* **46**(4): 628-634.
- Kristensen, J., Eriksson, L., Olsson, K., Killander, A. and Hogman, C. (1993). "Functional capacity of transfused platelets estimated by the Thrombostat 4000/2." *Eur J Haematol* **51**(3): 152-155.
- Lebrec, D. (1977). "[Transvenous liver biopsy]." *Gastroenterol Clin Biol* **1**(10): 741-743.
- Leise, M. D., Kim, W. R., Kremers, W. K., Larson, J. J., Benson, J. T. and Therneau, T. M. (2011). "A Revised Model for End-Stage Liver Disease Optimizes Prediction of Mortality Among Patients Awaiting Liver Transplantation." *Gastroenterology* **140**(7): 1952-1960.
- Lichtenstein, D. R., Kim, D. and Chopra, S. (1992). "Delayed massive hemobilia following percutaneous liver biopsy: treatment by embolotherapy." *Am J Gastroenterol* **87**(12): 1833-1838.
- Lindor, K. D., Bru, C., Jorgensen, R. A., Rakela, J., Bordas, J. M., Gross, J. B., Rodes, J., McGill, D. B., Reading, C. C., James, E. M., Charboneau, J. W., Ludwig, J., Batts, K. P. and Zinsmeister, A. R. (1996). "The role of ultrasonography and automatic-needle biopsy in outpatient percutaneous liver biopsy." *Hepatology* **23**(5): 1079-1083.
- Lipchik, E. O., Cohen, E. B. and Mewissen, M. W. (1991). "Transvenous liver biopsy in critically ill patients: adequacy of tissue samples." *Radiology* **181**(2): 497-499.
- Little, A. F., Ferris, J. V., Dodd, G. D., 3rd and Baron, R. L. (1996). "Image-guided percutaneous hepatic biopsy: effect of ascites on the complication rate." *Radiology* **199**(1): 79-83.
- Maharaj, B., Maharaj, R. J., Leary, W. P., Cooppan, R. M., Naran, A. D., Pirie, D. and Pudifin, D. J. (1986). "Sampling variability and its influence on the diagnostic yield of percutaneous needle biopsy of the liver." *Lancet* **1**(8480): 523-525.
- Manning, D. S. and Afdhal, N. H. (2008). "Diagnosis and quantitation of fibrosis." *Gastroenterology* **134**(6): 1670-1681.
- McAfee, J. H., Keeffe, E. B., Lee, R. G. and Rosch, J. (1992). "Transjugular liver biopsy." *Hepatology* **15**(4): 726-732.
- McGill, D. B., Rakela, J., Zinsmeister, A. R. and Ott, B. J. (1990). "A 21-year experience with major hemorrhage after percutaneous liver biopsy." *Gastroenterology* **99**(5): 1396-1400.

- McHutchison, J. G., Blatt, L. M., de Medina, M., Craig, J. R., Conrad, A., Schiff, E. R. and Tong, M. J. (2000). "Measurement of serum hyaluronic acid in patients with chronic hepatitis C and its relationship to liver histology. Consensus Interferon Study Group." *J Gastroenterol Hepatol* **15**(8): 945-951.
- Menghini, G. (1958). "One-second needle biopsy of the liver." *Gastroenterology* **35**(2): 190-199.
- Millonig, G., Reimann, F. M., Friedrich, S., Fonouni, H., Mehrabi, A., Buchler, M. W., Seitz, H. K. and Mueller, S. (2008). "Extrahepatic cholestasis increases liver stiffness (FibroScan) irrespective of fibrosis." *Hepatology* **48**(5): 1718-1723.
- Murawaki, Y., Ikuta, Y., Okamoto, K., Koda, M. and Kawasaki, H. (2001). "Diagnostic value of serum markers of connective tissue turnover for predicting histological staging and grading in patients with chronic hepatitis C." *J Gastroenterol* **36**(6): 399-406.
- Naveau, S., Raynard, B., Ratziu, V., Abella, A., Imbert-Bismut, F., Messous, D., Beuzen, F., Capron, F., Thabut, D., Munteanu, M., Chaput, J. C. and Poynard, T. (2005). "Biomarkers for the prediction of liver fibrosis in patients with chronic alcoholic liver disease." *Clin Gastroenterol Hepatol* **3**(2): 167-174.
- Nord, H. J. (1982). "Biopsy diagnosis of cirrhosis: blind percutaneous versus guided direct vision techniques--a review." *Gastrointest Endosc* **28**(2): 102-104.
- Nord, H. J. (1992 a). "Complications of laparoscopy." *Endoscopy* **24**(8): 693-700.
- O'Shaughnessy, D. F., Atterbury, C., Bolton Maggs, P., Murphy, M., Thomas, D., Yates, S. and Williamson, L. M. (2004). "Guidelines for the use of fresh-frozen plasma, cryoprecipitate and cryosupernatant." *Br J Haematol* **126**(1): 11-28.
- Orlando, R., Palatini, P. and Lirussi, F. (2003). "Needle and trocar injuries in diagnostic laparoscopy under local anesthesia: what is the true incidence of these complications?" *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* **13**(3): 181-184.
- Pagliaro, L., Rinaldi, F., Craxi, A., Di Piazza, S., Filippazzo, G., Gatto, G., Genova, G., Magrin, S., Maringhini, A., Orsini, S., Palazzo, U., Spinello, M. and Vinci, M. (1983). "Percutaneous blind biopsy versus laparoscopy with guided biopsy in diagnosis of cirrhosis. A prospective, randomized trial." *Dig Dis Sci* **28**(1): 39-43.
- Perrault, J., McGill, D. B., Ott, B. J. and Taylor, W. F. (1978). "Liver biopsy: complications in 1000 inpatients and outpatients." *Gastroenterology* **74**(1): 103-106.
- Piccinino, F., Sagnelli, E., Pasquale, G. and Giusti, G. (1986). "Complications following percutaneous liver biopsy. A multicentre retrospective study on 68,276 biopsies." *J Hepatol* **2**(2): 165-173.
- Poniachik, J., Bernstein, D. E., Reddy, K. R., Jeffers, L. J., Coelho-Little, M. E., Civantos, F. and Schiff, E. R. (1996). "The role of laparoscopy in the diagnosis of cirrhosis." *Gastrointest Endosc* **43**(6): 568-571.
- Poynard, T., Imbert-Bismut, F., Munteanu, M., Messous, D., Myers, R. P., Thabut, D., Ratziu, V., Mercadier, A., Benhamou, Y. and Hainque, B. (2004). "Overview of the diagnostic value of biochemical markers of liver fibrosis (FibroTest, HCV FibroSure) and necrosis (ActiTest) in patients with chronic hepatitis C." *Comp Hepatol* **3**(1): 8.
- Poynard, T., McHutchison, J., Manns, M., Myers, R. P. and Albrecht, J. (2003). "Biochemical surrogate markers of liver fibrosis and activity in a randomized trial of peginterferon alfa-2b and ribavirin." *Hepatology* **38**(2): 481-492.
- Poynard, T., Morra, R., Halfon, P., Castera, L., Ratziu, V., Imbert-Bismut, F., Naveau, S., Thabut, D., Lebrech, D., Zoulim, F., Bourliere, M., Cacoub, P., Messous, D.,

- Munteanu, M. and de Ledinghen, V. (2007). "Meta-analyses of FibroTest diagnostic value in chronic liver disease." BMC Gastroenterol **7**: 40.
- Pugh, R. N., Murray-Lyon, I. M., Dawson, J. L., Pietroni, M. C. and Williams, R. (1973). "Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices." Br J Surg **60**(8): 646-649.
- Rockey, D. C., Caldwell, S. H., Goodman, Z. D., Nelson, R. C. and Smith, A. D. (2009). "Liver biopsy." Hepatology **49**(3): 1017-1044.
- Rössle, M., Haag, K. and Gerok, W. (1995). Portale Hypertension. Hepatology. Blum HE Gerok W. München, Wien und Baltimore, Urban und Schwarzenberg: 271 - 290.
- Sagir, A., Erhardt, A., Schmitt, M. and Haussinger, D. (2008). "Transient elastography is unreliable for detection of cirrhosis in patients with acute liver damage." Hepatology **47**(2): 592-595.
- Saitou, Y., Shiraki, K., Yamanaka, Y., Yamaguchi, Y., Kawakita, T., Yamamoto, N., Sugimoto, K., Murata, K. and Nakano, T. (2005). "Noninvasive estimation of liver fibrosis and response to interferon therapy by a serum fibrogenesis marker, YKL-40, in patients with HCV-associated liver disease." World J Gastroenterol **11**(4): 476-481.
- Sandrin, L., Fourquet, B., Hasquenoph, J. M., Yon, S., Fournier, C., Mal, F., Christidis, C., Ziol, M., Poulet, B., Kazemi, F., Beaugrand, M. and Palau, R. (2003). "Transient elastography: a new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis." Ultrasound Med Biol **29**(12): 1705-1713.
- Sandrin, L., Tanter, M., Gennisson, J. L., Catheline, S. and Fink, M. (2002). "Shear elasticity probe for soft tissues with 1-D transient elastography." IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control **49**(4): 436-446.
- Santos, V. N., Leite-Mor, M. M., Kondo, M., Martins, J. R., Nader, H., Lanzoni, V. P. and Parise, E. R. (2005). "Serum laminin, type IV collagen and hyaluronan as fibrosis markers in non-alcoholic fatty liver disease." Braz J Med Biol Res **38**(5): 747-753.
- Schafer, M., Lauper, M. and Krahenbuhl, L. (2001). "Trocar and Veress needle injuries during laparoscopy." Surg Endosc **15**(3): 275-280.
- Schneider, A. R., Benz, C., Adamek, H. E., Jakobs, R., Riemann, J. F. and Arnold, J. C. (2001). "Minilaparoscopy versus conventional laparoscopy in the diagnosis of hepatic diseases." Gastrointest Endosc **53**(7): 771-775.
- 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. and 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**(10): 877-883.
- Sharma P, McDonald GB, Banaji M (1982). "The risk of bleeding after percutaneous liver biopsy: Relation to platelet count." Journal of Clinical Gastroenterology **4**: 451 - 453.
- Sherlock, S. (1995). Anatomy and function. Diseases of the liver and biliary system. Oxford, Blackwell Scientific Publications: 1 - 4.
- Sherlock, S., Dick, R. and Van Leeuwen, D. J. (1985). "Liver biopsy today. The Royal Free Hospital experience." J Hepatol **1**(1): 75-85.
- Spengler, U., Krack, I., Brackmann, H. and Sauerbruch, T. (1998). "The risk of bleeding after liver biopsy in special risk groups." Hepatology **28**: 306 [Abstract].
- Sporea, I., Popescu, A. and Sirli, R. (2008). "Why, who and how should perform liver biopsy in chronic liver diseases." World J Gastroenterol **14**(21): 3396-3402.

- Stanworth, S. J., Brunskill, S. J., Hyde, C. J., McClelland, D. B. and Murphy, M. F. (2004). "Is fresh frozen plasma clinically effective? A systematic review of randomized controlled trials." Br J Haematol **126**(1): 139-152.
- Such, J. and Runyon, B. A. (1998). "Spontaneous bacterial peritonitis." Clin Infect Dis **27**(4): 669-674; quiz 675-666.
- Suzuki, A., Angulo, P., Lymp, J., Li, D., Satomura, S. and Lindor, K. (2005). "Hyaluronic acid, an accurate serum marker for severe hepatic fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease." Liver Int **25**(4): 779-786.
- Terry, R. (1952). "Risks of needle biopsy of the liver." Br Med J **1**(4768): 1102-1105.
- Thampanitchawong, P. and Piratvisuth, T. (1999). "Liver biopsy: complications and risk factors." World J Gastroenterol **5**(4): 301-304.
- Tripodi, A., Primignani, M., Chantarangkul, V., Clerici, M., Dell'Era, A., Fabris, F., Salerno, F. and Mannucci, P. M. (2006). "Thrombin generation in patients with cirrhosis: the role of platelets." Hepatology **44**(2): 440-445.
- Triulzi, D. J. (2006). "The art of plasma transfusion therapy." Transfusion **46**(8): 1268-1270.
- Trotter, JF, Brimhall, B, Arjal, R, Phillips, C (2004). "Specific laboratory methodologies achieve higher model for end-stage liver disease (MELD) scores for patients listed for liver transplantation." Liver Transplant **10**: 995 - 1000.
- van der Voort, M., Heijnsdijk, E. A. and Gouma, D. J. (2004). "Bowel injury as a complication of laparoscopy." Br J Surg **91**(10): 1253-1258.
- van Leeuwen, D. J., Wilson, L. and Crowe, D. R. (1995). "Liver biopsy in the mid-1990s: questions and answers." Semin Liver Dis **15**(4): 340-359.
- Vargas, C., Jeffers, L. J., Bernstein, D., Reddy, K. R., Munnangi, S., Behar, S., Scott, C., Parker, T. and Schiff, E. R. (1995). "Diagnostic laparoscopy: a 5-year experience in a hepatology training program." Am J Gastroenterol **90**(8): 1258-1262.
- Velt, P. M., Choy, O. G., Shimkin, P. M. and Link, R. J. (1984). "Transjugular liver biopsy in high-risk patients with hepatic disease." Radiology **153**(1): 91-93.
- Vido, I. and Wildhirt, E. (1969). "[Correlation of the laparoscopic and histological findings in chronic hepatitis and liver cirrhosis]." Dtsch Med Wochenschr **94**(33): 1633-1637.
- Weickert, U., Jakobs, R., Siegel, E., Eickhoff, A., Schilling, D. and Riemann, J. F. (2005 b). "[Complications of diagnostic laparoscopy]." Dtsch Med Wochenschr **130**(1-2): 16-20.
- Weickert, U., Siegel, E., Schilling, D., Eickhoff, A., Jakobs, R., Bohrer, M. H. and Riemann, J. F. (2005 a). "[The diagnosis of liver cirrhosis: a comparative evaluation of standard laparoscopy, mini-laparoscopy and histology]." Z Gastroenterol **43**(1): 17-21.
- Weickert, U., Vetter, S., Burkhardt, U., Eickhoff, A., Buhl, A. and Riemann, J. F. (2006). "Bacteremia after diagnostic conventional laparoscopy and minilaparoscopy: a prospective study in 100 patients." J Clin Gastroenterol **40**(8): 701-704.
- Yin, M., Talwalkar, J. A., Glaser, K. J., Manduca, A., Grimm, R. C., Rossman, P. J., Fidler, J. L. and Ehman, R. L. (2007). "Assessment of hepatic fibrosis with magnetic resonance elastography." Clin Gastroenterol Hepatol **5**(10): 1207-1213 e1202.
- Ziol, M., Handra-Luca, A., Kettaneh, A., Christidis, C., Mal, F., Kazemi, F., de Ledinghen, V., Marcellin, P., Dhumeaux, D., Trinchet, J. C. and Beaugrand, M.

(2005). "Noninvasive assessment of liver fibrosis by measurement of stiffness in patients with chronic hepatitis C." Hepatology **41**(1): 48-54.

10. Danksagung

Zu allererst möchte dem Direktor der I. medizinischen Klinik am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Prof. Dr. med. Ansgar W. Lohse, sowie meiner Doktormutter, Frau PD Dr. med. Ulrike Denzer, für die Überlassung des Themas danken.

Weiterhin danke ich Frau PD Dr. med. Ulrike Denzer für die Betreuung meiner Arbeit und die Unterstützung in allen Phasen, von der Aktenauswertung über die Empfehlung geeigneter Literatur bis hin zu den förderlichen Ratschlägen im Rahmen der Korrekturen.

Ein besonderer Dank gilt meiner Familie, speziell meiner Mutter, auf deren ausnahmslose Unterstützung ich mich stets verlassen konnte.

11. Lebenslauf

Entfällt aus datenschutzrechtlichen Gründen

12. Eidesstattliche Erklärung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe. Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Unterschrift: