

# Durchführung der transbronchialen Kryobiopsie

M. Böckeler



Kryoverfahren werden in der Bronchoskopie schon seit einigen Jahren mit Erfolg eingesetzt. Neben lokaler Therapie von Tumoren und Stenosen ermöglicht die Kryoextraktion die endobronchiale und transbronchiale Entnahme von großen und qualitativ hochwertigen Biopsien. Dies ist im Hinblick auf die Diagnostik diffuser Lungenerkrankungen und der molekularen Analyse von malignen Lungentumoren von herausragender Bedeutung. Dieser Artikel erläutert die Methode und Durchführung der transbronchialen Kryobiopsie.

## ABKÜRZUNGEN

<b>ARDS</b>	acute respiratory Distress Syndrome	<b>HRCT</b>	High Resolution Computertomography
<b>ASS</b>	Azetylsalizylsäure	<b>Ig</b>	Immunglobulin
<b>BAL</b>	bronchoalveoläre Lavage	<b>NSIP</b>	nichtspezifische interstitielle Pneumopathie
<b>BE</b>	Base Excess	<b>PAP<sub>sys</sub></b>	systolischer pulmonaler Druck
<b>HCO<sub>3</sub><sup>-</sup></b>	Hydrogencarbonat	<b>pCO<sub>2</sub></b>	Kohlendioxidpartialdruck
<b>SO<sub>2</sub></b>	Sauerstoffsättigung	<b>PE</b>	Probeexzision
<b>D<sub>LCO</sub></b>	Diffusionskapazität der Lunge	<b>pO<sub>2</sub></b>	Sauerstoffpartialdruck
<b>DOAK</b>	direktes orales Antikoagulans	<b>TBB</b>	transbronchiale Biopsie
<b>EGFR</b>	epidermal Growth Factor Receptor	<b>TLC</b>	total Lung Capacity
<b>FEV<sub>1</sub></b>	forced expiratory Pressure in 1 Second	<b>UIP</b>	usual interstitial Pneumonia
<b>FVC</b>	forcierte Vitalkapazität		

## Einleitung

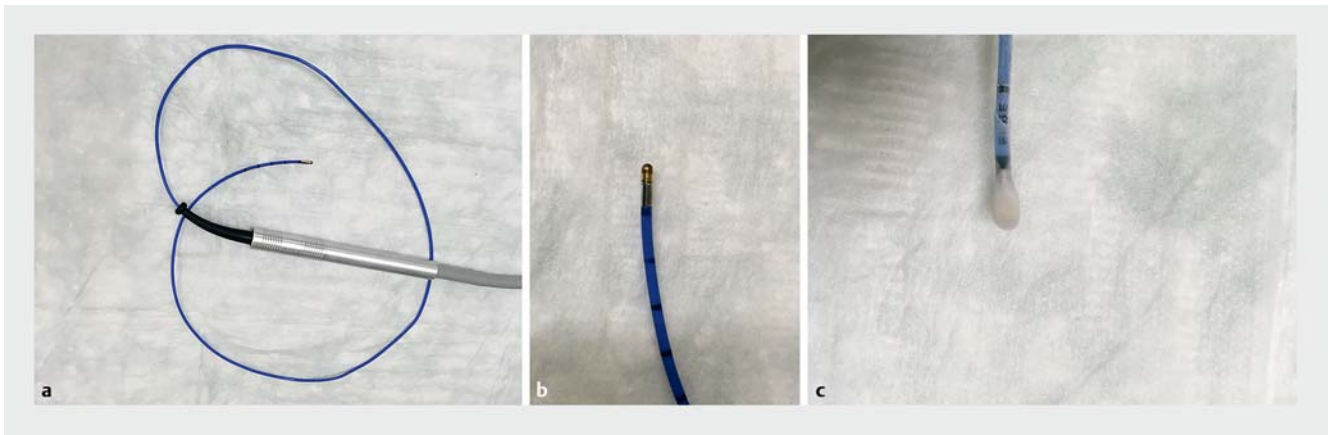
Die ursprüngliche Anwendung der Kryosonde war die Kryotherapie, d.h. ein Devitalisierungsprozess durch wiederholte Gefrier- und Auftauzyklen zur lokalen Tumorthherapie [1, 2]. Dabei wurde das Gewebe nicht direkt entfernt, sondern repetitiv vereist. In der zweiten Bronchoskopie wurde dann das nekrotische Gewebe entfernt.

Nach der Entwicklung zugfesterer Sonden war es möglich, durch Entfernung größerer Gewebestücke einen Bronchus rasch und komplikationsarm zu rekanalisieren [3]. Das mit der Kryosonde entfernte Gewebe wies exzellente histologische Eigenschaften auf. Dies zeigte sich in einer prospektiven multizentrischen Untersuchung, welche endobronchiale tumorsuspekte Läsionen untersuchte. Mit der Kryobiopsie konnte hoch signifikant häufiger eine Malignomdiagnose gestellt wer-

den als mit der Zangenbiopsie (in 95% der Fälle mit der Kryobiopsie vs. 85% mit der Zangenbiopsie). Des Weiteren konnte nachgewiesen werden, dass die Kryosonden für transbronchiale Biopsien (TBB) genutzt werden können und dabei eine Überlegenheit gegenüber konventionellen Zangenbiopsien aufweisen. Die Überlegenheit betraf sowohl die Probegröße als auch deren Qualität und den daraus zu ziehenden Nutzen für eine definitive Diagnose insbesondere bei interstitiellen Lungenerkrankungen [4, 7, 9, 11].

Mit der Kryosonde gelang es auch, histologische UIP-Muster nachzuweisen, was üblicherweise mit der transbronchialen Zangenbiopsie nicht möglich ist. Dies konnte in mehreren Studien gezeigt werden [13].

Die histologischen Informationen, die anhand der Kryobiopsie gewonnen werden, tragen in Kombination mit der Anamnese, serologischen Untersuchungen und der HR-CT relevant zur klinischen Diagnosefindung bei



► **Abb. 1** Kryosonde. **a** Flexible, wiederverwendbare Kryosonde 2,4 mm (Firma Erbe, Tübingen). **b** Metallspitze der Kryosonde. **c** Eisballformation an der Sondenspitze nach Aktivierung der Sonde.

[12, 13]. In einer Untersuchung von Tomasetti zeigte sich ein der chirurgischen Biopsie vergleichbarer Informationsgewinn [13]. Dies konnte in einer prospektiven Multicenterstudie von Troy 2019 bestätigt werden [15]. Die Darstellung der folgenden Empfehlungen orientiert sich an der 2019 veröffentlichten Leitlinie des American College of Chest Physicians zur transbronchialen Kryobiopsie [16].

## Funktionsprinzip der Kryosonde

Das Wirkprinzip der aktuell verfügbaren flexiblen Kryosonden basiert auf dem Joule-Thomson-Prinzip, einem Effekt aus der Thermodynamik von Gasen. Das Gas wird durch eine dünne Kapillare innerhalb des Katheters unter hohem Druck bis zur Sondenspitze gepresst. An dem distalen Ende der Kapillare kommt es zu einer Dekompression des Gases. Dieser Prozess benötigt Energie, wodurch es zur Abkühlung der Sondenspitze kommt. Das Gas wird wieder zurück zum Gerät geführt und in die Außenluft freigesetzt. Die Gefrierleistung der Kryosonde ist abhängig vom verwendeten Gas und von dem Druckgefälle, welches an der Sondenspitze erreicht werden kann. Da die Sondenspitze auf unter  $-50^{\circ}\text{C}$  abgekühlt wird, haftet wasserhaltiges Gewebe bei Kontakt an der metallischen Sondenspitze (► **Abb. 1**).

## Equipment

Die Ausrüstung, die für Kryobiopsien verwendet wird, besteht aus

- einer Gasflasche mit dem flüssigen Gas (daher kann die Gasflasche nicht horizontal gelagert werden),
- einer Steuereinheit,
- einem Fußpedal zur Aktivierung des Gefrierprozesses und
- der Kryosonde [6].

Die meisten Erfahrungen wurden mit wiederverwendbaren Kryosonden mit 1,9 mm und 2,4 mm Durchmesser gemacht. Die Länge beträgt jeweils 900 mm. Seit 2019 sind Einmalkryosonden mit den Durchmessern 1,7 mm und 2,4 mm verfügbar. Des Weiteren wurde eine Kryosonde zum einmaligen Gebrauch mit einem Durchmesser von 1,1 mm und einem Bergeschlauch eingeführt. Mit der Einführung des Bergeschlauchs soll die Entfernung der Probe aus dem Bronchialsystem vereinfacht werden. Mit den größeren Sonden muss das gesamte Equipment (Sonde und Endoskop) aus dem Patienten entfernt werden. Mit der kleinen Sonde und Bergeschlauch kann das Endoskop im Patienten belassen werden und die Probe durch den Bergeschlauch nach außen gezogen werden. Die hierdurch gewonnenen Präparate sind kleiner als bei der Anwendung der 1,9 mm und 2,4 mm Sonde ohne Bergeschlauch [17]. Prospektive Untersuchungen zur Evaluation der Einmalkryosonde bei interstitiellen Lungenerkrankungen liegen noch nicht vor.

## Funktionsprüfung

Vor der Anwendung muss überprüft werden, ob die einzelnen Bestandteile der Technik richtig funktionieren. Es muss genug Druck in der Gasflasche sein, ein Druck von mindestens 55 bar wird empfohlen. Anschließend wird die Sonde auf eine einwandfreie Funktion geprüft. Dazu wird die Sondenspitze in ein Wasserbad getaucht und der Fußschalter aktiviert. Dabei kann zum einen die Dichtigkeit der Sondenspitze nachgewiesen werden, zum anderen kann die Gefrierleistung der Kryosonde abgeschätzt werden. Diese kann von Sonde zu Sonde erheblich variieren.

Grundsätzlich gilt, dass kleinere Kryosonden eine geringere Gefrierleistung erreichen als größere Kryosonden. Weitere Einflussfaktoren sind die Häufigkeit der Wiederaufbereitung, der Druck in der Gasflasche und das

verwendete Gas (höhere Gefrierleistung bei N<sub>2</sub>O als bei CO<sub>2</sub>).

## Patientenvorbereitung

### Aufklärung

Vor einer Bronchoskopie mit Kryobiopsie muss der Patient über das Verfahren und seine möglichen Komplikationen aufgeklärt werden. Hauptrisiken der transbronchialen Kryobiopsie sind die Blutung und der Pneumothorax. Des Weiteren kann es nach einer transbronchialen Kryobiopsie zu einer lebensbedrohlichen Exazerbation einer vorbestehenden interstitiellen Lungenerkrankung kommen, wobei das Risiko im Vergleich zu einer chirurgischen Biopsie als deutlich geringer eingestuft wird [14].

#### HINTERGRUNDINFORMATION

##### Exazerbation einer Lungenfibrose

Die Pathophysiologie der Exazerbation einer Lungenfibrose ist nicht vollkommen bekannt, sie weist aber einige klinische Ähnlichkeiten mit dem eines akuten Atemnotsyndroms (ARDS) auf. Mögliche Mechanismen umfassen die Verabreichung hoher, somit toxischer Sauerstoffkonzentrationen sowie Barotraumen während einer mechanischen Beatmung.

Im Rahmen des Aufklärungsgesprächs sollten die alternativen Biopsieverfahren, die chirurgische Lungenbiopsie und die transbronchiale Zangenbiopsie, diskutiert werden.

### Diagnostik

Im Vorfeld der Kryobiopsie müssen Gerinnungsstörungen bzw. eine Blutungsneigung und die Einnahme blutgerinnungshemmender Medikamente erfragt werden.

**Absolute Kontraindikationen** gegen eine Kryobiopsie stellen dar:

- eine gestörte plasmatische Gerinnung,
- die Therapie mit Cumarinen, DOAKs, Thienopyridinen oder anderen neuen Thrombozytenaggregationshemmern.

Die Therapie mit ASS als Monotherapie stellt dagegen eine relative Kontraindikation dar. In einer prospektiven Untersuchung zur Analyse der Blutungsschwere bei transbronchialen Kryobiopsien kam es in der Untergruppe der mit ASS vorbehandelten Patienten tendenziell zu einer verstärkten Blutungsneigung [18].

Die Thrombozytenzahl sollte über 50 000/μl, besser noch über 80 000/μl liegen.

Vor der Durchführung einer transbronchialen Kryobiopsie sollten eine Lungenfunktionsanalyse mit Blutgasanalyse durchgeführt werden. Neben der Information im Rahmen der Abklärung der interstitiellen Lungenerkrankung ermöglichen diese Untersuchungen das Abschätzen der funktionellen Reserven im Falle des Auftretens von Komplikationen.

**Relative Kontraindikationen** gegen eine transbronchiale Kryobiopsie stellen dar:

- ein FVC-Wert von <50 % (des Solls),
- ein D<sub>lCO</sub>-Wert von <35 % (des Solls) und
- ein FEV<sub>1</sub>-Wert von <0,80 l oder <50 % (des Solls),
- erhöhter systolischer pulmonaler Druck.

Ergeben sich klinische oder radiologische Hinweise auf eine pulmonale Hypertonie, sollte vor der transbronchialen Kryobiopsie eine Echokardiografie zur Abschätzung des Pulmonalarteriendrucks erfolgen. Gegebenenfalls kann auch eine invasive Messung erforderlich sein. Ein systolischer pulmonaler Druck (PAP<sub>sys</sub>) >50 mmHg gilt dabei als Kontraindikation, da hierbei das Risiko einer schweren Blutung deutlich zunimmt.

#### Cave

**In Bereichen mit im CT erweiterten Lungenvenen sollte eine Kryobiopsie vermieden werden.**

### Sedierung, Narkose

Vor der Untersuchung muss mit dem Patienten die Notwendigkeit einer tiefen Sedierung bzw. einer Vollnarkose diskutiert werden.

#### Merke

**Um optimale Untersuchungsbedingungen zu erreichen, sollte der Patient entweder tief sediert werden oder eine Vollnarkose erhalten.**

Neben der besseren Untersuchungstoleranz können hierdurch der Hustenreiz minimiert und unbewusste Bewegungen des Patienten vermieden werden. Dies ist insbesondere wichtig, um eine Dislokation der Kryosonde und des prophylaktisch gelegten Ballons zu Blutungskontrolle zu vermeiden.

Wenn eine tiefe Sedierung gewählt wird, sind Propofol oder Midazolam die Medikamente der Wahl [5]. Diese können noch mit Fentanyl oder Remifentanyl kombiniert werden. Während der Untersuchung ist ein engmaschiges Monitoring von Blutdruck, Pulsfrequenz und Sauerstoffsättigung obligat. Bei Komplikationen, wie einem Blutdruckabfall oder bei einem Sättigungsproblem, sollten alle beteiligten Personen im Erkennen und richtigen Umgang mit Notfallsituationen geschult sein. Des Weiteren müssen intensivmedizinische Maßnahmen ergriffen werden können.

## FALLBEISPIEL

### Fall 1

62-jähriger Mann.

#### Anamnese

Seit Sommer letzten Jahres progrediente Belastungsdyspnoe, konnte früher problemlos 5 Etagen am Stück steigen, ist Langstrecken gelaufen, aktuell sei das nicht mehr der Fall.

Kein Auswurf. Husten bei Belastung und forcierten Atemmanövern.

Keine Tierhaltung und nie geraucht.

Beruf: Buchhändler.

Der Vater sei an einer UIP verstorben.

#### Auskultation

Lunge: Sklerophonie beidseits basal.

#### Lungenfunktion

Siehe ► Tab. 1.

#### Autoimmunserologie

Kein Hinweis auf eine Kollagenose.

#### Blutgasanalyse

pH 7,48, pCO<sub>2</sub> 30 mmHg

pO<sub>2</sub> 64 mmHg

O<sub>2</sub>-Sättigung 95 %

► Tab. 1 Lungenfunktionsuntersuchung (Fallbeispiel 1).

Wert	Ist	Soll	%
FVC	3,16	4,79	66 %
TLC	4,99	7,78	64 %
FEV <sub>1</sub>	2,87	3,74	76,6 %
FEV <sub>1</sub> /VC	89 %	76 %	
D <sub>LCO</sub>	3,13	10,61	29,5 %

TLC = totale Lungenkapazität  
FVC = forcierte Vitalkapazität  
FEV<sub>1</sub> = Einsekundenkapazität  
D<sub>LCO</sub> = Diffusionskapazität  
FEV<sub>1</sub>/VC = Tiffeneau-Index

#### Bildgebung

Computertomografie (► Abb. 2).

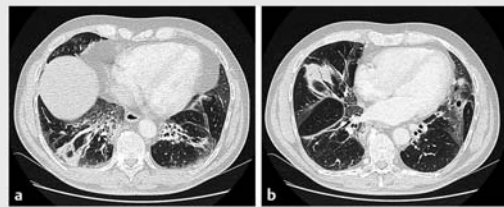
#### Fragebogen zur Erfassung der Ursachen interstitieller und seltener Lungenerkrankungen

Vater an IPF gestorben. Keine rheumatologische Vorerkrankung

#### Bronchoskopie/Pathologie

- I. BAL aus Lingula:
  - Bronchoalveoläre Lavage mit 92 % Alveolar-makrophagen, Epithelien aus oberen Atemwegen, 3 % Lymphozyten sowie 5 % eosinophilen Granulozyten.
  - Keine atypischen Zellelemente.
- II. Vier transbronchiale Kryobiopsien aus dem Unterlappen links:
  - Gut beurteilbare Lungenbiopsie mit erhaltener Architektur, überwiegend gut entfaltet.
  - Die Alveolarsepten sind relativ homogen verbreitert und fibrosiert.
  - Es zeigen sich sehr fokal eingelagert einige lymphozytäre Infiltrate.
  - Stellenweise finden sich intraalveoläre Makrophagen, teils pigmentiert.

Die histologischen Befunde sind mit einer nichtspezifischen interstitiellen Pneumonie mit Prädominanz einer interstitiellen Fibrosierung („fibrotic NSIP“) vereinbar. Keine Malignität.

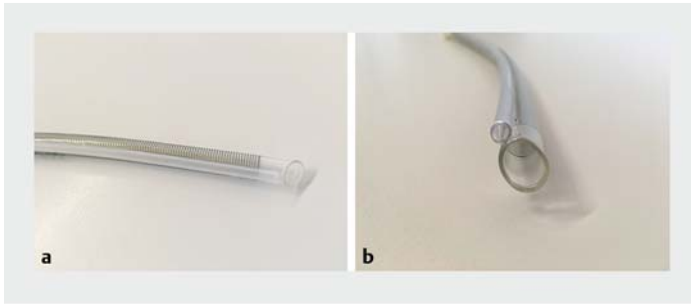


► Abb. 2 Computertomografie (Fallbeispiel 1). CT-Thorax mit Kontrastmittel. Es finden sich sowohl Konsolidierungen als auch Milchglastrübungen, Mosaikperfusion und bronchiolitische Veränderungen. Einer spezifischen Krankheitsentität können die Veränderungen nicht zugeordnet werden.

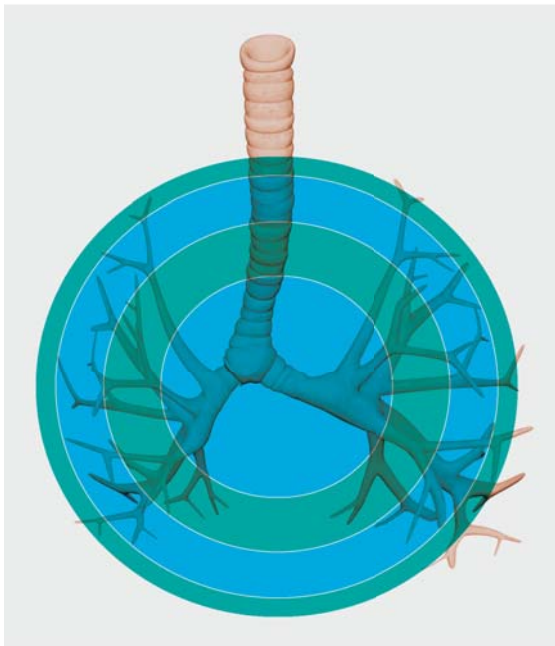
## Planung des Eingriffs

Die Festlegung, wo in der Lunge biopsiert wird, erfolgt anhand der CT-Bilder. Es ist sinnvoll, aus verschiedenen Lungenbereichen Proben zu entnehmen. Aus einer Untersuchung von Ravaglia et al. [10] geht hervor, dass die Entnahme von Biopsien aus verschiedenen Segmenten desselben Lappens anstelle von Biopsien aus nur ei-

nem Segment die diagnostische Ausbeute von 69 % auf 96 % erhöht. Areale, die rein fibrotische Veränderungen in der HRCT zeigen, sollten zur Biopsie vermieden werden. Es kann sonst der Fall sein, dass in der Begutachtung durch die Pathologie letztendlich nur ein ausgehnter fibrotischer Umbau und keine aktiven Areale sichtbar sind.



► **Abb. 3** Spiraltubus mit Seitkanal.



► **Abb. 4** Vierzonenmodell der Lunge. In den blauen Arealen ist eine Sondenplatzierung und Kryobiopsie mit einem geringeren periinterventionellen Risiko verbunden. In den grün markierten Arealen besteht zentral ein erhöhtes Blutungsrisiko und peripher ein erhöhtes Pneumothoraxrisiko.

## Durchführung der transbronchialen Kryobiopsie

Zunächst erfolgt die Intubation des Patienten mit einem flexiblen Tubus oder einem starren Bronchoskop. Da bei der Kryobiopsie das Präparat nicht durch den Arbeitskanal des Bronchoskops entfernt werden kann, muss das Bronchoskop gemeinsam mit der Kryosonde und dem an der Sondenspitze adhärenen Biopsat entfernt werden. Während dieser Phase ist keine direkte endobronchiale Kontrolle möglich. Um im Falle von Komplikationen (vor allem Blutung) eine rasche Kontrolle zu erreichen, ist ein sicherer Atemwegszugang obligat. Dies kann entweder durch einen flexiblen orotrachealen Tubus oder ein starres Bronchoskop erreicht werden. Während im Falle einer Intubation mit einem Tubus die

Patienten zumeist eine erhaltene Spontanatmung haben, erfolgt die Intubation mit einem starren Bronchoskop im Allgemeinen in Vollnarkose.

In aller Regel wird ein lumenstarrer Spiralentoskopietybus mit einem Seitenkanal verwendet (► **Abb. 3**). Über diesen Seitkanal kann Sauerstoff zugeführt werden. Im Bedarfsfall können auf diesem Wege auch weitere Instrumente oder ein Bronchusblockerballon eingeführt werden. Die Technik der Ballonhandhabung wird im Kapitel Sicherheitsmaßnahmen näher beleuchtet.

Bei der transbronchialen Biopsie wird, nachdem das Endoskop in dem gewünschten Lappen- oder Segmentbronchus platziert wurde, die Kryosonde über den Arbeitskanal in den Bronchus eingeführt. Die Sonde wird bis zum Kontakt mit der Pleura visceralis vorgeschoben und dann um ca. 1 cm wieder zurückgezogen. Damit werden eine Verletzung der Pleura und ein Pneumothorax verhindert. Hier bieten sich besonders die lateralen Segmente an, da hier der Verlauf unter Fluoroskopie am besten verfolgt werden kann (► **Abb. 4**).

Beim Einführen muss darauf geachtet werden, dass die Sonde nicht geknickt wird. Es kann sonst eine Verminderung der Frierfähigkeit oder sogar ein Defekt der Sonde auftreten. Für die Anwendung in der Lungenperipherie sind eher die dünneren Sonden (1,7 oder 1,9 mm Sonde) geeignet. Bei gleicher Aussagekraft (allerdings längerer Frierdauer) traten in einer retrospektiven Untersuchung mit der 1,9 mm-Kryosonde weniger Pneumothoraces auf als mit der 2,4 mm-Kryosonde [10].

Nachdem die Sonde korrekt platziert wurde, kann über das Fußpedal die Aktivierung erfolgen. Die Frierzeit beeinflusst dabei die Größe der Biopsie und das Risiko von unerwünschten Effekten wie Blutung oder Pneumothorax. Die Gefrierdauer variiert dabei von Erkrankung zu Erkrankung. Derzeit wird empfohlen eine Biopsatgröße von 5 mm oder größer anzustreben [19]. Bisher ist nicht abschließend geklärt, wieviele Biopsien entnommen werden sollen. In einer Multicenterstudie wird derzeit verglichen, ob weniger große Biopsien oder mehrere kleinere Biopsien zu einem besseren Ergebnis führen. Wenn die gewünschte Frierzeit, in aller Regel 5–7 s, erreicht ist, wird die Sonde mitsamt dem Endoskop in einer raschen Bewegung aus dem Patienten gezogen. Die Sonde muss dabei am Endoskop fixiert werden, damit sie nicht in den Arbeitskanal gezogen wird und dabei das Biopsat in den Atemwegen verloren geht. Während des Herausziehens sollte weiter gefroren werden, damit die Sonde nicht im Körper des Patienten abtaut und dadurch die Probe verlorengeht.

## FALLBEISPIEL

### Fall 2

Vorstellung mit dem Rettungsdienst aufgrund einer Dyspnoe-Episode seit dem frühen Morgen. Ein Auslöser kann nicht genannt werden.

### Anamnese

Es bestehen Refluxbeschwerden und Oberbauchschmerzen sowie einen Gewichtsverlust von ca. 7 kg auf aktuell 75 kg seit 5 Monaten wegen Inappetenz. Kein Fieber, seit 4 Monaten bestehe ein Reizhusten ohne Auswurf. Aufgrund von Asbestkontakt bei der Arbeit befände er sich in regelmäßiger pulmonologischer Kontrolle.

Beruf: KFZ-Mechaniker.

Nikotin: nie.

### Auskultation

Lunge: frei, verschärftes Atemgeräusch beidseitig, keine Rasselgeräusche.

### Lungenfunktion

Siehe ▶ Tab. 2.

### Blutgasanalyse

pH 7,43

pCO<sub>2</sub> 36,0 mmHg

pO<sub>2</sub> 53,3 mmHg

▶ Tab. 2 Lungenfunktionsuntersuchung (Fallbeispiel 2).

Wert	Ist	Soll	%
FVC	2,88	4,22	68,4 %
TLC	6,61	7,46	88,5 %
FEV <sub>1</sub>	1,45	3,19	45,5 %
FEV <sub>1</sub> /VC	48 %	73 %	
D <sub>LCO</sub>	5,28	9,32	56,7 %

TLC = totale Lungenkapazität  
FVC = forcierte Vitalkapazität  
FEV<sub>1</sub> = Einsekundenkapazität  
D<sub>LCO</sub> = Diffusionskapazität  
FEV<sub>1</sub>/VC = Tiffeneau-Index reduziert

HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 24,3 mmol/l

BE 0,0 mmol/l

SO<sub>2</sub> 88,5 %

### Bildgebung

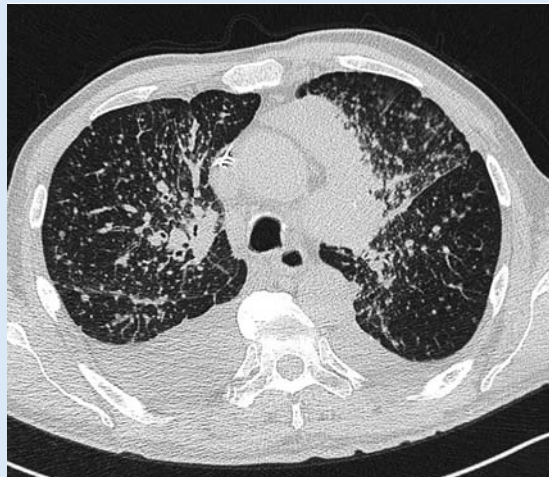
Computertomografie (▶ Abb. 5).

### Pathologie

- Pleurapunktat: Ergussmaterial reich an Mesothelien sowie einzelnen vergrößerten, hyperchromatischen Zellelementen. Stellenweise randlich verdrängter Zellkern mit siegelringzellartiger Konfiguration.
- Transbronchiale Kryobiopsie: vier bis 0,8 cm große Proben.
- Mikroskopie: Gering differenziertes Adenokarzinom der Lunge (G3), teils angedeutet siegelringzellig differenziert.
- EGFR: EGFR-Mutation p.L858R, c.2573T>G.

### Diagnose

Adenokarzinom der Lunge mit Nachweis einer p.L858R-EGFR-Mutation.



▶ Abb. 5 Computertomografie (Fallbeispiel 2). Feinfleckige, disseminierte bipulmonale Verdichtungen. Ausgeprägte Pleuraergüsse beidseits, rechts führend.

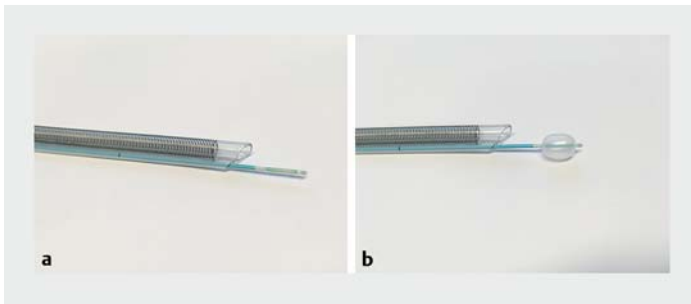
## Merke

**Wichtig ist bei der schnellen Entfernung des Bronchoskops, dass der Tubus durch die Assistenz fixiert wird, um eine akzidentielle Extubation zu verhindern.**

Direkt nach der Biopsie, noch bevor das Endoskop komplett aus dem Patienten entfernt wurde, sollte der Blockerballon aufgeblasen werden. Dies dient dazu, eine mögliche Blutung direkt zu kontrollieren, solange

sich das Endoskop zum Abtauen der Probe nicht im Bronchialsystem befindet.

Die Probe wird in 0,9% Kochsalzlösung mit Raumtemperatur aufgetaut. Dabei sollte wenig mechanische Kraft aufgewendet werden, um keine Quetschartefakte zu erzeugen. Nach dem Auftauen kann das Präparat dann in das gewünschte Transportmedium überführt werden.



► **Abb. 6** Flexibler Spiraltubus mit Seitkanal und darüber eingeführtem Blockerballon. **a** Ungeblockt. **b** Mit Kochsalzlösung geblockt.

## Komplikationen und Sicherheitsmaßnahmen

Die Hauptkomplikationen sind zum einen die Blutung, zum anderen der Pneumothorax. Bei der Blutung ist dabei nicht der Blutverlust lebensbedrohlich, sondern das Risiko einer Asphyxie durch die Verlegung der Atemwege, da das Füllungsvolumen der Atemwege unter 200 ml liegt.

Als erste effektive Maßnahme ist hier die Intubation zu nennen, da im Fall einer Blutung ein sicherer Atemweg besteht. Über den Tubus oder das starre Endoskop kann das flexible Endoskop eingeführt und wieder entfernt werden. Es können großlumige Absaugkatheter benutzt werden und Blockerballons oder Tamponaden zur Blutstillung gezielt eingeführt werden. Zudem kann der Patient über geeignete Beutel oder Maschinen ventiliert werden.

Um bei einer plötzlich auftretenden Blutung nicht die Sicht zu verlieren und die Blutung effektiv zu stillen, hat es sich bewährt, prophylaktisch einen Blocker-Ballon zu benutzen. Dazu wird ein Ballon (z. B. ein Fogarty-Katheter) entweder direkt über das starre Endoskop oder über einen Seitkanal am flexiblen Spiraltubus eingeführt und in das Segmentostium vorgeschoben, in dem auch die Kryobiopsie entnommen wird (► **Abb. 6**). Der Ballon wird mit Kochsalzlösung oder Wasser zur Probe geblockt, und es wird dann endoskopisch kontrolliert, ob das Lumen vollständig verschlossen wird. Flüssigkeit wird Luft vorgezogen, da diese nicht komprimierbar ist und daher eine gleichmäßigere Füllung und damit bessere Kontrolle des Ballondurchmessers erlaubt.

Wenn der Ballon an der korrekten Stelle liegt, muss er entsprechend fixiert werden. Das Endoskop wird anschließend in eine Position gebracht, in der der Ballon gut sichtbar ist. Dieser wird dann unter Sichtkontrolle entblockt. Sollte eine starke Blutung auftreten, kann der Ballon erneut geblockt werden. Die Ballontampnade sollte dann, je nach Wirksamkeit, für 5–20 Minuten aufrechterhalten werden.

Bei fehlender und/oder erfolgreich gestillter Blutung kann der Ballon dann entfernt werden.

Um die Platzierung der Kryosonde besser überwachen zu können, wird eine Durchleuchtungskontrolle empfohlen. In einer retrospektiven Untersuchung zeigte sich durch die Hinzunahme der Durchleuchtung eine Reduktion der Pneumothoraxrate [20].

Zwei Stunden nach der Biopsie sollte ein Röntgenthorax in Expiration zum Ausschluss eines Pneumothorax angefertigt werden. Der Patient ist ferner darauf hinzuweisen, dass auch Tage nach einer Biopsie eine Verschlechterung der Atemfunktion auftreten kann und die Klinik aufgesucht werden sollte.

## Wer sollte biopsieren?

Die transbronchiale Kryobiopsie ist keine Technik für einen Anfänger in der Bronchologie. Um die Biopsie und besonders die Komplikationen beherrschen zu können, bedarf es eines Trainings vor der ersten Anwendung. Dies gilt sowohl für den direkten Anwender als auch für das Assistenzpersonal. Die Biospietechnik und die Prävention sowie die Handhabung von Komplikationen sollten vorher eingeübt werden. Dies gelingt entweder in Kursen oder durch eine Anleitung durch geübte Anwender direkt am Patienten.

### KERNAUSSAGEN

- Transbronchiale Kryobiopsien sollten nur beim intubierten tief sedierten Patienten oder in Allgemeinnarkose entnommen werden.
- Bei Biopsien, die eine interstitielle Lungenerkrankung abklären sollen, sollte zuvor die Vorstellung in einer Lungenkonferenz erfolgen.
- Eine gute Patientenauswahl im Vorfeld und Vorbereitung ist wichtig:
  - Ein eindeutiges UIP-Muster sollte nicht biopsiert werden.
  - Abklärung von Gerinnungsstörungen.
  - Abklärung einer pulmonalen Hypertonie.
  - Lungenfunktionsdiagnostik vor der Untersuchung.
- Die Hauptrisiken sind Blutungen und der Pneumothorax.
- Der Untersucher/die Untersucherin und das Assistenzpersonal sollten vor der ersten eigenständigen Biopsie ein Training zur Handhabung der Sonde und zum Management von Komplikationen erhalten.

## Schlüsselwörter

interventionelle Bronchoskopie, interstitielle Lungenerkrankung, Kryobiopsie

## Interessenkonflikt

### Erklärung zu finanziellen Interessen

Forschungsförderung erhalten: nein; Honorar/geldwerten Vorteil für Referententätigkeit erhalten: nein; Bezahlter Berater/interner Schulungsreferent/Gehaltsempfänger: ja, von einem/den Sponsor(en) dieser Forschungseinheit; Patent/Geschäftsanteile/Aktien (Autor/Partner, Ehepartner, Kinder) an Firma (Nicht-Sponsor der Veranstaltung): nein; Patent/Geschäftsanteile/Aktien (Autor/Partner, Ehepartner, Kinder) an Firma (Sponsor der Veranstaltung): nein.

### Erklärung zu nicht-finanziellen Interessen

Die Autorinnen/Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

## Autorinnen/Autoren



### Michael Böckeler

Dr. med., Facharzt für Innere Medizin. 1998–2004 Studium der Humanmedizin an der Ernst-Moritz-Arndt Universität Greifswald und der TU Dresden, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus. 2008 Promotion. 2016–2019

Oberarzt an der Medizinischen Klinik für Hämatologie, Onkologie, Pneumologie, Rheumatologie, Universitätsklinik Tübingen. Von 2019–2020 Oberarzt an der Medizinischen Klinik, Abteilung für Medizinische Onkologie und Pneumologie, Universitätsklinik Tübingen. Schwerpunkte: Hämatologie und Internistische Onkologie. Seit 1.7.2020 Oberarzt/Sektionsleitung Pneumologie an der Klinik in Ruit.

## Korrespondenzadresse

Dr. med. Michael Böckeler  
medius Klinik Ostfildern-Ruit  
Klinik für Innere Medizin, Gastroenterologie  
und Tumormedizin, Sektion Pneumologie  
Hedelfinger Straße 166  
73760 Ostfildern  
E-Mail: m.boeckeler@medius-kliniken.de

## Wissenschaftlich verantwortlich gemäß Zertifizierungsbestimmungen

Wissenschaftlich verantwortlich gemäß Zertifizierungsbestimmungen für diesen Beitrag ist Dr. med. Michael Böckeler, Ostfildern.

## Literatur

- [1] Homasson JP, Renault P, Angebault M et al. Bronchoscopic cryotherapy for airway strictures caused by tumors. *Chest* 1986; 90: 159–164
- [2] Maiwand MO. Cryotherapy for advanced carcinoma of the trachea and bronchi. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1986; 293: 181–182
- [3] Hetzel M, Hetzel J, Schumann C et al. Cryorecanalization: a new approach for the immediate management of acute airway obstruction. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004; 127: 1427–1431
- [4] Babiak A, Hetzel J, Krishna G et al. Transbronchial cryobiopsy: a new tool for lung biopsies. *Respiration* 2009; 78: 203–208. doi:10.1159/000203987
- [5] Franke KJ, Theegarten D, Hann von Weyhern C et al. Prospective controlled animal study on biopsy sampling with new flexible cryoprobes versus forceps: evaluation of biopsy size, histological quality and bleeding risk. *Respiration* 2010; 80: 127–132. doi:10.1159/000287251
- [6] Hautmann H, Eberhardt R, Heine R et al. Empfehlung zur Sedierung in der flexiblen Bronchoskopie. *Pneumologie* 2011; 65: 647–652
- [7] Hetzel J, Eberhardt R, Herth FJ et al. Cryobiopsy increases the diagnostic yield of endobronchial biopsy: a multicentre trial. *Eur Respir J* 2012; 39: 685–690. doi:10.1183/09031936.00033011
- [8] Colella S, Haentschel M, Shah P et al. Transbronchial lung cryobiopsy in interstitial lung diseases: best practice. *Respiration* 2018; 95: 383–391. doi:10.1159/000488910
- [9] Pajares V, Puzo C, Castillo D et al. Diagnostic yield of transbronchial cryobiopsy in interstitial lung disease: a randomized trial. *Respirology* 2014; 19: 900–906. doi:10.1111/resp.12322
- [10] Ravaglia C, Wells AU, Tomassetti S et al. Diagnostic yield and risk/benefit analysis of trans-bronchial lung cryobiopsy in diffuse parenchymal lung diseases: a large cohort of 699 patients. *BMC Pulm Med* 2019; 19: 16. doi:10.1186/s12890-019-0780-3
- [11] Griff S, Ammenwerth W, Schönfeld N et al. Morphometrical analysis of transbronchial cryobiopsies. *Diagn Pathol* 2011; 6: 53. doi:10.1186/1746-1596-6-53
- [12] Hagemeyer L, Theegarten D, Wohlschläger J et al. The role of transbronchial cryobiopsy and surgical lung biopsy in the diagnostic algorithm of interstitial lung disease. *Clin Respir J* 2016; 10: 589–595. doi:10.1111/crj.12261
- [13] Tomassetti S, Wells AU, Wells U et al. Bronchoscopic lung cryobiopsy increases diagnostic confidence in the multidisciplinary diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 193: 745–752. doi:10.1164/rccm.201504-0711OC
- [14] Raghu G, Flaherty KR, Lederer DJ et al. Diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. An official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 2018; 198: e44–e68. doi:10.1164/rccm.201807-1255ST
- [15] Troy KL, Grainge C, Corte TJ et al. Diagnostic accuracy of transbronchial lung cryobiopsy for interstitial lung disease diagnosis (COLDICE): a prospective, comparative study. *Lancet Respir Med* 2020; 8: 171–181. doi:10.1016/S2213-2600(19)30342-X. Epub 2019 Sep 29
- [16] Maldonado F, Danoff SK, Wells AU et al. Transbronchial Cryobiopsy for the Diagnosis of Interstitial Lung Diseases: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest* 2020; 157:



- 1030–1042. doi:10.1016/j.chest.2019.10.048. Epub 2019 Nov 27
- [17] Hetzel J, Linzenbold W, Boesmueller H et al. Evaluation of Efficacy of a New Cryoprobe for Transbronchial Cryobiopsy: A Randomized, Controlled in vivo Animal Study. *Respiration* 2020; 99: 248–256. doi:10.1159/000506017. Epub 2020 Feb 26
- [18] Hetzel J, Eberhardt R, Petermann C et al. Bleeding risk of transbronchial cryobiopsy compared to transbronchial forceps biopsy in interstitial lung disease – a prospective, randomized, multicentre cross-over trial. *Respir Res* 2019; 20: 140. doi:10.1186/s12931-019-1091-1
- [19] Hetzel J, Maldonado F, Ravaglia C et al. Transbronchial Cryobiopsies for the Diagnosis of Diffuse Parenchymal Lung Diseases: Expert Statement from the Cryobiopsy Working Group on Safety and Utility and a Call for Standardization of the Procedure. *Respiration* 2018; 95: 188–200. doi:10.1159/000484055. Epub 2018 Jan 9
- [20] Dhooria S, Sehgal IS, Aggarwal AN et al. Diagnostic Yield and Safety of Cryoprobe Transbronchial Lung Biopsy in Diffuse Parenchymal Lung Diseases: Systematic Review and Meta-Analysis. *Respir Care* 2016; 61: 700–712. doi:10.4187/respcare.04488. Epub 2016 Mar 1

## Bibliografie

---

**DOI** <https://doi.org/10.1055/a-0761-2551>  
Pneumologie 2020; 74: 456–466  
© Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York  
ISSN 0934-8387

**Hinweis:** Dieser Beitrag wurde gemäß Erratum vom 10.08.2020 geändert.

## Punkte sammeln auf [CME.thieme.de](https://cme.thieme.de)



Diese Fortbildungseinheit ist in der Regel 12 Monate online für die Teilnahme verfügbar. Den genauen Einsendeschluss finden Sie unter <https://cme.thieme.de>. Sollten Sie Fragen zur Online-Teilnahme haben, finden Sie unter <https://cme.thieme.de/hilfe> eine ausführliche Anleitung. Wir wünschen viel Erfolg beim Beantworten der Fragen!

Unter <https://eref.thieme.de/CXBYQAN> oder über den QR-Code kommen Sie direkt zur Startseite des Wissenstests.

VNR 2760512020158720264



### Frage 1

Welche Aussage zur Kryosonde ist richtig?

- A Kryosonden sind knickstabil.
- B Die Spitze kühlt auf  $-15^{\circ}\text{C}$  ab.
- C Das ursprüngliche Anwendungsspektrum von Kryosonden beschränkte sich auf urologische Indikationen.
- D Die Länge der Sonde beträgt 2,5 m.
- E Als Gas wird vor allem Kohlendioxid verwendet.

### Frage 2

Welche Aussage zur Patientenvorbereitung ist richtig?

- A Eine spezielle Vorbereitung ist nicht notwendig.
- B Die Untersuchung sollte in tiefer Sedierung oder Vollnarkose geplant werden.
- C Eine Vortherapie mit Clopidogrel oder Cumarinen stellt keine Kontraindikation dar.
- D Eine Röntgenaufnahme des Thorax genügt zur Beurteilung, wo die Probe entnommen werden soll.
- E Eine eventuelle Therapie mit Azetylsalizylsäure muss erfragt werden, denn diese Patienten sind per se von der Untersuchung ausgeschlossen.

### Frage 3

Welche Aussage zur transbronchialen Kryobiopsie trifft *nicht* zu?

- A Die Entnahme der Probe muss in einer raschen Bewegung erfolgen.
- B Ein Blockerballon sollte zur Blutungsprävention schon prophylaktisch vorgelegt werden.
- C Die Probe sollte mit einer Pinzette von der Sondenspitze entfernt werden.
- D Exazerbationen einer interstitiellen Lungenerkrankung nach transbronchialen Kryobiopsien treten seltener auf als nach chirurgisch entnommenen Biopsien unter Narkose.
- E Zum Ausschluss eines Pneumothorax sollte 2 h nach der Kryobiopsie eine Röntgenaufnahme des Thorax angefertigt werden.

### Frage 4

Welche Aussage zur transbronchialen Kryobiopsie trifft zu?

- A Eine Blutstillung ist mit der Kryosonde problemlos möglich.
- B Die nasale Intubation ist der präferenzielle Untersuchungsweg.
- C Die Frierdauer sollte nicht unter 10 Sekunden betragen.
- D Die Qualität der Biopsien ist verglichen mit Zangenbiopsien deutlich besser.
- E Die Standardgröße der Kryosonde beträgt 4 mm.

### Frage 5

Wodurch ist die Untersuchungsvorbereitung zur Kryobiopsie gekennzeichnet?

- A Die Untersuchung ist problemlos im Patientenbett möglich.
- B Eine pulmonale Hypertonie mit einem  $\text{PAP}_{\text{sys}}$  von  $>50\text{ mmHg}$  stellt eine Kontraindikation zur transbronchialen Biopsie dar.
- C Ein starres Endoskop ist zwingend erforderlich.
- D Der Druck der Gasflasche sollte unter 50 bar betragen.
- E Eine Lungenfunktionsuntersuchung ohne Spirometrie ist ausreichend.

## Punkte sammeln auf CME.thieme.de

Fortsetzung ...

### Frage 6

Welche Aussage zur Blutungsprävention ist richtig?

- A Es sollte immer ein geöffnetes starres Instrumentarium bereitliegen.
- B Der Blockerballon ist die einzige Methode einer Blutungsprävention.
- C Die Kryosonde wird bis zum Kontakt mit der Pleura visceralis vorgeschoben und dann um ca. 1 cm wieder zurückgezogen.
- D Eine Thrombozytenzahl  $< 50\,000/\mu\text{l}$  geht nicht mit einem erhöhten Blutungsrisiko einher.
- E Hauptrisiko einer Blutungskomplikation im Rahmen der Kryobiopsie ist der lebensbedrohliche Blutverlust.

### Frage 7

Welche Aussage zur Kryobiopsie ist falsch?

- A Der Endotrachealtubus muss beim Entfernen der Biopsie fixiert werden.
- B Die Kryobiopsie hat eine Altersbeschränkung von 65 Jahren.
- C Eine Lungenfunktionsdiagnostik vor der Untersuchung ist notwendig.
- D Eine Schulung zur Anwendung ist vor der Anwendung absolut notwendig.
- E Hauptrisiken der transbronchialen Kryobiopsie sind die Blutung und der Pneumothorax.

### Frage 8

Welche Aussage ist richtig?

- A Bei der Kryobiopsie sollte unablässig durchleuchtet werden.
- B Bei der Kryobiopsie ist ein Cone-Beam-CT notwendig.
- C Ohne Durchleuchtung ist die Kryobiopsie nicht durchführbar.
- D Bei der transbronchialen Kryobiopsie treten keine Exazerbationen auf.
- E Mit der Durchleuchtung wird die Platzierung der Sonde erleichtert und das Pneumothoraxrisiko reduziert.

### Frage 9

Eine der folgenden Aussagen zur Kryobiopsie trifft *nicht* zu. Welche?

- A Die Frierdauer bestimmt die Probengröße.
- B Kryobiopsien sind zur histologischen und mikrobiologischen Diagnostik geeignet.
- C Die Hämophilie stellt eine Kontraindikation dar.
- D Frierartefakte im Präparat schmälern die Aussagekraft.
- E Quetschartefakte im Präparat schmälern die Aussagekraft.

### Frage 10

Welche Aussage ist richtig?

- A Die 2,4-mm-Kryosonde eignet sich besonders zur Anwendung in der Lungenperipherie.
- B Wiederverwendbare Kryosonden sollten nicht angewendet werden.
- C Der Seitkanal des Tubus dient nur der Sauerstoffgabe.
- D Eine möglichst peripher entnommene Biopsie verringert das Pneumothoraxrisiko.
- E Bei einer zu zentral entnommenen transbronchialen Biopsie ist von einem erhöhten Blutungsrisiko auszugehen.