



TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Klinik und Poliklinik für Innere Medizin II
Klinikum rechts der Isar

(Direktor: Univ.-Prof. Dr. R. M. Schmid)

Analyse des Keimspektrums und Evaluation der Behandlungsstrategien bei Patienten mit Biliomen

Angela Göß

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

Vorsitzender: Prof. Dr. Jürgen Schlegel

Prüfer der Dissertation:

1. Priv.-Doz. Dr. Andreas Weber
2. Prof. Dr. Markus Gerhard

Die Dissertation wurde am 06.12.2018 bei der Technischen Universität München
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 11.06.2019 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Definition Biliome	1
1.2	Anatomie und Physiologie	1
1.3	Ätiologie	2
1.4	Unterscheidung zum Leberabszess	3
1.5	Pathophysiologie	3
1.5.1	Galleleck	3
1.5.2	Zystenbildung	5
1.5.3	Infektion	5
1.6	Klinik	7
1.7	Therapie	9
1.7.1	ERC	9
1.7.2	PTCD	10
1.7.3	Weitere Therapiemöglichkeiten	11
2	Ziele der Studie	12
3	Patienten und Methoden	13
3.1	Patientenkollektiv	13
3.2	Ein- und Ausschlusskriterien	13
3.3	Datenerhebung	14
3.4	Durchführung der mikrobiologischen Untersuchung von Galle	16
3.5	Durchführung der verschiedenen Therapieoptionen	16
3.5.1	ERC	16
3.5.2	PTCD	18
3.5.3	Rendezvous-Verfahren	19
3.5.4	Sonografisch- und CT-gesteuerte Punktion	19
4	Ergebnisse	21
4.1	Studienpopulation	21
4.2	Genese der Biliome	22
4.3	Klinische Präsentation von symptomatischen Biliomen	23
4.4	Beschreibung der Biliome	23
4.5	Therapie	27
4.6	Keimspektrum der Galle	31

5 Diskussion	36
6 Zusammenfassung	43
Literaturverzeichnis	45
Danksagung	45

Abkürzungsverzeichnis

AP	Alkalische Phosphatase
CA	Karzinom
CCC	Cholangiozelluläres Karzinom
CHE	Cholezystektomie
CLSI	Clinical Laboratory Standards Institut
cm	Zentimeter
CRP	C-reaktives Protein
d	Tage
CT	Computertomographie
DD	Differenzialdiagnose
DHC	Ductus hepaticus communis
ED	Erstdiagnose
EPT	Endoskopische Papillotomie
ERC	Endoskopisch-retrograde Cholangiografie
ERCP	Endoskopisch-retrograde Cholangiopankreatikografie
Et al.	Et alii (und andere)
EUCAST	European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing
EUS-BD	Endosonografisch gesteuerte Cholangiodrainage
F	French
γ-GT	γ -Glutamyltransferase
GBB	Gallenblasenbett

GI-Trakt	Gastrointestinaltrakt
HCC	Hepatozelluläres Karzinom
HIDA	Hepatobiliäre Szintigrafie
in	inch
i. v.	intravenös
LC	Laparoskopische Cholezystektomie
LDH	Lactatdehydrogenase
IgA	Immunglobulin A
LITT	Laserinduzierte Thermotherapie
LTX	Lebertransplantation
μL	Mikroliter
ml	Milliliter
MRCP	Magnetresonanz-Cholangiopankreatikografie
MRT	Magnetresonanztomografie
n	Patientenanzahl
NBS	Nasobiliäre Sonde
OIS	Organ Injury Scale
OP	Operation
Pat.	Patient/ -en (männlich und weiblich)
PCNL	Perkutane Nephrolithotomie
PDT	Photodynamische Therapie
PP	Precut Papillotomie
PSC	Primär sklerosierende Cholangitis

PTC	Perkutane-transhepatische Cholangiografie
PTCD	Perkutane-transhepatische Cholangiodrainage
RFA	Radiofrequenzablation
SAP	Systeme, Anwendungen, Produkte
TACE	Transarterielle Chemoembolisation
VRE	Vancomycin-resistente Enterokokken
Z. n.	Zustand nach

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1	Evaluierte Patientenfälle	15
Abb. 2	Endoskopische und Precut Papillotomie	18
Abb. 3	Darstellung aller Biliome	24
Abb. 4	Darstellung des je Patient größten Bilioms mit anteilmäßiger Angabe der symptomatischen Patienten	25
Abb. 5	Lokalisation der Biliome	26
Abb. 6	Relative Häufigkeit relevanter Mikroorganismen	32

Tabellenverzeichnis

Tab. 1	Patientencharakteristika bei Erstdiagnose	21
Tab. 2	Genese der Biliome	23
Tab. 3	Biliom-assoziierte Symptomatik	24
Tab. 4	Vergleich von symptomatischen und asymptomatischen Biliomen	26
Tab. 5	Vergleich verschiedener Therapiemodalitäten	29
Tab. 6	Therapiekomplicationen	31
Tab. 7	Keimspektrum infizierter Biliome	33
Tab. 8	Antimikrobielle Resistenztestung der <i>Enterobacteriaceae</i>	35

1 Einleitung

1.1 Definition Biliome

Der Begriff Biliom erscheint zum ersten Mal im Jahr 1979 im *American Journal of Roentgenology*. Gould und Patel beschreiben in ihrem Artikel den Fall eines Patienten, bei dem es durch eine traumatische Ruptur der Gallenwege zu einer intraabdominellen Abkapselung von Gallenflüssigkeit gekommen ist. Diese sonografisch dargestellte extrahepatische Ansammlung wird von ihnen als Biliom bezeichnet (Gould et al. 1979). Kuligowska et al. erweitern die Definition 1983 auch auf intrahepatisch gelegene mit Galle gefüllte Zysten (Kuligowska et al. 1983).

1.2 Anatomie und Physiologie

Der folgende Abschnitt soll einen kurzen Überblick über die Anatomie und die Physiologie der Gallenwege geben. Galle wird in der Leber von den Hepatozyten gebildet. Das Organ besteht aus einem linken und einem rechten Leberlappen, die insgesamt in acht Segmente unterteilt sind. Über die Leberpforte treten die zwei versorgenden Blutgefäße ein: die Leberarterie und die Pfortader. Der Hauptgallengang (Ductus choledochus) verlässt hier die Leber, vereinigt sich mit dem Hauptausführungsgang der Bauchspeicheldrüse (Ductus pancreaticus) und mündet nach Passage des Verschlussmuskels (Musculus sphincter Oddi) durch die Papilla Vateri ins Duodenum. Auch auf kleinster feingeweblicher Ebene bilden kleine Gefäße der Leberarterie, der Pfortader und ein Gallenkanälchen in der sogenannten Glisson-Trias eine Einheit. Diese liegt zwischen den Zentralvenenläppchen. Gebildet werden die Läppchen v. a. durch die Hepatozyten. Im histologischen Anschnitt stellen sie sich sechseckig dar: Im Zentrum liegt die Zentralvene und in den Ecken jeweils ein Periportalfeld, bestehend aus Glisson-Trias und Lymphgefäß (zusammen auch als Glisson-Dreieck bezeichnet). Leberzellbalken beschreiben Zellverbände von Hepatozyten, die radiär auf die Zentralvene im Läppchen zulaufen. Dazwischen führen die Lebersinusoiden das Blut. Sie haben ein weiteres Lumen als die Blutkapillaren in anderen Organen und weisen ein diskontinuierliches Endothel und Lücken in der Basallamina auf, damit größere Molekülkomplexe vom Blut in die Hepatozyten gelangen. Gegliedert werden die Gallengänge in intra- und extrahepatisch. Innerhalb der Leber vereinigen sich die kleinen, nur mikroskopisch sichtbaren Gänge schließlich zum linken und rechten Hauptgallengang (Ductus hepaticus sinister und dexter).

Der nach Vereinigung der beiden Gänge als Ductus hepaticus communis (DHC) bezeichnete Abschnitt liegt bei den meisten Menschen schon extrahepatisch. Von hier geht der Ductus cysticus zur Gallenblase ab. Es gibt auch anatomische Variationen, bei welchen die Gallenblase noch durch kleine akzessorische oder auch einen größeren zusätzlichen Gang gespeist wird. Dieser wird nach dem Tübinger Anatomen Hubert von Luschka als Luschka'scher Gang bezeichnet (Schreiber 2003). Nach der Abzweigung des Ductus cysticus handelt es sich um den Ductus choledochus.

Täglich werden 700 bis 1000 ml Galle produziert und zwischen den Mahlzeiten in der Gallenblase gespeichert. Dort wird die Gallenflüssigkeit eingedickt. Die Bestandteile neben Wasser sind Gallensäuren, Cholesterin, Phospholipide und Gallenfarbstoffe. Die funktionell wichtigsten Inhaltsstoffe sind die Gallensalze (Anionen der Gallensäuren) zur Fettverdauung. Des Weiteren dient die leicht basische Galle (pH-Wert von 8 - 8,5) der Neutralisierung des sauren Mageninhalts und trägt zur Ausscheidung verschiedener Substanzen aus dem Körper bei. Dabei handelt es sich um Cholesterin, Bilirubin und Giftstoffe wie z. B. viele Medikamente und ihre Stoffwechselprodukte, Schwermetalle usw. Die postprandiale Kontraktion der Gallenblase wird hormonell über Cholecystokinin und neural über den parasympathischen Nervus vagus vermittelt und Galle wird in den Dünndarm abgegeben.

1.3 Ätiologie

Obwohl bei der Erstbeschreibung als Ursache ein Trauma angenommen wird, entsteht die große Mehrzahl der Biliome nach ärztlichen Eingriffen (Tana et al. 2013; Vazquez et al. 1985). Neben dem traumatisch bedingten Vorkommen und den iatrogenen Biliomen gibt es auch selten Fälle bei denen der Grund für die Entstehung nicht eindeutig ist. Diese werden in der Literatur als spontane Biliome bezeichnet (Fujiwara et al. 1998; Gould et al. 1979; J. H. Lee et al. 2007; Mueller et al. 1983). Fujiwara et al. haben 1998 alle bis dahin beschriebenen 25 Fälle spontaner Biliome zusammengefasst. Als häufigste Ursache spontan auftretender Biliome wurde die Choledocholithiasis interpretiert, die bei 16 der 25 Patienten vorhanden war (Fujiwara et al. 1998).

1.4 Unterscheidung zum Leberabszess

Ein infiziertes Biliom von einem Leberabszess zu differenzieren ist schwierig, der Übergang fließend. Während Biliomen meist ein Eingriff im hepatobiliären System voraus geht, haben Leberabszesse andere Ursachen. Eine Studie von Rahimian et al. untersucht u. a. die Ätiologie pyogener Leberabszesse. Die meisten der 74 Patienten wurden der Gruppe der kryptogenen Abszesse zugeordnet ($n = 38$). Den größten Anteil der Abszesse ($n = 23$), die einer Ursache zuzuordnen waren, nehmen Erkrankungen der Gallenwege und -blase (v.a. Cholecystitis und Cholelithiasis) ein, gefolgt von malignen Erkrankungen ($n = 8$) (Rahimian et al. 2004).

Bei sehr ähnlicher Klinik weisen Abszesse im Gegensatz zu Biliomen in der Bildgebung für gewöhnlich eine Kapsel auf (Lübbert et al. 2014; Vazquez et al. 1985). Biliome zeigen dafür meist einen dünnen Rand, der bei chronischem Verlauf dicker werden kann (Tana et al. 2013). Laut Lübbert et al. können Leberabszesse in der Sonografie und im CT mit einer Sensitivität von 96-100% erkannt werden und befinden sich bevorzugt im rechten Leberlappen (Lübbert et al. 2014). Wichtigster Hinweis dafür, dass es sich um ein Biliom handeln könnte, gibt die passende Anamnese (Tana et al. 2013).

1.5 Pathophysiologie

1.5.1 Galleleck

Die Definition des Bilioms als Gallenansammlung außerhalb des geschlossenen Systems legt nahe, dass es für dessen Entstehung ein Leck geben muss. Dieses kann iatrogener, traumatischer oder spontaner Genese sein. Es gibt verschiedene Klassifikationen für die Verletzung der Gallenwege. Grob werden sie in „minor bile leaks“ und „major bile leaks“ eingeteilt. Laut Mercado et al. ist die umfassendste die Strasberg Klassifikation, die die Verletzungen in Typ A bis E einteilt. Die exakte Einteilung ist für die vorliegende Arbeit nicht relevant und wird deshalb nicht im Detail beschrieben. Typ A dieser Klassifikation entspricht dem „minor bile leak“, hier ist bei erhaltener Kontinuität ein Leck am Ductus cysticus oder an einem akzessorischen Gallengang vorhanden. Bei den Typen B bis E handelt es sich um schwerwiegendere Verletzungen, die Fistelbildung, Aszites mit Galle oder sogar Gallenperitonitis zur Folge haben können (M. A. Mercado et al. 2011; Morgenstern et al. 1993; Strasberg 1995).

Eine weitere auch für diese Arbeit relevante Komplikation ist die Bildung von Strikturen.

Es wird angenommen, dass durch die mögliche Entzündungsreaktion eine Fibrosierung in diesem Bereich entsteht: mit der Folge einer Verengung der Gallenwege (Chok et al. 2016).

Während 1984 laut einer Studie von Vazquez et al. die häufigste Ursache für die Entstehung eines Bilioms ein Leck nach offenen Operationen an Leber und Gallenblase war (Vazquez et al. 1985), ist dies derzeit die laparoskopische Cholezystektomie. Ursächlich für den Austritt von Galle nach dieser OP sind ein unsauberes Absetzen des Ductus cysticus, anatomische Variationen wie z. B. kleinste akzessorische Gallengänge, die direkt ins Gallenblasenbett münden, oder der Luschka'sche Gallengang (Kannan et al. 2009; Walker et al. 1992). Laut Peters et al. ist dieser bei etwa 25-30% der Patienten vorhanden (Peters et al. 1991). Mit Einführung der laparoskopischen Cholezystektomie kam es zu mehr Verletzungen des Gallengangsystems (Meyers 1991; Morgenstern et al. 1993; Peters et al. 1991). Die Inzidenz für Biliome nach laparoskopischen Cholezystektomien lag laut zwei großen Studien um 1990 bei ungefähr 2,5% (Kozarek et al. 1992; Walker et al. 1992). Auch wenn die Gallengangsverletzungen nach einer laparoskopischen Cholezystektomie noch immer ein Problem darstellen (Vollmer et al. 2007), sind die Inzidenzen gesunken. Ein Leck tritt nach einer offenen Operation der Gallenblase bei etwa 0,1% auf (Kannan et al. 2009; Vazquez et al. 1985), nach einer Laparoskopie bei 0,6-0,7% (Eikermann et al. 2012; M. Mercado et al. 2003).

Ein weiterer sehr großer operativer Eingriff ist die Lebertransplantation. Postoperativ kann es z. B. durch eine Anastomoseninsuffizienz der biliären Anastomose zu einer Leckage kommen. Girotra et al. beziffern den prozentualen Anteil der Patienten mit Gallenleck nach einer Lebertransplantation mit 10-25% (Girotra et al. 2015). Sureka et al. beschreiben in einem Review ausführlich die möglichen Komplikationen nach einer Lebertransplantation. Von Flüssigkeitsansammlungen (Serome, Hämatome, Biliome, Abszesse) über vaskuläre, biliäre, abdominelle, pulmonale und neurologische Komplikationen bis hin zu Neoplasien und Abstoßung des Transplantats. Die Häufigkeit von vaskulären Dysfunktionen liegt bei 9% und muss bei Leberversagen, Galleleck, Blutungen im Gastrointestinaltrakt, abdominell und biliär, sowie bei Sepsis bedacht werden. Die beiden häufigsten vaskulären Komplikationen sind die Leberarterienthrombose und -stenose mit Inzidenzen von 4-12% bzw. 2-10%. Die Pfortaderthrombose und -stenose treten seltener auf (1-2%). Biliäre Komplikationen treten laut den Autoren in 6-34% der Fälle auf und sind nach der Abstoßungsreaktion der zweithäufigste Grund für eine Fehlfunktion der Leber nach einer Transplantation. Zu diesen Komplikationen zählen Leckagen, Strikturen, Stein- und Sludgebildung, das Biliary Cast Syndrom, Funktionsstörung des

Sphinkter Oddi und rezidivierende biliäre Erkrankungen (Sureka et al. 2015).

Außerdem können andere interventionelle Eingriffe wie die endoskopisch-retrograde Cholangiografie (ERC), die perkutan-transhepatische Cholangiodrainage (PTCD) und die Radiofrequenzablation (RFA) eine Leckage nach sich ziehen (Chang et al. 2010; J. H. Lee et al. 2007; Shankar et al. 2003). Die Radiofrequenzablation ist insbesondere bei inoperablen malignen Tumoren der Leber eine anerkannte Therapieoption (Rossi et al. 1998). Chang et al. untersuchten die Inzidenz von Biliomen nach Radiofrequenzablation bei Hepatozellulärem Karzinom. Bei 3284 Radiofrequenzablationen (2630 PatientInnen) traten 109 Biliome (104 PatientInnen) auf. Dies entspricht einer Inzidenz von 3,3% (Chang et al. 2010). Des Weiteren kann es durch Verletzungen der Blutgefäße, die die kleinen Gallenwege versorgen, zu Nekrose derselben und in Folge dessen zu einem Leck kommen. Diese Theorie gilt z. B. für Biliome nach Chemoembolisation bei Hepatozellulärem Karzinom (Kobayashi et al. 1993). Die transarterielle Chemoembolisation (TACE) als Ursache für Gallengangsverletzungen im Allgemeinen sowie auch Biliomen im Besonderen wurde in einigen neuer Studien aus den Jahren 2015 und 2016 beschrieben (Kim et al. 2016; Monier et al. 2016; Zhaolin et al. 2015). Gao et al. untersuchten in einem systematischen Review unter anderem die Komplikationen einer photodynamischen Therapie (PDT) bei nichtoperablem cholangiozellulärem Karzinom. Die Inzidenz einer biliären Leckage wird mit 0,3%, die von Biliomen mit 1,8% beschrieben (Gao et al. 2010). Einmalig ist die Fallbeschreibung eines Patienten mit einem Biliom nach einer perkutanen Nephrolithotomie von Omar et al. (Omar et al. 2015).

1.5.2 Zystenbildung

Nicht alle Gallenlecks führen zu einem Biliom. Wie bereits erwähnt, ist die Unterscheidung in „minor“ und „major bile leaks“ wichtig. Die meisten kleinen Leckagen verschließen sich komplikationslos von selbst oder können durch eine Endoskopie mit Sphinkterotomie therapiert werden (Al Hajjar et al. 2014; Dev et al. 1998). Austretende Galle kann durch die Eigenschaften der beinhaltenen Säuren zu minimalen Gewebeentzündungen und der Ausbildung einer dünnen Kapsel führen (Gould et al. 1979; Kannan et al. 2009).

1.5.3 Infektion

Die Galle gesunder Menschen ist keimfrei (Hatfield et al. 1982; J. Sung, Costerton et al. 1992). Die Mechanismen, die diese Keimfreiheit aufrecht erhalten sollen, beschreiben

Sung et al. 1992 umfassend. Die Definition des Bilioms umfasst nicht die Infektion desselben. Im folgenden Abschnitt wird erläutert, wie es zu einer bakteriellen Besiedelung der Gallenwege kommen kann.

Die Abgrenzung des Gallensystems zum Gastrointestinaltrakt stellt der Oddisphinkter, der Verschlussmuskel des gemeinsamen Ausführungsganges des Ductus choledochus und des Ductus pancreaticus, dar. Der Sphinkter hat eine Bedeutung als anatomische Barriere für Keime aus dem Zwölffingerdarm.

Die natürliche Barriere zwischen Blut und Galle bilden die Tight junctions (Zonula occludens) der Epithelzellen in den Lebersinusoiden. Kommen Bakterien im Blut vor, kann es zu einer Einwanderung in die Galle kommen. Dies wurde ebenfalls von Sung et al. in einer anderen Studie dargelegt. Als Modell dienten Katzen, denen ein mutierter Stamm des Bakteriums *Escherichia coli* in die Milzvene infundiert wurde. Diese Keime wurden anschließend auch in der Galle nachgewiesen. Bei chronischer Gallengangsobstruktion gelang den Bakterien der Übertritt vom Portalvenensystem leichter (J. Y. Sung et al. 1991). Bakterien, die die Barriere überwunden haben, stehen dem Immunsystem gegenüber und werden von Kupffer-Zellen phagozytiert (J. Y. Sung et al. 1991; J. Sung, Costerton et al. 1992). Kupffer-Zellen gehören zum retikuloendothelialen System und machen 30% der Zellen in den Sinusoiden aus. Ihre Hauptaufgabe als Gewebsmakrophagen besteht darin, fremdes und totes Material aus dem Portalvenenblut herauszufiltern (Laskin 1990; Naito et al. 2004). Auch das 1981 von Nagura et al. in größeren Mengen in der Galle nachgewiesene Immunglobulin A (IgA) dient allen Erkenntnissen nach der Keimabwehr (Nagura et al. 1981).

Als physikalischer Faktor kann der ständige Gallenfluss in Richtung GI-Trakt gewertet werden (J. Sung, Costerton et al. 1992). Neben den anatomischen (Oddi-Sphinkter, Tight junctions), physikalischen (Gallenfluss) und immunologischen (Kupffer-Zellen, IgA) Faktoren spielen die Gallensalze als chemischer Faktor zur Aufrechterhaltung der Sterilität der Galle eine große Rolle. In vitro sind deren zytotoxischen und bakteriostatischen Wirkungen bereits nachgewiesen (Hill et al. 1968; J. Sung, Shaffer et al. 1993). Erklären lässt sich die Wirkung durch Zerstörung der Bakterienmembranen aufgrund metabolischer Veränderungen (Gomez Zavaglia et al. 2002).

Diese aufgeführten Faktoren tragen zu einer Keimfreiheit im Gallensystem bei. Zu einer Bakteriobilie kommt es, wenn einzelne oder mehrere dieser Faktoren nicht mehr oder nur noch teilweise funktionieren. Zum Beispiel durch extrahepatische Cholestase. Robenek et al. konnten zeigen, dass Tight junctions durch zu viel Druck beschädigt werden. Es

kann einfacher zu einer Besiedelung über die Blutbahn kommen (Robenek et al. 1980). Die Obstruktion im hepatobiliären System hat auch Einfluss auf die IgA Sekretion, sie wird dadurch vermindert (J. J. Sung et al. 1995). Auch diagnostische oder therapeutische Maßnahmen können diese natürlichen Barrieren verletzen: beispielsweise durch Papillotomie, dem Durchtrennen des Musculus sphincter Oddi, einem üblichen Verfahren bei einer ERC, um einen besseren Zugang zu den Gallenwegen zu bekommen. Andere Gründe für eine Papillotomie sind Obstruktionen, Gallensteine und die einfachere Einlage von Stents (DaVee et al. 2012; Krims et al. 1988; Sand et al. 1992). Keime aus dem Duodenum können durch Reflux bei teilweisem Funktionsverlust des Sphinkters leichter in Richtung DHC gelangen (J. Sung, J. Leung et al. 1992). Laut Bapat et al. ist für das Krankheitsbild der Cholangiosepsis die aufsteigende Infektion aus dem Gastrointestinaltrakt die häufigste Ursache (Bapat et al. 1996). Außerdem kommt es nach einer PTCB häufig zu einer Keiminvasion ins Gallensystem. Rösch et al. wiesen 24 Stunden nach dem Eingriff bei 85% der Patienten Bakterien nach. Zu klinischen Zeichen einer Cholangitis kam es initial bei etwa 30%. Schwerwiegende Komplikationen dadurch sind dennoch sehr selten (Rösch et al. 2003).

1.6 Klinik

Ein Biliom kann sich durch verschiedene Symptome äußern. Die Symptomatik reicht von leichtem Unwohlsein, Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Ikterus, Fieber, Schmerzen - vor allem im rechten Oberbauch - bis hin zu starken Schmerzen und Peritonismus (Dev et al. 1998; Kozarek et al. 1992; Mansour et al. 2000; Morgenstern et al. 1993; Walker et al. 1992).

Den entscheidenden Hinweis gibt die Anamnese. Hat kurze Zeit vorher ein Eingriff im hepatobiliären System stattgefunden, gilt es an diese seltene Komplikation zu denken (Tana et al. 2013). Tritt ein Biliom nach einer laparoskopischen Laparoskopie auf, vergehen im Median sieben Tage, bis der Patient Symptome zeigt (Dev et al. 1998). Kannan et al. beschreiben einen Fall, bei dem fünf Jahre zwischen der Cholecystektomie und der Symptomatik liegen (Kannan et al. 2009). Gilt eine Radiofrequenzablation als ursächlich, so vergehen laut Chang et al. im Median 64 Tage zwischen der Ablation und der Diagnose Biliom, wobei die meisten asymptomatisch und nicht infiziert sind (nur 0,9% infiziert) (Chang et al. 2010). Eine sehr ausgeprägte Symptomatik spricht für ein infektiöses Geschehen (Morgenstern et al. 1993). Ein schmerzloser Ikterus kann durch

Kompression der Gallengänge durch das Biliom entstehen (Mansour et al. 2000; Shankar et al. 2003). Das Labor ist meist unauffällig, eventuell zeigt sich eine leichte Leukozytose und positives C-reaktives Protein (CRP). Bei einem infizierten Biliom sind die Entzündungszeichen dagegen deutlich erhöht (Leukozytose, hohes CRP) (J. H. Lee et al. 2007; Morgenstern et al. 1993; Tana et al. 2013). Liegt ein Ikterus vor, können im Blut die Cholestaseparameter (Alkalische Phosphatase AP, γ -Glutamyltransferase γ -GT, direktes und indirektes Bilirubin) erhöht sein.

Die Sonographie spielt in der Diagnostik und auch zur Beurteilung im weiteren Verlauf eine Schlüsselrolle. Sie ist schnell, günstig, nicht-invasiv und kann einen ersten Hinweis auf eine Flüssigkeitsansammlung geben. Ein Biliom stellt sich darin als zystische Formation mit klarer Begrenzung, rundlich oder oval, mit zentralen Echos und dorsaler Schallverstärkung dar. Was die Sonographie meistens jedoch nicht leisten kann, sind die Gallenwege als Ursprung auszumachen. Es bleiben als Differenzialdiagnosen ein Hämatom, eine Lymphozele, ein Leberabszess, eine Leberzyste und ein Serom im Raum stehen. Somit ist die Sonographie als erste Bildgebung durchaus wichtig, aber häufig nicht ausreichend (Morgenstern et al. 1993; Tana et al. 2013; Vazquez et al. 1985). Weiterführend schließt sich in der Diagnostik die Computertomographie an. Darin zeigen sich Biliome als hypodense, scharf begrenzte Strukturen. Mit Kontrastmittel sind die anatomischen Verhältnisse besser beurteilbar. Dennoch reicht ein CT zum Stellen einer eindeutigen Diagnose meistens nicht aus. Dass zumindest eine Differenzierung von einem Biliom und einem Hämatom in der Magnetresonanztomographie möglich ist, zeigten Shigemura et al. (Shigemura et al. 1995; Walker et al. 1992). Somit kann auch das MRT als weitere Bildgebung hilfreich sein (J. H. Lee et al. 2007; Tana et al. 2013). Als spezifisches Verfahren zur Detektion von Pathologien im hepatobiliären System kann eine Szintigrafie (HIDA) durchgeführt werden. Dieses Verfahren ist nicht-invasiv und sehr sensitiv in Bezug auf das Vorhandensein eines Lecks (Morgenstern et al. 1993; Vazquez et al. 1985; Walker et al. 1992). Trotzdem weist es einige Schwächen auf. Einen Hinweis auf die passende Therapie wird meist nicht gegeben, da die genaue Lokalisation nicht ausgemacht werden kann. Bei eingeschränkter Leberfunktion sinkt außerdem die Sensitivität enorm (Mungai et al. 2013).

Diagnostisches Mittel der Wahl zur Beurteilung von Gallengangsverletzungen ist die ERC (Brady et al. 1996). Der große Vorteil dieser Methode besteht darin, dass sofort therapeutisch eingegriffen werden kann (Walker et al. 1992). Die perkutane-transhepatische

Cholangiographie (PTC) erlaubt ebenfalls die Darstellung der Gallenwege und die Identifikation von Pathologien. Sie wird angewendet, wenn der endoskopische Zugang der Gallenwege vom Duodenum aus nicht gelingt. Diese beiden Methoden sind allerdings mit einem gewissen Risiko für Komplikationen verbunden: Blutungen, Verletzung der Gallenwege, post-ERC Pankreatitis und Cholangitis können auftreten (Frühmorgen und Pfähler 1990). Die Magnetresonananz-Cholangiopankreatikografie (MRCP) dagegen ist nicht-invasiv und stellt dennoch das gesamte System und die umliegenden Organe dar. Sie eignet sich als rein bildgebendes Verfahren nicht zum sofortigen therapeutischen Eingriff (Mungai et al. 2013).

1.7 Therapie

Die Wahl der Therapie richtet sich nach Ausprägung der Symptomatik, Größe des Bilioms, Lokalisation und Vorhandensein von Infektionszeichen. Kleine Biliome mit wenigen Zentimetern Durchmesser benötigen, wenn sie symptomlos auftreten, keine Behandlung. Es wird nach dem Prinzip „Wait and See“ vorgegangen - also abwarten und in regelmäßigen Abständen kontrollieren (Dev et al. 1998; J. H. Lee et al. 2007). Es ist sogar die Mehrheit der Biliome, die keiner Therapie bedarf (Shami et al. 2008).

1.7.1 ERC

Die Indikationen für eine retrograde Cholangiopankreatikografie (ERCP) sind vielfältig und umfassen die Diagnostik und zum Teil die Therapie von Gallenwegs- und Pankreaserkrankungen. Im Rahmen der Diagnostik und Therapie von Gallenwegserkrankungen wird in der Regel lediglich eine ERC durchgeführt. Es handelt sich dabei um ein kombiniertes endoskopisch-radiologisches Verfahren (Vezakis et al. 2015). Um die Gallengänge darstellen zu können, ist der erste Schritt die Kanülierung der Ampulla Vateri. McCune et al. veröffentlichen 1968 die ersten erfolgreichen Versuche, die Ampulle mit einem Katheter durch das Duodenoskop zu überwinden. Der Erfolg lag allerdings nur bei 25% (McCune et al. 1968). Laut Davee et al. gelingt eine Sondierung mittlerweile bei 85% der Patienten unter Verwendung der Standard Techniken. Diese umfassen neben der unkomplizierten Überwindung der Papille mit dem Katheter auch die Verwendung des über einen Führungsdraht eingeführten Papillotoms zur Papillenmuskelspaltung (EPT). Ist der Zugang zum Gangsystem erschwert, so gibt es die Möglichkeit, sich durch Precut Papillotomie (PP) einen besseren Zugang zu verschaffen. Dabei wird die Papille mit einem

Nadelmesser eingeschnitten. Im Unterschied zur EPT geschieht dies blind. Synonyme und Variationen der PP sind die Nadelmesser-Papillotomie oder Sphinkterotomie und Erlangen Precut Papillotomie (DaVee et al. 2012). Der Zugang kann bei anatomischen Besonderheiten, bei benignen oder malignen Veränderungen und vorherigen Eingriffen an der Papille erschwert sein. Durch die Precut Sphinkterotomie erhöht sich die Rate einer erfolgreichen Kanülierung auf bis zu 98% (DaVee et al. 2012; Harewood et al. 2002). Nach der Sondierung erfolgt eine Kontrastmittelfüllung und die röntgenologische Darstellung der intra- und extrahepatischen Gallengänge (Frühmorgen 1999). Von einer Therapie der Wahl kann bei Biliomen nicht gesprochen werden. Die ERC spielt auf jeden Fall eine wichtige Rolle. Oft ist der Eingriff verbunden mit der Einlage von Stents zur internen transpapillären Drainage oder einer nasobiliären Sonde (NBS) zur Ableitung nach außen (Dev et al. 1998). Die Hauptkomplikationen sind eine post-ERC Cholangitis oder Pankreatitis, insgesamt liegt die Komplikationsrate bei ca. 2% (Frühmorgen und Pfähler 1990; Kimura et al. 2013; Nebel et al. 1975). Die Mehrheit der Patienten profitiert von einer ERC. In der Literatur finden sich dennoch viele Fallberichte von Patienten, die durch eine perkutane Drainage oder eine Operation behandelt wurden (Barkun et al. 1997; Castagnetti et al. 2006; Fujiwara et al. 1998; Al-Hassani et al. 2015; Hatfield et al. 1982).

1.7.2 PTCD

Es gibt drei Arten der perkutanen Drainage: die PTCD, die sonografisch gesteuerte Punktion und die CT-gesteuerte Punktion. Vujic und Brock haben 1982 veröffentlicht, dass die Punktion von außen zur Diagnosestellung und gleichzeitig zur Therapie eine gute Therapioption bei Biliomen ist (Vujic et al. 1982). Die perkutan-transhepatische Cholangiografie wird angewendet, wenn die ERC nicht möglich oder erfolglos ist. Im Rahmen der Biliomtherapie kann es sinnvoll sein eine längerfristige Drainage (PTCD) nach außen zu schaffen, um die Gallenwege zu entlasten (Frimberger et al. 2001). Die Anlage erfolgt meistens in mehreren Sitzungen. Von außen wird mit einer kleinkalibrigen Nadel ein peripherer Gallengang punktiert und Kontrastmittel zur Überprüfung der richtigen Lage injiziert. Bei korrekter Lage und Darstellung des Gallengangssystems wird ein Führungsdraht vorgeschoben. Die Möglichkeiten einer PTCD sind die Drainage nach innen und außen. Wie auch bei der ERC gewährleistet die Stentsetzung einen besseren Abfluss der Galle. Für die Drainage nach innen wird der Stent transpapillär gesetzt und die Galle läuft über das Duodenum ab (Burke et al. 2003). Soll über einen längeren

Zeitraum nach außen abgeleitet werden, muss ein Trakt mit ausreichendem Drainagevolumen geschaffen werden. Dieser wird Sinustrakt genannt und nach und nach durch Bougierung erweitert. Über eine sog. Yamakawa-Drainage kann bei einer erfolgreichen PTCD die Gallenflüssigkeit nach innen und außen kontinuierlich abfließen (Frimberger et al. 2001).

Die Kombination von ERC und PTCD wird Rendezvous-Verfahren genannt. Dabei wird transhepatisch ein Führungsdraht bis in den Dünndarm vorgeschoben, dieser durch das Endoskop aufgegriffen und nach oral ausgeführt. Danach kann er als Führungsschiene für die endoskopische Intervention genutzt werden (T. H. Lee et al. 2010). Dieses Verfahren wird zur Therapie von Gallengangsobstruktionen bereits erfolgreich eingesetzt. 2006 veröffentlichten El Idrissi-Lamghari et al. einen Fall eines durch Rendezvous-Verfahren erfolgreich therapierten Patienten mit Biliom (El Idrissi-Lamghari et al. 2006). Seitdem ist es zu einer gängigen Therapieoption geworden, wenn die einfache ERC oder PTCD nicht gelingen (Bohlens et al. 2012; Shin et al. 2014). Auch ohne das Rendezvous-Verfahren kann es sinnvoll sein, beide Therapiemöglichkeiten zu kombinieren. Shankar et al. und Mizuno et al. beschreiben jeweils Fälle, bei welchen die PTCD zur direkten Drainage des Bilioms nach außen und die ERC zur Stenteinlage und Abdeckung des Lecks dienen (Mizuno et al. 2008; Shankar et al. 2003).

1.7.3 Weitere Therapiemöglichkeiten

Ist die Lokalisation des Bilioms geeignet für eine sonografische oder CT-gesteuerte Punktion, sind diese Eingriffe sinnvolle Alternativen. Davon zeugen einige publizierte Fallbeispiele (Ahn et al. 2005; Alkhateeb et al. 2015; Antonopoulos et al. 2009; Fujiwara et al. 1998; Sheridan et al. 2006). Eine weitere Möglichkeit ist die Therapie über eine endosonografisch gesteuerte Drainage des Bilioms. Dabei wird endoskopisch ein Ultraschall durchgeführt, der Verlauf in dieser Sitzung punktiert und meistens ein Stent eingelegt. Die Punktion erfolgt transgastrisch, transduodenal oder selten transjejunal (Kedia et al. 2013). Von Tonzuka et al. wird die Einlage von Metallstents auf diesem Wege als vorteilhaft gegenüber dem perkutanen Eingriff dargestellt (Tonozuka et al. 2015). Dies ist jedoch umstritten (Zerem et al. 2015).

2 Ziele der Studie

Biliome stellen ein äußerst seltenes Krankheitsbild dar. Aus diesem Grund gibt es nur wenige Publikationen mit größeren Fallzahlen zu diesem Thema. Die meisten Veröffentlichungen sind Fallberichte von einzelnen Patienten. Ziel dieser retrospektiven Studie ist die Evaluation der Behandlungsmethoden von Biliomen in einem 32 Patienten umfassenden Kollektiv. Des Weiteren wird das Keimspektrum von infizierten Biliomen betrachtet. Welche Bakterien darin vorkommen und welche Antibiotikaresistenzen sie besitzen. In allen Bereichen der Medizin stellen die Resistenzen gegen Antibiotika ein immenses Problem dar. Für eine erfolgreiche Behandlung ist es daher umso wichtiger, die Erreger genau zu kennen.

3 Patienten und Methoden

Die Beschreibung der quantitativen bzw. qualitativen Daten wird im Median (Range) oder in absoluter und relativer Häufigkeit angegeben.

3.1 Patientenkollektiv

In diese Studie werden 32 Patienten des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität in München eingeschlossen. Der Zeitraum der Erstdiagnose eines Bilioms bei diesen Patienten geht von April 2004 bis April 2015. Eine Ethikkommission hat über den Antrag mit dem Aktenzeichen 108/17 S zu dieser Studie beraten und keine Einwände zur Durchführung erhoben.

Die Ermittlung der Patienten gelang über die Analyse der archivierten ERC und PT-CD Befunde der II. Medizinischen Klinik und Poliklinik. Alle Patienten mit Verdacht auf ein Biliom wurden identifiziert und anhand der elektronischen Patientenakte des Klinikums überprüft. Wenn sich sowohl der Verdacht eines Bilioms bestätigen ließ als auch alle unten genannten Ein- und Ausschlusskriterien erfüllt bzw. nicht erfüllt waren, wurden die Parameter des Patienten in die vorher erstellte Datenbank eingepflegt.

Patient steht in der gesamten Arbeit sowohl für Patienten männlichen als auch weiblichen Geschlechts.

3.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Kriterien für die Diagnosestellung eines Bilioms:

- Cholangiographischer Nachweis einer Flüssigkeitsansammlung mit Kommunikation zum Gallengangssystem mittels ERC oder PTCD
- Typische Anamnese (Z. n. ERC, hepatico-biliärer OP, oder anderen Manipulationen im Bereich der Gallenwege wie beispielsweise PDT oder Chemoembolisation)

Kriterien für den Ausschluss aus der Studie:

- Nichterfüllen der Einschlusskriterien
- Unzureichende Dokumentation
- Alter <18 J.

Voraussetzungen für die Verwendung des Begriffs infiziertes Biliom waren Fieber $>38,5$ °C mit einer CRP-Erhöhung (>5 mg/dl) oder einer Leukozytose (>12.0 G/l) sowie der Ausschluss eines anderen Infektfokus.

3.3 Datenerhebung

Die Datenerhebung erfolgte retrospektiv. Um Patienten für die Studie zu finden, wurden alle ERC und PTCB Befunde von Januar 2004 bis Dezember 2014 der endoskopischen Datenbank (Endobase III) der Klinik und Poliklinik für Inneren Medizin II des Klinikums rechts der Isar ausgewertet. Ein Patient aus dem Jahr 2015 wurde später hinzugefügt. Alle Befunde mit Hinweis auf ein Biliom, einen Leberabszess, einen Verhalt im Bereich der Leber oder ein Galleleck wurden herausgefiltert. Im Folgenden wurden die Krankengeschichten dieser 98 Patienten systematisch über die elektronische Patientenakte aus dem Krankenhausinformationssystem SAP (SAP AG, Walldorf Deutschland) nachvollzogen. 32 Patienten erfüllten oben genannte Einschlusskriterien. Von allen 98 evaluierten Patientenfällen wurden 66 (67%) Patienten aus der Studie ausgeschlossen. Die Gründe hierfür sind der Abb. 1 zu entnehmen. 49 Patienten (50%) erfüllten am ehesten die Diagnose eines Leberabszesses, ein Anschluss der Verhaltformation an das Gallengangssystem konnte nicht nachgewiesen werden. Fehlte in der Durchsicht der Patientenakten die für den Einschluss definierte typische Anamnese, wurden diese Patienten ($n = 8$) ebenfalls ausgeschlossen (8%). Konnte bei einmaligen Beschreibungen „Bild wie bei einem Biliom“ oder der im Raum stehenden Differenzialdiagnose Biliom in ERC Befunden, dieses nicht bestätigt werden oder wurden dem Verdacht wegen Mangels an Symptomen nicht nachgegangen, wurden diese Patienten ($n = 9$) als unzureichend dokumentiert aus der Studie ausgeschlossen (9%).

Mit Hilfe der elektronischen Patientenakte und eingescannter Arztbriefe vor- oder nachbehandelnder Kliniken wurden folgende Parameter erfasst:

Alter und Geschlecht der Patientinnen und Patienten, Vorerkrankungen (insbesondere Leberzirrhose, Lebermetastasen, Pfortaderthrombose oder /-teilthrombose, rezidivierende Cholangitis, Cholangiozelluläres Karzinom, Gallenblasenkarzinom, Primär sklerosierende Cholangitis, Colitis ulcerosa) und Voroperationen (insb. LTX, CHE, Hemihepatektomie und Leberteilresektion).

Außerdem wurden das Datum der Erstdiagnose des Bilioms, die Größe, die Lokalisation und die Anzahl der Biliome, eventuelle Biliom-assoziierte Symptomatik und die Art

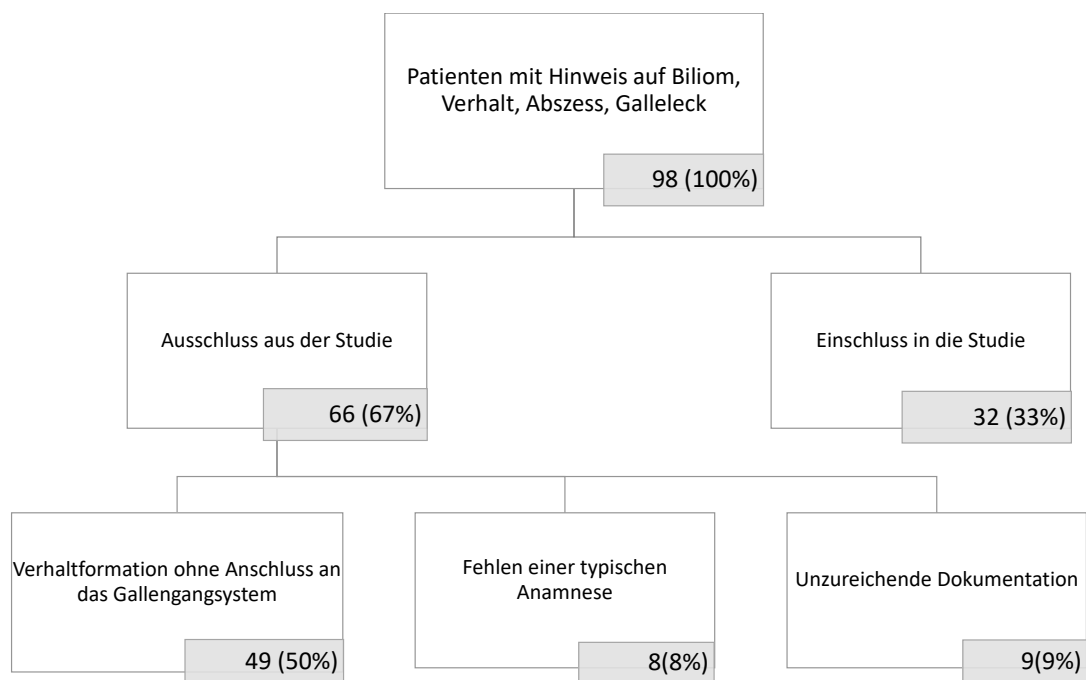


Abbildung 1: Evaluierte Patientenfälle

der Symptomatik (Fieber, Cholestase, Ikterus, abdominelle Schmerzen, Gewichtsverlust oder sonstige Beschwerden) ermittelt. Unter sonstige Beschwerden fallen zunehmende Allgemeinzustandsverschlechterung, Schwäche, Dyspnoe, Blähbauch, Schüttelfrost und Schweißausbrüche. An Laborwerten wurden LDH, CRP, Leukozyten, Bilirubin, γ -GT, GOT und GPT protokolliert. Die Werte wurden nach Routineblutentnahmen vom Institut für Klinische Chemie und Pathobiochemie des Klinikums rechts der Isar bestimmt. Des Weiteren erfolgte eine Dokumentation bei positivem Keimnachweis in Galle oder Blut mit Angabe der Antibiotikaresistenzen. Auch die Art der Therapie, die Anzahl und die entsprechenden Daten der Interventionen, die Anzahl und die Art der Stents, die Dauer der Stenttherapie, die Art und der Grund einer Antibiose (infiziertes Biliom oder anderer Grund) sowie die Art des Aufenthalts (stationär oder ambulant) wurden in der Datenbank festgehalten. Alle genannten Parameter wurden sowohl für den Aufenthalt bei Erstdiagnose als auch für alle weiteren Krankenhausaufenthalte im Klinikum rechts der Isar ermittelt. Zum Schutz der Patientendaten erfolgte eine digitale Verschlüsselung. Die gewonnenen Informationen wurden in eine vorher entworfene Excel-Tabelle (Excel 2013) anonymisiert eingetragen.

3.4 Durchführung der mikrobiologischen Untersuchung von Galle

Die erfassten mikrobiologischen Befunde wurden im Rahmen des klinischen Alltags erstellt. Galle wurde durch verschiedene Methoden gewonnen, die sich aus der Behandlung des Bilioms ergaben, v. a. ERC, PTCO oder radiologisch unterstützte Punktion des Bilioms. Die gewonnene Galle wurde vom Institut für Medizinische Mikrobiologie, Immunologie und Hygiene des Klinikums rechts der Isar auf aerobe und anaerobe Keime getestet. Dafür wurden 50-100 μL Galle auf verschiedene Fest- und Flüssigmedien aufgetragen. Die verwendeten Festmedien waren Columbia Schafsblut-, Schokoladen-, McConkey-, Schädler anaerob-, Schädler KV anaerob- und Sabouroud-Agar, die Flüssigmedien Glukose und Thioglykolat. Bei einer Temperatur von 37°C wurden die Medien bebrütet, die erste Ablesung erfolgte nach 24 Stunden, die zweite nach 48 Stunden. Eine längere Inkubation war bedarfsweise entsprechend der vorliegenden Ergebnisse nötig. Für die Keimidentifizierung und die Resistenzbestimmungen gibt es verschiedene Verfahren. Von 1996 bis 2006 waren die gängigen biochemischen Differenzierungsmethoden ATB, API oder VITEK (BioMérieux, Nürtingen, Deutschland). Diese werden seit 2007 durch das Matrix-associated laser desorption/ionization-time of light Verfahren (MALDI-TOF, Bruker Corporation, Billerica, USA) zur Identifizierung der Keime ergänzt. Zur Resistenztestung werden seitdem zusätzlich Agardiffusionsverfahren (Plättchentest, E-Test/ AB Biodisk, Solna, Schweden) oder automatisierte Mikrodiffusionsverfahren (VITEK, BioMérieux, Nürtingen, Deutschland) verwendet. Während der gesamten Testphase wurde nach den CLSI- und EUCAST-Kriterien (Leclercq et al. 2013) vorgegangen.

3.5 Durchführung der verschiedenen Therapieoptionen

Im Folgenden werden die verschiedenen Therapiemöglichkeiten beschrieben, wie sie im klinischen Alltag am Klinikum rechts der Isar von den Gastroenterologen bzw. den interventionell tätigen Radiologen durchgeführt werden.

3.5.1 ERC

Die endoskopisch-retrograde Cholangiografie ist eine Methode zur Diagnostik und interventionellen Therapie im Bereich der Leber. Für die Durchführung einer ERC wird der Patient über einen intravenösen Zugang analgosediert. Während der gesamten Untersuchung und der Zeit im Aufwachraum werden die Vitalparameter (Blutdruck, Herzfrequenz und Sauerstoffsättigung) via Monitor überwacht.

Die endoskopische Untersuchung beginnt mit dem Einführen eines Standard Videoduodenoskops mit Seitblickoptik, Modell Olympus TFJ 160-R (Olympus, Hamburg, Deutschland). Dieses wird von oral in den Zwölffingerdarm vorgeschoben und die Papille wird aufgesucht. Oft entleert sich gut sichtbar Galle, was dem Untersucher zeigt, nicht die Papilla duodeni minor zu sehen. Da die meisten ERCs therapeutischer Art sind, erfolgt fast immer eine Papillotomie zu Beginn. Dafür wird ein Papillotom, ebenfalls der Firma Olympus, über einen Führungsdraht in die Papille eingebracht. Bei korrekter Lage in der Papille wird ein Draht gespannt und mit diesem der Muskel eingeschnitten (Abb. 2a). Gelingt es nicht, das Papillotom an der richtigen Stelle anzusetzen, so kann keine EPT erfolgen. In diesen Fällen kommt die Precut Papillotomie (PP) zum Einsatz (Abb. 2b). Nach gelungenem Zugang zum Gangsysteme erfolgt eine Kontrastmittelfüllung und die röntgenologische Darstellung der intra- und extrahepatischen Gallengänge. Hier zeigen sich Strikturen, Konkremente, Biliome und andere Auffälligkeiten. Durch das Einschneiden der Papille, die Einlage von Stents, die Beseitigung von Steinen mit Hilfe eines Dormia-Fangkörbchens oder eines Steinballons wird die ERC vom diagnostischen zum therapeutischen Verfahren. In Bezug auf die Biliome gibt es für die Stenteinlage mehrere Möglichkeiten. Ein Stent kann direkt in das Biliom gelegt werden, die ursächliche Leckage oder eine Stenose, die die Ableitung der Galle aus dem Biliom behindert, können überbrückt werden. Es stehen verschiedene Stents zur Verfügung. Sie unterscheiden sich in Größe, Material und Form. Der Durchmesser der Plastikstents liegt zwischen 5 und 12 French (F), die Länge zwischen 6 und 14 cm, als Material stehen Polyethylen und Metall zur Auswahl. In der Form unterscheiden sie sich in gerade, gewinkelt, Pigtail oder Doppelpigtail an einem oder beiden Enden. Am Klinikum rechts der Isar werden Stents der Firmen Pflugbeil (Zorneding, Deutschland) und William Cook Europe (Limerick, Ireland) verwendet. Um einer Okklusion der Stents vorzubeugen, werden diese ca. alle drei Monate gewechselt oder ein Stentauslassversuch unternommen.

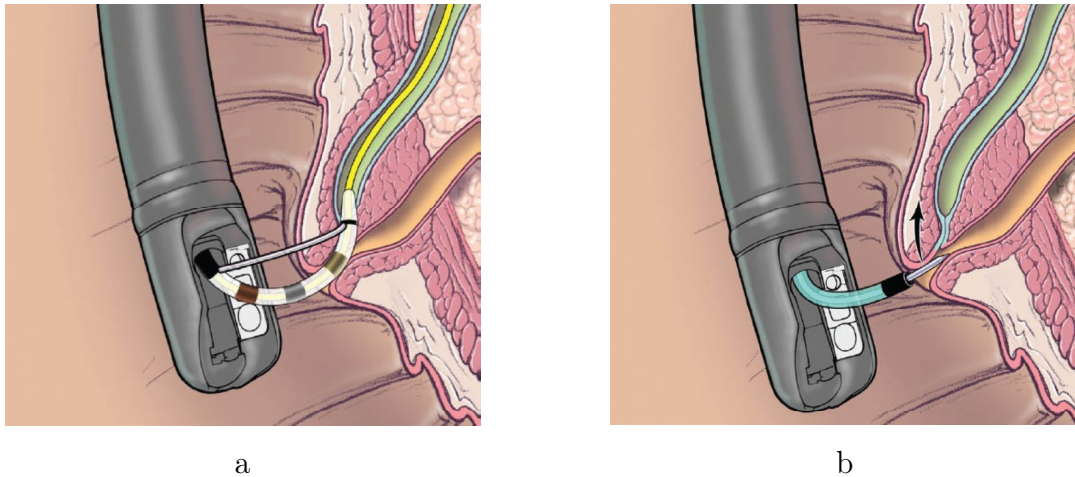


Abbildung 2: Endoskopische (a) und Percut Papillotomie (b) nach (DaVee et al. 2012)

3.5.2 PTCD

Bei erfolgloser oder aussichtsloser ERC wird als Alternative meist die Anlage einer perkutanen transhepatischen Drainage angestrebt. Wenn die Papilla Vaterii nicht sondiert werden kann, sind die Gallenwege endoskopisch nicht zu erreichen. Dies ist z. B. bei malignen Tumoren oder Strikturen anderer Genese, bei voroperierten Patienten, v. a. nach einer Kausch-Whipple-Operation zur kurativen Therapie des Pankreas-Karzinoms, einer Billroth-II-Resektion (eine Form der Magenresektion) oder einer Roux-en-Y-Resektion (OP zur Herstellung eines Magenbypasses) der Fall (Yamauchi et al. 2015). Manchmal erlaubt es die abweichende Anatomie nicht.

Die Anlage einer PTCD erfolgt ebenso unter einer intravenösen Analgosedierung. In Lokalanästhesie wird unter sonografischer Kontrolle mit einer Chiba-Nadel (Manam Medicine Products, Northbrook, USA) über einen rechts-lateralen Zugang in der mittleren Axillarlinie die Leber punktiert. Zur Überprüfung der richtigen Lage in den Gallenwegen wird Kontrastmittel injiziert. Die radiologischen Bilder zeigen, wo sich die Punktionsnadel befindet. Liegt sie im biliären System, so wird zuerst ein weicher Führungsdraht in den Stichkanal, auch Sinustrakt genannt, bis in die Gallenwege und über die Papille in das Duodenum eingeführt. Über den flexible Terumodraht wird ein 5 F Katheter eingesetzt und der Draht entfernt. Der Katheter dient als Führungsschiene für einen steiferen Draht (Lunderquist wire with a flexible Tipp, 90 cm, 35 in, William Cook Europe, Bjaevershov, Denmark). Über den Lunderquist-Draht können Stenosen dilatiert und

Drainagen eingelegt werden. Bei der ersten Intervention wird meistens eine 8,3 French Gallengangsdrainage platziert. Um zu gewährleisten, dass die Drainage nicht disloziert und Galle abfließen kann, wird eine Pigtail-Drainage mit Seitenlöchern verwendet (William Cook Europe, Bjaevershov, Denmark). Um eine längerfristige Drainage nach außen zu erhalten, muss der Sinustrakt in mehreren Sitzungen bougiert werden. Nur so kann kontinuierlich Galle abfließen. Die Bougierungen erfolgen im Abstand von einigen Tagen, Ziel ist die Einlage einer Yamakawa-Drainage (Pflugbeil, Zorneding, Germany) mit ausreichendem Drainagevolumen. Diese wird mehrmals täglich mit einer Kochsalzlösung gespült, um eine Okklusion zu verhindern. Die Yamakawa-Drainage kann auf Ablauf nach innen (bei erfolgreicher Überwindung der Papille) oder nach außen gestellt werden. Die verwendeten Drainagen hatten Durchmesser von 7 bis 16 F. Bei der PTCD empfiehlt sich ebenfalls ein regelmäßiger Austausch der eingesetzten Prothesen im Abstand von drei Monaten, bei Komplikationen (Fieber, Ikterus, Leckage) auch früher.

3.5.3 Rendezvous-Verfahren

Das Rendezvous-Verfahren bezeichnet ein kombiniertes perkutan-transpapilläres Verfahren. Dabei werden ERC und PTCD gleichzeitig durchgeführt. Es soll das Einsetzen großlumiger Stents bei endoskopisch schwer überwindbarer Papille möglich machen. Die Papille wird mittels Endoskop erreicht, die Sondierung des Gangsystems gelingt jedoch nicht. Deshalb wird von perkutan ein Führungsdraht bis über die Papille in den Dünndarm vorgeschoben und dort mit dem Endoskop aufgegriffen. Dieses Vorgehen erlaubt es, das Papillotom richtig zu platzieren und einen gesicherten peroralen Zugang zum Gallengangsystem zu erhalten.

3.5.4 Sonografisch- und CT-gesteuerte Punktion

Zuerst muss die Wahl zwischen Sonografie und CT als bildgebendes Verfahren getroffen werden. Der Vorteil der Sonografie liegt v. a. in der Echtzeit-Darstellung, Schwierigkeiten kann es jedoch bei der vollständigen und klaren Darstellung der Zugangswege für die Punktion geben. Hier hat die Computertomografie einen klaren Vorteil. Ebenso im Nachweis kleiner Biliome.

Nach der Punktionsplanung, die den Punktions- und Zugangsweg, sowie die Wahl der Punktionsnadel bzw. des Katheters umfasst, wird der Bereich der Haut, an dem eingestochen wird, markiert. Beide Verfahren, sonografisch- und CT-gesteuerte Punktion, finden in sterilem Setting unter Lokalanästhesie statt. Eine Sedierung ist im Normalfall

nicht nötig. Die Punktion erfolgt meist in Seldinger-Technik. Das Biliom wird mit einer Chiba-Nadel punktiert. Über diese Hohlnadel kann Flüssigkeit aspiriert oder ein Führungsdraht eingeführt werden. In manchen Fällen genügt eine Aspirationspunktion zur Entlastung. Soll eine Drainage eingelegt werden, so geschieht dies über den Führungsdraht nach Rückzug der Nadel. Hierbei werden Pigtail-Drainagen verwendet. Das Biliom wird initial mit steriler Kochsalzlösung gespült. Um eine Okklusion zu verhindern, wird bei Einlage einer Drainage auch nach dem Eingriff alle acht bis zwölf Stunden gespült. Die Entfernung erfolgt individuell bei klinischer Besserung.

4 Ergebnisse

4.1 Studienpopulation

In dieser Studie wurden die Behandlungsstrategien von 32 Patienten mit Biliomen evaluiert. Davon waren 19 Männer und 13 Frauen, das mediane Alter lag bei 61 Jahren, wobei der jüngste Patient bei Erstdiagnose 18 Jahre, der älteste 83 Jahre alt war. Die Baseline-Charakteristika der Patienten bei Erstdiagnose sind in Tab. 1 dargestellt. Von den 32 Patienten ging bei sieben eine Lebertransplantation dem Biliom voraus. Sechs dieser Patienten bekamen ein Transplantat aufgrund einer Leberzirrhose, einer wegen einer primär sklerosierenden Cholangitis (PSC). Ein nicht transplantiertes Patient litt unter einer Leberzirrhose als er das Biliom entwickelte. Die Nachsorgezeit wurde ebenfalls erfasst und betrug im Median 91 Tage (5-3199 Tage). In acht Fällen betrug diese über ein Jahr, diese Patienten wurden aufgrund einer Lebertransplantation oder eines Cholangiozellulären Karzinoms nachbeobachtet.

Tabelle 1: Patientencharakteristika bei Erstdiagnose

Patienten	
Anzahl der Patienten	32
männlich	19
weiblich	13
Alter im Median	61 Jahre
Range	18-83 Jahre
Follow-up-Zeit	
	Tage
Median	91
Range	5-3199

Bei Patienten mit Probenentnahme der Galle und durchgeführter mikrobiologischer Untersuchung wurde das Keimspektrum mitsamt der Antibiotikaresistenzen analysiert.

4.2 Genese der Biliome

21 Patienten entwickelten ein oder mehrere Biliome nach einer Operation. Dazu zählen Lebertransplantationen, Leberteilresektionen, Hemihepatektomien, Cholezystektomien, explorative Laparotomien mit Leberbiopsie, eine Whipple-Operation (partielle Duodeno-pankreatektomie) und ein Aortenhomograft-Wechsel. Die Patienten mit Lebertransplantation ($n = 7$) erhielten im Median 60 Tage (14-872 Tage) nach dem Eingriff die Erstdiagnose eines Bilioms. Bei den Patienten mit Leberteilresektion bzw. Hemihepatektomie ($n = 4$) vergingen 20 Tage (8-45 Tage), bei den Cholezystektomie-Patienten ($n = 6$) 9,5 Tage (6-241 Tage). Bei sechs Patienten steht eine Cholezystektomie als Ursache für das Biliom im Vordergrund, die Gallenblase wurde noch bei weiteren vier Patienten entfernt. Bei diesen Patienten liegt der operative Eingriff schon sehr lange zurück und ein anderer bzw. zusätzlicher Eingriff fand in engerem zeitlichen Zusammenhang mit der Erstdiagnose des Bilioms statt. Bei den Patienten, die ein Biliom nach einer explorativen Laparotomie mit Leberbiopsie entwickelten ($n = 2$), wurde dieses nach 39 Tagen (26-52 Tagen) und bei dem Patienten mit Biliom nach einer Whipple-Operation ($n = 1$) nach 127 Tagen entdeckt. Der Fall des Patienten mit dem Aortenhomograft-Wechsel ist äußerst komplex: Zugrunde liegt ein Di-George-Syndrom mit einer Aplasie des Thymus und der Nebenschilddrüse, kardialen Anomalien und einer typischen Gesichtsdysmorphie (Hacıhamdioğlu et al. 2015). Als Komplikation eines Aortenhomograft-Wechsels bei akuter Endokarditis entwickelte der Patient ein subkapsuläres Hämatom. Die Ruptur des Hématoms führte zu einer Leberblutung, die ursächlich für das Biliom war. Ein ERC-assoziiertes Biliom wurde bei sieben Patienten diagnostiziert, im Median 34 Tage (16-94 Tage) nach der Intervention. Vier dieser Patienten erhielten eine Stenttherapie via ERC aufgrund eines cholangiozellulären Karzinoms. Zwei Patienten litten unter einem hepatisch metastasierten Pankreas-Karzinoms mit Infiltration der Gallenblase. Bei einem Patienten ging eine komplizierte Cholezystektomie mit choledochoduodenaler Fistel und Gallengangsstriktur der ERC voraus. Zwei Patienten ($n = 2$) wurden wegen eines Klatskin-Tumors photodynamisch therapiert. In dieser Therapie liegt die Ursache der Biliome, sie fand 27,5 Tage (5-50 Tage) vor Erstdiagnose statt.

Tab. 2 gibt einen Überblick über die Genese aller Patienten sowie die mediane Zeit in Tagen zwischen der Intervention, falls eine stattgefunden hat, und der Erstdiagnose des Bilioms.

Tabelle 2: Genese der Biliome

Genese	n	%	Zeitraum (Tage)	Range (Tage)
Chirurgische Genesen	21	65,6	36	6-872
LTX-assoziiert	7	21,9	60	14-872
CHE-assoziiert	6	18,8	9,5	6-241
Leberteilektomie	4	12,5	20	8-45
Laparotomie + Biopsie	2	6,3	39	26-52
Whipple-OP	1	3,1	127	-
Aortenhomograft-Wechsel	1	3,1	-	-
Nicht chirurgische Genesen	11	34,4	31	3-94
ERC-assoziiert	7	21,9	34	16-94
PDT bei CCC	2	6,3	27,5	5-50
TACE	1	3,1	30	-
Messerstichverletzung	1	3,1	3	-

Der Patient mit transarterieller Chemoembolisation (TACE) erhielt diese aufgrund eines hepatisch metastasierten Rektumkarzinoms 456 bis 30 Tage vor seiner Biliom-Diagnose.

Das einzige Trauma, das im gesamten Patientenkollektiv zu einem Biliom führte, war eine Messerstichverletzung mit Durchstich des rechten Leberlappens, Verletzungen des Querkolons, des Dünndarms und des Zökums. Der Patient wurde operativ mit einer Laparotomie mit Spülung und Drainage, sowie mit Packing der Leber versorgt. Das Biliom wurde drei Tage nach dem Trauma in der ERC diagnostiziert.

4.3 Klinische Präsentation von symptomatischen Biliomen

Von allen Patienten zeigten 22 (68,8%) bei Erstdiagnose eine Symptomatik, die dem Biliom bzw. den Biliomen zuzuordnen ist. Am häufigsten manifestierte sich ein Ikterus (n = 20), gefolgt von Fieber (n = 12) und abdominalen Schmerzen (n = 11) auf. Die Art und die Häufigkeit des Auftretens der Symptome lassen sich der Tab. 3 entnehmen.

4.4 Beschreibung der Biliome

Anzahl: Die meisten Patienten (65,6%) hatten ein einziges Biliom, bei elf Patienten (34,4%) wurden mehrere Biliome nachgewiesen: davon sechs Patienten (18,8%) mit zwei, ein Patient (3,1%) mit drei, zwei Patienten (6,3%) mit vier und zwei Patienten (6,3%) mit fünf Biliomen. Betrachtet man die zwei Gruppen (asymptomatische und

Tabelle 3: Biliom-assoziierte Symptomatik

Symptom	Anzahl der Patienten	%
Ikterus	20	62,5
Fieber	12	37,5
Abdominelle Schmerzen	11	34,4
Gewichtsverlust	5	15,6
Übelkeit und Erbrechen	2	6,3

symptomatische Patienten), so fällt auf, dass erstere, bis auf zwei, nur ein Biliom haben, wohingegen bei neun der 22 symptomatischen Patienten mehr als ein Biliom nachgewiesen wurde (Tab. 4). Als Ursache für die Entstehung mehrerer Biliome halten sich die zwei Gruppen, chirurgisch und nicht-chirurgisch, die Waage: sechs der elf Patienten (54,5%) wurden vorher operiert, fünf (45,5%) nicht.

Größe: Abb. 3 zeigt die Größenverteilung aller gemessenen Biliome. Im Median hatte ein Biliom einen Durchmesser von 5,4 cm (2-19,5 cm). Betrachtet man die Größe differenzierter, so zeigt sich, dass asymptomatische Biliome mit einem Median von 5 cm im Vergleich zu 5,7 cm bei symptomatischen Biliomen kleiner waren (Tab. 4). Ebenso besteht eine Größendifferenz der Biliome nicht-chirurgischer Genese mit 5,2 cm im Vergleich zu postoperativ entstandenen mit 5,5 cm. Abb. 4 stellt die jeweils größten Biliome der Patienten dar und zeigt den Anteil der Patienten, die Biliom-assoziierte Symptome zeigten.

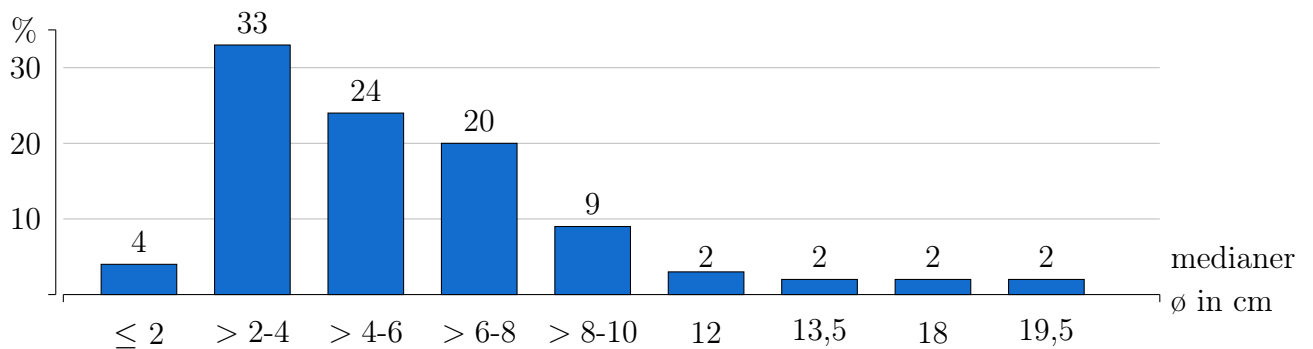


Abbildung 3: Darstellung aller Biliome

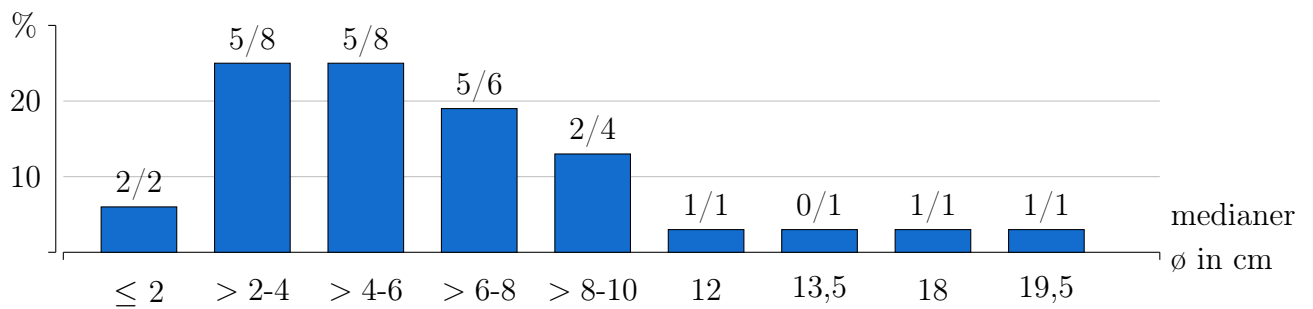


Abbildung 4: Darstellung des je Patient größten Bilioms mit anteilmäßiger Angabe der symptomatischen Patienten

Infektion und Besiedelung: Nicht alle diagnostizierten Biliome waren infiziert. Kriterien für die Diagnosestellung eines infizierten Bilioms waren Fieber $>38,5\text{ }^{\circ}\text{C}$ mit einer CRP-Erhöhung $>5\text{ mg/dl}$ oder einer Leukozytose $>12.0\text{ G/l}$ sowie der Ausschluss eines anderen Infektfokus. Nachgewiesene Mikroorganismen können ein weiterer Hinweis sein, waren für die Diagnosestellung jedoch nicht erforderlich. Symptomatische Biliome entsprechen nicht infizierten Biliomen. Zehn der 32 Patienten (31,3%) haben ein infiziertes Biliom. Bei sechs der zehn Patienten wurde eine Gallekultur abgenommen, diese war in jedem Fall positiv. Bezogen auf alle 22 symptomatischen Patienten (Ikterus, Fieber, abdominelle Schmerzen, Gewichtsverlust oder Übelkeit und Erbrechen) lag bei 45,5% ein infiziertes Biliom vor. Bei den asymptomatischen Patienten wurde in vier Fällen eine Bakteriologie der Galle veranlasst, zweimal war diese steril, zweimal zeigte sich mikrobielles Wachstum, was bedeutet, dass die Gallenwege besiedelt waren. Von den restlichen sieben Patienten dieser Gruppe wurde keine Gallekultur abgenommen.

Tab. 4 gibt einen Überblick über die Unterschiede der Größe, der Anzahl und der Infektion der Biliome bei symptomatischen und asymptomatischen Patienten.

Tabelle 4: Vergleich von symptomatischen und asymptomatischen Biliomen

	gesamt	asymptomatisch	symptomatisch
Patienten- und Biliomanzahl			
Anzahl an Patienten	32	10	22
Anteil mit mehr als einem Biliom	34,4%	20,0%	40,9%
Größe der Biliome in cm			
Median	5,4	5	5,7
Range	2-19,5	3,2-13,5	2-19,5
Infektion			
	31,3%	-	45,5%

Lokalisation: Die in dieser Studie beschriebenen Biliome befanden sich größtenteils intrahepatisch in den Lebersegmenten S2-S8. Bei 13,2% ist die Lage beschrieben als „Bereich des ehemaligen Gallenblasenbetts“, im folgenden abgekürzt mit ehem. GBB. Bei 40% dieser Biliome war eine Cholezystektomie ursächlich, bei weiteren 40% eine Lebertransplantation und bei 20% eine Laparotomie. Kein Segment war deutlich häufiger betroffen als die anderen (Abb. 5). Die Verteilung auf die zwei Leberlappen war folgendermaßen: im linken Leberlappen lagen 39,5% und im rechten Leberlappen 60,5% der Biliome.

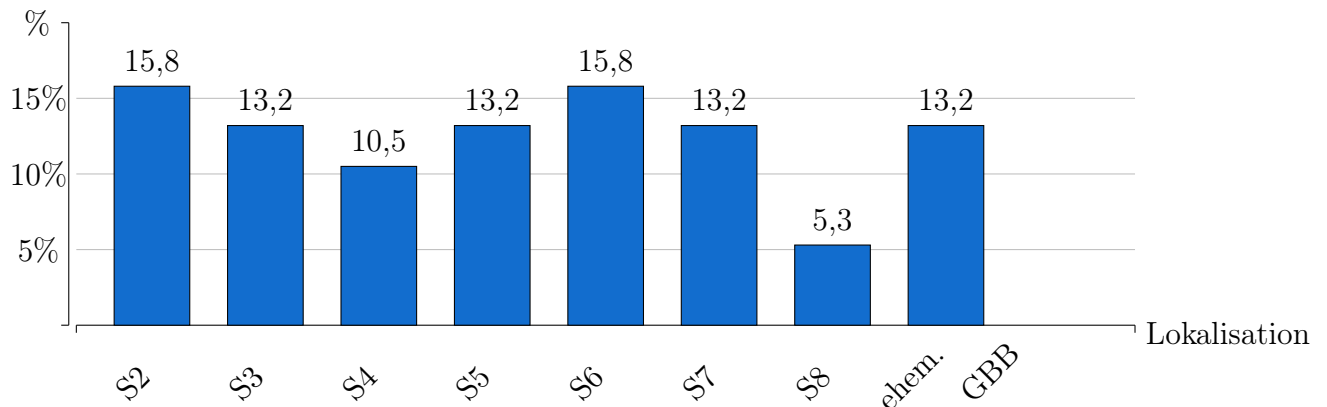


Abbildung 5: Lokalisation der Biliome

4.5 Therapie

Für die Therapie von Biliomen gibt es mehrere Möglichkeiten. Ein Ziel dieser Studie ist der Vergleich dieser verschiedenen Strategien. In Tab. 5 werden für jede Behandlungsstrategie jeweils folgende Aspekte dargestellt: die Größe und die Lokalisation der Biliome, die Rückbildungsrate bis zum ersten Follow-up und wann dieses im Median war. Außerdem wurde die Rückbildungsrate im Gesamten und wie viele Tage bis dahin vergangen sind ausgewertet. Auch die gesamte Nachsorgezeit und die Dauer einer Stenttherapie wurden analysiert.

Von den zehn asymptomatischen Patienten wurden sieben nachbeobachtet (22%; 7/32). Zu Beginn waren dies acht Patienten, einer wurde beim ersten Follow-up einer Therapie zugeführt und ist in dieser Gruppe erfasst. Drei erhielten trotz fehlender Symptome eine Therapie, zwei davon aufgrund der Größe der Biliome (10 cm und 13,5 cm). Beide sind in der Gruppe ERC und CT-gesteuerten Punktion erfasst. Ein Patient mit spitzem Abdominaltrauma erhielt eine ERC zur Darstellung der Gallenwege, eine für das Biliom ursächliche Leckage wurde in dieser Sitzung durch einen Stent verschlossen. Die Biliome dreier asymptomatischer Patienten wurden aufgrund der Vorgeschichten (akute Abstoßungsreaktion nach Lebertransplantation, Z. n. komplizierter Cholezystektomie mit choledochoduodenaler Fistel und Gallengangsstriktur und Verdacht auf Aszites bei Leberzirrhose unklarer Genese) diagnostisch, sonografisch-gesteuert punktiert, sie sind auch in der „Wait and See“- Gruppe aufgeführt. Von den vier Patienten die keinerlei Therapie oder Punktion erhielten, lehnte einer eine empfohlene PTCD-Anlage ab. Die zwei Patienten mit Leberblutung bzw. -trauma wurden in die Gruppe der asymptomatischen Patienten eingeteilt, da ihre akuten Symptome nicht aufgrund des Bilioms entstanden sind. Trotzdem wurde in diesen Fällen das Biliom sofort behandelt um weitere Komplikationen zu vermeiden.

Sechs Patienten wurden bei Erstdiagnose mit einer ERC und Stenteinlage versorgt, einem Patienten wurde im Verlauf eine PTCD angelegt. Er litt nach einer Lebertransplantation an einer ischämischen Cholangiopathie, weshalb der Wechsel auf eine äußere Anlage nötig war. Dieser Patient ist nicht in der ERC-, sondern in der PTCD-Gruppe zu finden, sein Biliom verschwand durch diese Therapie. 16% (5/32) der Patienten wurden durch alleinige endoskopische Stenttherapie, 3% (1/32) durch alleinige PTCD-Anlage behandelt.

Neben einem der zehn asymptomatischen Patienten gehören sechs weitere Patienten der Gruppe ERC und CT-gesteuerten Punktion an (22%; 7/32). Der einzige Patient dieser Gruppe, dessen Biliom sich nicht organisierte oder ganz verschwand, hatte bis zum letzten Follow-up therapiebedürftige Biliome. Mit fortgeschrittenem cholangiozellulärem Karzinom wurde er auf eine Palliativ-Station verlegt.

ERC kombiniert mit sonografisch-gesteuerter Punktion wurde bei drei Patienten angewandt (9%). Bei Zweien heilte das Biliom aus, ein Patient verstarb während des Klinikaufenthaltes an einem septischen Multiorganversagen bei metastasiertem Pankreaskarzinom.

Einer der zwei Patienten (6%; 2/32), die eine PTCD kombiniert mit einer sonografisch-gesteuerter Punktion erhielten, wurde wie bereits erwähnt zu Beginn nicht therapiert. Mit dieser Therapie bildete sich das Biliom zurück, was bei dem anderen Patienten nicht der Fall war. Dieser Patient litt unter einem cholangiozellulärem Karzinom, ein zweites Follow-up fand nicht statt, der Grund dafür ist nicht bekannt.

Jeweils ein Patient (3%; 1/32) erhielt eine alleinige CT-gesteuerte Punktion mit Einlage eines Pigtail-Katheters, eine PTCD kombiniert mit einer CT-gesteuerten Punktion, eine ERC kombiniert mit einer CT- und einer sonografisch-gesteuerten Punktion, eine ERC kombiniert mit einer PTCD (jedoch kein Rendezvous-Verfahren) und eine ERC kombiniert mit einer PTCD und einer CT-gesteuerten Punktion. All diese Therapien waren bei den Patienten erfolgreich.

Bei zwei Patienten (6%; 2/32) wurde das Rendezvous-Verfahren kombiniert mit einer sonografischen Punktion durchgeführt. Der Fall eines Patienten konnte aufgrund einer Weiterbehandlung in einem anderen Haus nicht weiterverfolgt werden, der zweite Patient verstarb im ersten Follow-up an einer cholangiogenen Sepsis bei cholangiozellulärem Karzinom mit Pfortaderteilthrombose.

Von allen Patienten erhielten 27 (84%) eine Antibiose in Zusammenhang mit dem Biliom.

Tabelle 5: Vergleich verschiedener Therapiemodalitäten

n ^a	Größe in cm	Lokalisation	Rückbildungs- rate ^b	Zeitraum ^b in Tagen	Rückbildungs- rate ^c	Zeitraum ^c in Tagen	Nachsorge- zeit in Tagen	Stenttherapiedauer in Monaten
7	4,1 3,2-8,1	S2, S3, S6-8, ehem. GBB	80%	19 6-55	80%	19 6-55	25 7-1321	-
Wait and See								
25	5,85 2-19,5	S2-8, ehem. GBB	48%	41 27-105	78%	45 20-530	93 5-3199	2,1 0,9-18,8
Interventionelle Therapien								
ERC								
5	4 2,2-5,7	S2, S5, S6, S7	100%	31 20-51	100%	31 20-51	51 5-1239	1,7 0,2-41,3
PTCD								
1	3,85 1,7-6	S2/3, S7/8	100%	38	100%	38	1156	13,9
CT-gesteuerte Punktion								
1	6,5	ehem. GBB	100%	54	100%	54	301	0,9
ERC und CT-gesteuerte Punktion								
7	9 4,3-19,5	S2, S3, S5-S8, ehem. GBB	14%	55	88%	88 33-530	159 49-560	2,6 1,7-18,7

n ^a	Größe in cm	Lokalisation	Rückbildungs- rate ^b	Zeitraum ^b in Tagen	Rückbildungs- rate ^c	Zeitraum ^c in Tagen	Nachsorge- zeit in Tagen	Stenttherapiedauer in Monaten
PTCD und CT-gesteuerte Punktion								
1	18	S7	100%	93	100%	57	93	1,9
ERC und sonografisch-gesteuerte Punktion								
3	3,2	S2-S4, S6, S7	67%	43 23-63	67%	43 23-63	87 57-3199	2,9 1,9-6,8
PTCD und sonografisch-gesteuerte Punktion								
2	4,9 2,5-7,3	S3-S8	-	44,5 19-70	50%	47	226 88-364	2,1 1,3-2,8
Rendezvous Verfahren und sonografisch-gesteuerte Punktion								
2	6,5 4,5-12	S2-S4 S6, S8	-	27	-	-	48,5 48-49	1,6
ERC, CT- und sonografisch-gesteuerte Punktion								
1	2	S3	-	105	100%	151	602	18,8
ERC und PTCD								
1	2	ehem. GBB	100%	41	100%	41	78	2,5
ERC, PTCD und CT-gesteuerte Punktion								
1	7,3	S4	100%	36	100%	36	119	1,9

^a Patientenanzahl ^b Bis zum ersten Follow-up ^c Gesamt

Therapiekomplicationen

In diesem Kollektiv aufgetretene Komplikationen waren post-interventionelle Cholangitis und Pankreatitis, nicht Hb-relevante Blutungen und eine Perforation der Gallenwege. Postinterventionell impliziert ein Auftreten der Entzündung (Fieber und Anstieg der Infektionsparameter im Labor) erst nach der ERC bzw. PTCD. In der Tabelle sind die Komplikationsraten in Bezug auf alle durchgeführten Interventionen angegeben. Bei 147 Eingriffen in Form einer ERC entwickelten zwei Patienten (1,4%) post-interventionell eine Cholangitis, ein Patient (0,7%) eine post-interventionelle Pankreatitis und zweimal (1,4%) kam es zu einer Blutung. Von 41 durchgeführten PTCDs traten zwei (4,8%) Cholangitiden und eine (2,4%) Perforation der Gallenwege auf. Von elf mit dem Rendezvous-Verfahren therapierten Patienten entwickelte einer (9%) eine Cholangitis. Tab. 6 stellt die Komplikationen absolut und relativ für die jeweiligen Eingriffe dar.

Tabelle 6: Therapiekomplicationen

	ERC	PTCD	Rendezvous Verfahren
Cholangitis	2 (1,4%)	2 (4,9%)	1 (9,1%)
Pankreatitis	1 (0,7%)	-	-
Blutung	2 (1,4%)	-	-
Perforation	-	1 (2,4%)	-

4.6 Keimspektrum der Galle

Bei Erstdiagnose wurde von 19 Patienten eine Gallekultur angelegt, 17 davon waren positiv. Insgesamt wurde bei 25 Patienten Galle auf Mikroorganismen untersucht, 23 mit positivem Ergebnis. Betrachtet man alle Follow-up Aufenthalte aller Patienten, waren es 49 Kulturen (46 positive) mit dem Nachweis von 121 Mikroorganismen (109 bakterielle Kulturen). Darunter waren zwölf Pilzkulturen (9,9%) mit einem Stamm *Saccharomyces cerevisiae* und *Candida* species einschließlich sieben Stämmen *Candida albicans*, zwei Stämmen *Candida glabrata*, einem Stamm *Candida krusei* und einem Stamm *Candida dubliniensis*. 20 verschiedene Bakterienarten wurden in dieser Studie nachgewiesen (Tab. 7). Von den bakteriellen Keimen stellen die aeroben gramnegativen Bakterien mit 44,6% die größte Gruppe dar. Gefolgt von den grampositiven Aerobiern mit 39,7%. Anaerobe Keime machen 3,3% aller Isolate aus. Die *Enterobacteriaceae* (43,0%) als Hauptgruppe der gramnegativen Keime setzen sich aus *Enterobacter* species mit 13,2%, *Escherichia coli* mit 10,7%, *Klebsiella* species mit 9,9%

und *Citrobacter* species mit 7,4% zusammen. Unter den Nonfermenter (3,3%) befinden sich *Pseudomonas aeruginosa* und *Stenotrophomonas maltophilia*. Andere angezüchtete gramnegative Bakterien sind *Haemophilus parainfluenzae* (0,8%). Die weitaus größte Gruppe der grampositiven Aerobiern stellen mit 32,2% die Enterokokken dar. Diese sind aufgeteilt in *Enterococcus faecium* (22,3%) und Ampicillin-empfindliche Enterokokken (9,9%), bestehend aus *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus gallinarum* und *Enterococcus avium*. Die Anteile der Staphylokokken und Streptokokken betragen 4,1% bzw. 2,5%. Ein Stamm *Corynebacter* species wurde angezüchtet (0,8%). Den einzigen den Anaerobiern zuzuordnende Mikroorganismus stellt *Clostridium perfringens* (3,3%) dar.

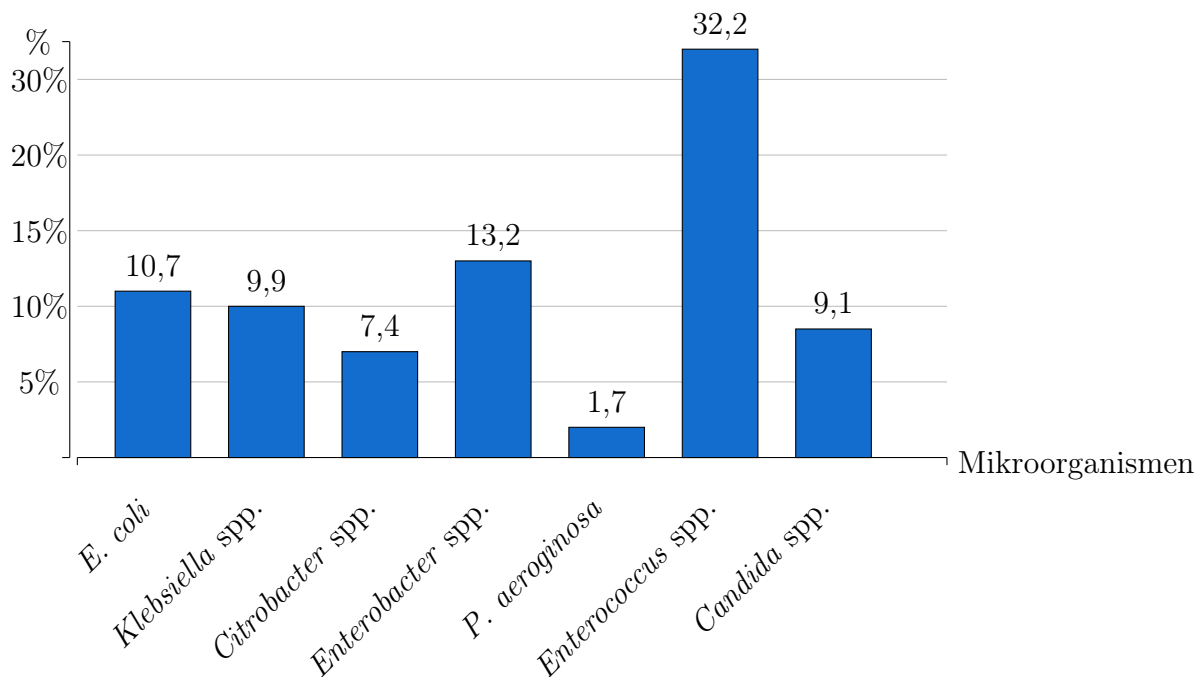


Abbildung 6: Relative Häufigkeit relevanter Mikroorganismen

Tabelle 7: Keimspektrum infizierter Biliome

Mikroorganismen	Total	%
Alle Mikroorganismen	121	100,0
<u>Aerobe grampositive Bakterien</u>	48	39,7
<i>Enterococcus species</i>	39	32,2
<i>Enterococcus faecium</i>	27	22,3
Ampicillin-empfindliche Enterokokken ^a	12	9,9
<i>Staphylococcus species</i>	5	4,1
Koagulase-negative Staphylokokken	4	3,3
<i>Staphylococcus aureus</i>	1	0,8
<i>Streptococcus species</i>	3	2,5
Vergrünende Streptokokken	3	2,5
<u>Andere grampositive Keime^b</u>	2	1,7
<u>Aerobe gramnegative Bakterien</u>	54	44,6
<i>Enterobacteriaceae</i>	52	43,0
<i>Enterobacter species^c</i>	16	13,2
<i>Escherichia coli</i>	13	10,7
<i>Klebsiella species^d</i>	12	9,9
<i>Citrobacter species^e</i>	9	7,4
<u>Nonfermenter</u>	4	3,3
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2	1,7
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	2	1,7
<u>Andere gramnegative Bakterien^f</u>	1	0,8
<u>Anaerobe Bakterien</u>	4	3,3
<i>Clostridium perfringens</i>	4	3,3
<u>Pilze</u>	12	9,9
<i>Candida species^g</i>	11	9,1
<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	1	0,8

Fettgedrucktes fasst die Mikroorganismen der Hauptgruppen zusammen.

^a Ampicillin-empfindliche Enterokokken einschließlich 10 Stämme *Enterococcus faecalis*, 1 Stamm *Enterococcus gallinarum* und 1 Stamm *Enterococcus avium*.

^b Andere grampositive Bakterien einschließlich 1 Stamm *Corynebacterium species* und 1 Stamm *Leuconostoc species*.

^c *Enterobacter species* einschließlich 9 Stämme *Enterobacter cloacae* und 6 Stämme *Enterobac-*

ter aerogenes.

^d *Klebsiella* species einschließlich 11 Stämme *Klebsiella pneumoniae* und 1 Stamm *Klebsiella oxtoca*.

^e *Citrobacter* species einschließlich 7 Stämme *Citrobacter freundii* und 2 Stämme *Citrobacter koseri/ diversus*.

^f Andere gramnegative Bakterien einschließlich 1 Stamm *Haemophilus parainfluenzae*.

^g *Candida* species einschließlich 7 Stämme *Candida albicans*, 2 Stämme *Candida glabrata*, 1 Stamm *Candida krusei* und 1 Stamm *Candida dubliniensis*

Abb. 6 zeigt die relative Häufigkeit relevanter Bakterien bzw. Bakteriengruppen sowie den Anteil von *Candida* species.

Resistenzen gegen Antibiotika

Die Auswertung der Mikrobiogramme hat bei 25,0% (8/32) der Patienten nachgewiesen, dass die vorhandenen *Enterobacteriaceae* Stämme resistent gegen Cephalosporine der dritten Generation (ESBL/ AmpC) sind. Unter den Enterokokken befand sich ein Vancomycin-resistenter Stamm, dies entspricht 3,1%. Die Ergebnisse der Testungen der *Enterobacteriaceae* auf Antibiotikaresistenzen zeigt Tab. 8.

Tabelle 8: Antimikrobielle Resistenztestung der *Enterobacteriaceae*

		<i>Escherichia coli</i>		<i>Klebsiella species</i>		<i>Citrobacter species</i>		<i>Enterobacter species</i>	
Ampicillin/ Sulbactam	Anzahl getesteter Stämme	11	100,0%	10	100,0%	9	100,0%	-	-
	Sensibel	7	63,6%	7	70,0%	2	22,0%	-	-
	Intermediär	2	18,2%	-	-	-	-	-	-
	Resistent	3	27,3%	3	30,0%	7	77,8%	-	-
Piperacillin/ Tazobactam	Anzahl getesteter Stämme	11	100,0%	10	100,0%	9	100,0%	16	100,0%
	Sensibel	8	72,7%	7	70,0%	7	77,8%	7	43,8%
	Intermediär	-	-	1	10,0%	-	-	-	-
	Resistent	3	27,3%	2	20,0%	2	22,2%	9	56,3%
Ceftazidim	Anzahl getesteter Stämme	11	100,0%	10	100,0%	9	100,0%	15	100,0%
	Sensibel	8	72,7%	9	90,0%	8	88,9%	10	66,7%
	Intermediär	-	-	-	-	-	-	-	-
	Resistent	3	27,3%	1	10,0%	1	11,1%	5	33,3%
Meropenem	Anzahl getesteter Stämme	11	100,0%	10	100,0%	9	100,0%	15	100,0%
	Sensibel	11	100,0%	10	100,0%	9	100,0%	15	100,0%
	Intermediär	-	-	-	-	-	-	-	-
	Resistent	-	-	-	-	-	-	-	-
Ciprofloxacin	Anzahl getesteter Stämme	11	100,0%	10	100,0%	9	100,0%	15	100,0%
	Sensibel	4	36,4%	10	100,0%	9	100,0%	14	93,3%
	Intermediär	-	-	-	-	-	-	1	6,7%
	Resistent	7	63,6%	-	-	-	-	-	-
Tigecyclin	Anzahl getesteter Stämme	2	100,0%	6	100,0%	5	100,0%	13	100,0%
	Sensibel	2	100,0%	3	50,0%	1	20,0%	6	46,2%
	Intermediär	-	-	-	-	1	20,0%	2	15,4%
	Resistent	-	-	3	50,0%	3	60,0%	5	38,5%

5 Diskussion

Ein Biliom infolge eines ärztlichen Eingriffs, eines Traumas oder spontaner Genese ist äußerst selten. Über PubMed und Google Scholar sind keine englischsprachigen Reviews zum Krankheitsbild des Bilioms zu finden. Die meisten veröffentlichten Studien sind Case Reports (Fujiwara et al. 1998; J. H. Lee et al. 2007; Mansour et al. 2000; Prachayakul et al. 2012; Shankar et al. 2003; Sheridan et al. 2006; Tana et al. 2013). In Japan und Spanien sind drei Reviews in dortigen Fachzeitschriften in Landessprache erschienen (Carrillo et al. 1990; Uchino et al. 1995; Watanabe et al. 1995).

Die wohl größte Problematik liegt in der uneinheitlichen Verwendung des Begriffs „Biliom“. Es gibt keine allgemeingültigen Diagnosekriterien (Tamura et al. 2015). Tamura et al., die Biliome nach nicht operativ behandelten, stumpfen Lebertraumata untersuchen, definierten jede zystische Läsion im Bereich der Verletzung, die im CT mit Kontrastmittelgabe hypodens erscheint, als Biliom (Tamura et al. 2015). Dagegen verwendeten Fabian et al. bei einer Studie über die Folgen und Komplikationen nach Lebertraumata den Begriff Biliom nicht, sondern klassifizierten alle hepatischen oder perihepatischen, zystischen Formationen als Leberabszesse. Obwohl sie in der Diagnostik zur Detektion von Gallelecks die spezifische hepatobiliäre Szintigrafie einsetzten, Leckagen und ihren Bezug zu den „Leberabszessen“ nachwiesen und somit von Biliomen sprechen könnten. Es handelte sich dabei um zwölf Patienten, in fünf Fällen waren sogar die Bakterienkulturen aus der Galle negativ, was die Annahme es könnte sich um Biliome handeln stützt (Fabian et al. 1991).

Die in der aktuellen Studie verwendeten Diagnosekriterien erfordern einen cholangiographischen Nachweis einer Flüssigkeitsansammlung mit Kommunikation zum Gallengangssystem und eine typische Anamnese. Aufgrund des retrospektiven Studiendesigns war eine Diagnosestellung mittels CT-Befund, wie bei Tamura et al. keine Option. Lediglich 16 der 32 Patienten erhielten bei Erstdiagnose eine computertomographische Bildgebung. Allgemeingültige Diagnosekriterien für Biliome sollten erstellt werden, auch zur deutlichen Abgrenzung eines infizierten Bilioms zum Leberabszess. Diese gehen meist mit systemischen Zeichen einer Infektion, wie Fieber und einer Leukozytose im Blut einher (Lübbert et al. 2014; Rahimian et al. 2004). Es stellt sich die Frage, ob von den Patienten, die ausgeschlossen wurden, weil es sich eher um einen Leberabszess handelte, nicht doch einige in die Kategorie Biliom fallen könnten, auch wenn sich ein Kontakt zu

den Gallenwegen z. B. in der Cholangiographie nicht nachweisen ließ. Dies war bei 49 der insgesamt 98 evaluierten Patienten der Grund für den Ausschluss aus der Studie. Zudem ist es möglich, dass Patienten mit kleinen, asymptomatischen Biliomen ausgeschlossen wurden. Hinter fraglichen Befunden, die, wie in 3.3 erwähnt zum Ausschluss aus der Studie führten, kann ein Biliom stecken. Dies macht deutlich, dass in der aktuellen Studie nicht alle Biliome abgebildet werden.

Studien mit größeren Patientenkollektiven, in die Biliome verschiedener Genese und Therapie eingehen, sind nach wie vor rar. Im folgenden Absatz wird die aktuelle Studie mit einer aus dem Jahr 1985 von Vazquez et al. verglichen, in die bis heute eine der größten Patientenzahl ($n = 18$) eingeschlossen ist. In den Jahren nach der Prägung des Begriffs durch Gould und Patel (Gould et al. 1979) wurden von der Forschungsgruppe um Vazquez retrospektiv die Daten der 18 Patienten ausgewertet: Welche Genese den Biliomen zugrunde liegt, wie sie sich in der Klinik und in der Bildgebung darstellten (v. a. im CT), wo sie sich befanden, wie sie therapiert wurden, ob Keime in der Galle nachgewiesen wurden und wie das Outcome der Patienten war. Insgesamt $2/3$ der Biliome entstanden postoperativ (Cholezystektomie, Lebertransplantation, Leberteileresektion, Resektion eines Gallenblasen-Karzinoms und Anlage eines portocavalen Shunts). Mit 28% stellten die Cholezystektomie-assoziierten Biliome den größten Anteil dar. Auch die im vorherigen Teil dargestellten Ergebnisse spiegeln diese Erkenntnis wider: Hier sind 65,6% postoperativer Genese (Lebertransplantation, Cholezystektomie, Hemihepatektomie, Leberteileresektion und Laparotomie), mit 21,9% führen die Lebertransplantation-assoziierten Biliome, gefolgt von den Cholezystektomie-assoziierten mit 18,8%. In der Studie von 1985 verursachten perkutane Interventionen 22% und ein Trauma 11% der Biliome. Perkutane Verfahren spielen als Ursache in der aktuellen Studie keine Rolle, dafür moderne Therapieverfahren, wie die Photodynamische Therapie oder die Chemoembolisation. Zudem liegt der Anteil der traumatisch bedingten Biliome mit 3% wesentlich niedriger. Was die Symptome betrifft, so unterscheiden Vazquez et al. nicht zwischen symptomatischen und asymptomatischen Patienten. Der rechte Oberbauchschmerz tritt bei den meisten Patienten auf, Fieber etwa bei der Hälfte. Im aktuellen Kollektiv zeigen sich 68,8% der Patienten symptomatisch, von allen Patienten präsentieren sich 62,5% mit Ikterus, 37,5% mit Fieber und 34,4% mit abdominellen Schmerzen. Bezüglich der Lokalisation beschreiben Vazquez et al. eine grobe Einteilung in rechten (76%) und linken (24%) oberen Quadranten des Abdomens. Im rechten Quadranten waren 25% intrahepatisch und 75% extrahepatisch (die Hälfte davon subphrenisch, die andere Häl-

te subhepatisch). Von den Biliomen des linken oberen Quadranten waren die meisten subphrenisch lokalisiert, ein Biliom subhepatisch. Die aktuell vorliegenden Ergebnisse zeigen eine andere Verteilung und eine genauere Zuteilung in die einzelnen Lebersegmente: Es liegen rund 87% intrahepatisch, die genaue Zuteilung ist der Abbildung 3 zu entnehmen. Vazquez et al. vermuten die Entstehung extrahepatischer und leberferner Biliome (v.a. im linken oberen Quadranten) folgendermaßen: Je nach dem, wo sich die Verletzung der Gallenwege befindet, tritt diese aus dem System aus. Da durch ein Leck meistens nur ein kleiner Teil des gesamten Gallenflusses entweicht, sammelt sich die Galle langsam im umliegenden Gewebe an und formiert sich entlang benachbarter anatomischer Strukturen (subphrenisch, subhepatisch). Das Hervorrufen einer leichtgradigen Entzündungsreaktion durch die Galle führt zur Ausbildung einer dünnen Hülle, die in der Bildgebung als Randwall zu sehen ist. Drei Patienten wurden ausschließlich antibiotisch behandelt, erhielten also bezüglich des Bilioms keine entlastende Therapie. Ein Biliom heilte aus, die anderen beiden Patienten verstarben aus anderen Gründen. 13 Patienten wurde perkutan entweder CT- oder Sonografie-gesteuert eine Drainage eingelegt und von der aspirierten Flüssigkeit eine Kultur angelegt, welche in fünf Fällen positiv war. Die Biliome dieser Patienten bildeten sich vollständig zurück. Zwei dieser Patienten entwickelten im Verlauf ein Biliom an anderer Stelle und wurden, wie zusätzlich zwei andere Patienten primär, operativ behandelt und die Biliome heilten aus. Dennoch starben von den primär operativ therapierten Patienten zwei (an einer vom Biliom unabhängigen Sepsis und an Leberversagen). Alle Patienten wurden zusätzlich antibiotisch behandelt. Nicht beschrieben sind in der Publikation das Keimspektrum und um welche Antibiose es sich handelte (Vazquez et al. 1985). Vergleichen kann man die Therapiestrategien mit der aktuellen Studie kaum, wurden doch hauptsächlich modernere Verfahren wie die ERC und die PTCD angewandt (siehe Tabelle 5). Betrachtet man die Genese der Biliome der aktuellen Studie, ist der Anteil der chirurgischen Eingriffe als Ursache ähnlich hoch wie bei Vazquez et al. Die zu den nicht chirurgischen Ursachen zählende ERC, PDT und transarterielle Chemoembolisation sind in der Literatur als dem Biliom zugrundeliegende Eingriffe beschrieben (Chang et al. 2010; Kim et al. 2016; J. H. Lee et al. 2007; Monier et al. 2016; Shankar et al. 2003; Zhaolin et al. 2015).

Die von der Patientenzahl größten veröffentlichten Studien zu Biliomen beinhalten alle nur Biliome bestimmter Genesen oder einer Therapieart. Vergleiche mit den aktuellen Ergebnissen bezüglich der Genese, des Anteils symptomatischer/ asymptomatischer Patienten und der Therapie sind äußerst schwierig.

In der bereits genannten Publikation von Tamura et al., werden Biliome nach nicht operativ behandelten, stumpfen Lebertraumata im Langzeitverlauf untersucht. Es handelt sich dabei um 35 Patienten, wobei drei (8,5%) ein infiziertes Biliom entwickelten, definiert als anderweitig nicht erklärbares Erhöhen der Infektparameter, Fieber und Bauchschmerzen. Die meisten Biliome ($n = 32$) heilten ohne Behandlung aus. Es handelt sich lediglich um posttraumatische Biliome bei ansonsten lebergesunden Patienten. Im Median waren diese 37 Jahre alt (vgl. 61 Jahre). Mit 3,1% ist ein nicht iatrogenes Trauma als Ursache für ein Biliom in der aktuellen Studie sehr selten, noch dazu handelt es sich nicht um ein stumpfes Bauchtrauma. Ein Vergleich der beiden Kollektive ist somit in vielen Bereichen nicht sinnvoll. Betrachtet man jedoch die Größe, so kann man daraus schließen, dass sie zumindest keinen entscheidenden Faktor für die Symptomatik und die Therapiebedürftigkeit darstellt: Der mediane Durchmesser dieser posttraumatischen Biliome liegt bei 4,35 cm (0,2-14,5 cm), 91% heilten ohne Therapie aus. Der Vergleich von 5,4 cm (2-19,5 cm) in dem in dieser Arbeit vorgestellten Kollektiv legt nahe, dass die Größe zumindest keinen entscheidenden Faktor für die Symptomatik und die Therapiebedürftigkeit darstellt. Noch dazu, weil auch in dem Kollektiv nach stumpfen Lebertraumata Biliome mit Durchmessern bis zu 14,5 cm auftraten (Tamura et al. 2015).

Eine weitere Studie mit größerer Fallzahl ($n = 104$) wurde von Chang et al. durchgeführt. Es geht um Biliome nach Radiofrequenzablation bei hepatozellulärem Karzinom, die Inzidenz wird mit 3,3% beziffert. Die Rate an symptomatischen, infizierten Biliomen lag hier bei unter 1%. Die restlichen 99% wurden nicht therapiert und verkleinerten sich in der Nachbeobachtungszeit von alleine. Die mediane Größe lag hier bei 3,8 (Range 1,7-11) cm (Chang et al. 2010). Obwohl diese Studie mit 104 Patienten ein vergleichsweise großes Patientenkollektiv aufweist, ist sie im Kontext aller Biliome wenig aussagekräftig. Immerhin handelt es sich nur um Patienten mit Radiofrequenzablation bei hepatozellulärem Karzinom.

Dass in der aktuellen Studie der Mehrzahl der Patienten behandlungsbedürftige Biliome nachgewiesen wurden, liegt am Studiendesign. Die Patienten wurden über die endoskopische Datenbank rekrutiert, was bedeutet, dass die Biliome, wie sie in den Studien von Tamura et al. und Chang et al. beschrieben sind, gar nicht mit einbezogen wurden. Diese Biliome wurden in der Bildgebung erfasst und nicht therapiert. Es wurde bereits angeschnitten, dass in der aktuellen Studie solch kleine, asymptomatische Biliome even-

tuell fälschlicherweise ausgeschlossen wurden. Beziehungsweise nach den verwendeten Diagnosekriterien keine gesicherte Diagnose erstellt werden konnte. Für die Ziele dieser Studie (Evaluation der Behandlungsstrategien und das Keimspektrum infizierter Biliome) ist die Tatsache von geringer Relevanz. Sie macht dennoch erneut deutlich, dass der Vergleich zu den anderen Studien schwierig ist.

Die anderen Studien mit mehr als ein oder zwei Patientenfällen sind ebenfalls nur einer Genese oder einer Therapieart zuzuordnen: Zwei Studien stellen die positiven Ergebnisse der Behandlung symptomatischer Biliome ($n = 5$ bzw. 6) mit endosonografisch gesteuerter Cholangiodrainage (EUS-GD) vor (Shami et al. 2008; Tonozuka et al. 2015). Wie auch bei Tamura et al., geht es in zwei weiteren Studien um Biliome nach nicht-operativ gemanagten, stumpfen Lebertraumata. Croce et al. benennen die Inzidenz mit 20% ($n = 14$), wobei wiederum nur ein Patient (7%) Symptome entwickelte und therapiert wurde (Croce et al. 1995). Kozar et al. wiesen elf Biliome bei insgesamt 453 Patienten nach (2%). Auf die Symptomatik wird nicht näher eingegangen, jedoch erhielten neun Patienten eine Drainage, zwei wurden nicht therapiert (Kozar et al. 2006). Alle drei Publikationen zeigen einen Zusammenhang zwischen dem Grad der Leberverletzung und dem Auftreten von Biliomen. Patienten mit Verletzungen der Grade III bis V (sog. „major injuries“) nach der OIS (Organ Injury Scale (Tinkoff et al. 2008)) haben ein höheres Risiko ein Biliom zu entwickeln. Diese Reihe an Veröffentlichungen zeigt, dass viele Biliome nie symptomatisch werden und lässt vermuten, dass bei genauerer Suche die Inzidenz steigt. Da asymptomatische Biliome eher harmlos sind, hätte dies keine therapeutische Konsequenz (Hsieh et al. 2003).

Die Keime, die bei einer bakteriellen Besiedelung der Gallenwege in der Blutkultur zu finden sind, entsprechen den Keimen, die in den dazugehörigen Gallenkulturen auftreten (Kwon et al. 2014; Negm et al. 2010; Thompson et al. 1994). Studien aus den Jahren 1989 bis 2001 zeigen, dass *Escherichia coli* das vorherrschende Bakterium bei Infektionen der Gallenwege in Form einer akuten Cholangitis war (Brook 1989; J. W. Leung et al. 2001; J. Leung et al. 1993). Die aktuelle Studie macht Enterokokken in erster Linie *Enterococcus faecium* als führenden Keim besiedelter Biliome aus, gefolgt von *Enterobacteriaceae* mit *Enterobacter species*, *Escherichia coli*, *Klebsiella species* und *Citrobacter species*. Dies entspricht den Ergebnissen von Negm et al. Diese Arbeitsgruppe untersuchte im Zeitraum von Januar 2008 bis Februar 2009 mikrobiologisch 289 Gallenproben. Ziel dieser prospektiven Arbeit war die Evaluation einer routinemäßigen Gallenentnah-

me und mikrobiologischen Untersuchung der Galle bei endoskopischen Interventionen in Bezug auf die antibiotische Cholangitis-Therapie. 85% aller Proben zeigten mikrobielles Wachstum (689 Isolate). Vorherrschend waren gramnegative mit 43% und grampositive Keime mit 40%. Anaerobier traten mit einer Häufigkeit von 7% (vgl. aktuelle Daten: 3,3%), *Candida species* von 10% (vgl. 9,1%) auf. Enterokokken machten einen Anteil von 31% (vgl. 32,2%), *Escherichia coli* von 10% (vgl. 10,7%), *Klebsiella species* von 9% (vgl. 9,9%) und *Enterobacter cloacae* von 5% (vgl. *Enterobacter species* 13,2%, *Enterobacter cloacae* 7,4%) aus. Dies entspricht weitgehend den gegenwärtigen Ergebnissen. Das Auftreten von Vancomycin-resistentem *Enterococcus faecium* (VRE) ist mit <1% (vgl. 0,8%) selten (Negm et al. 2010).

Die Unterscheidung in Infektionen des Gallentrakts, die entweder „healthcare-associated“ oder „community-acquired“ sind, machten Ortega et al. 2012 bei ihrer Studie über die Ätiologie und Prognose bakterieller Infektionen der Gallenwege. Als „healthcare-associated infections“ gelten nosokomiale Infektionen (Keimnachweis im Blut nach mehr als 48 Stunden in der Klinik) und „healthcare-related infections“ (Klinikaufenthalt während des letzten Monats vor positiver Blutkultur). „Community-acquired“ sind diejenigen Infektionen, die in den ersten 48 Stunden des Klinikaufenthalts mikrobiologisch nachgewiesen wurden Außerdem durfte der Patient im Monat vorher nicht hospitalisiert sein. Interessant ist, dass insgesamt ebenfalls *Escherichia coli* mit 55% den häufigsten Keim darstellt, bei Differenzierung in die beiden Gruppen ändert sich die Verteilung allerdings. Der Anteil von *Escherichia coli* und *Klebsiella species* nimmt in der Gruppe der „healthcare-associated infections“ signifikant ab, der Anteil von Enterokokken, *Pseudomonas aeruginosa* und *Enterobacter species* nimmt dagegen signifikant zu (Ortega et al. 2012). Weber et al. untersuchten das Keimspektrum von Patienten mit akuter Cholangitis und differenzierten zwischen Patienten mit und ohne biliäre Endoprothesen. Sie betrachteten dabei das Auftreten einer Cholangitis bei Stenttherapie ebenfalls als „healthcare-associated“ . Insgesamt wurden 1088 Keime detektiert, die Verteilung auf aerobe grampositive (43%), aerobe gramnegative (52%) und anaerobe Bakterien (5%) entspricht ziemlich genau den Werten der aktuellen Studie (39,7%, 44,6% und 3,3%). *Enterococcus faecium* wurde dabei häufiger isoliert, wenn biliäre Endoprothesen vorhanden waren und stellte sich als der häufigste Keim heraus (Weber et al. 2013). Diese Erkenntnis deckt sich mit den Ergebnissen von Ortega et al. In unseren aktuellen Daten treten ebenfalls Enterokokken häufiger auf als *Escherichia coli*, dies lässt sich ebenfalls durch die bereits im Vorfeld häufige Einlage von bililären Endoprothesen erklären. Nicht

auszuschließen ist die Kontamination einzelner angelegter Kulturen. Insbesondere bei Nachweis von Mikroorganismen der natürlichen Hautflora (z.B. Koagulase-negative Staphylokokken) muss eine Verunreinigung der Probe in Betracht gezogen werden.

Betrachtet man die Limitationen dieser Studie, muss folgend Aspekt hervorgehoben werden: Es handelt sich um eine monozentrische, retrospektive Studie. Bereits zur Sprache gekommen ist, dass dadurch eventuell Patienten ausgeschlossen wurden, weil die Diagnose aufgrund des Studienmodells nicht verifiziert werden konnte. Gleiches gilt für die Definition der Einschlusskriterien. In einem prospektiven Modell könnte eventuell die computertomographische Bildgebung zur Diagnosestellung dienen. Ein weiterer Punkt ist die schwierige Abgrenzung zum Leberabszess. Definitiv besteht hier Bedarf nach der Formulierung allgemeingültiger Kriterien für die Diagnosestellung von Biliomen.

Diese Studie liefert dennoch neue, bisher nicht veröffentlichte Erkenntnisse. Dies betrifft in ersten Linie das Keimspektrum besiedelter Biliome. Die Mikroorganismen entsprechen denjenigen bei Cholangitiden, die als „healthcare-associated“ bezeichnet werden.

Eine derart umfassende Aufzeichnung der Therapiestrategien bei Biliomen wurde noch nicht veröffentlicht. Dass diese bei der großen Anzahl an kombinierten Verfahren schwer zu vergleichen sind ist unumstritten. Hier soll darauf verwiesen werden, dass das Outcome maßgeblich von den Grunderkrankungen der Patienten abhängt und ein Biliom häufig nicht die Hauptdiagnose darstellt.

6 Zusammenfassung

Die Diagnose Biliom wird sehr selten gestellt. Zum einen tritt dieses Krankheitsbild nicht oft auf, zum anderen wird ein Biliom nicht immer symptomatisch.

Als Hauptursache für diese gallegefüllten Zysten im Bereich der Leber sind ärztliche Eingriffe, wie Operationen im Bereich der Leber und des Gallensystems, endoskopische Interventionen, Radiofrequenzablation und Chemoembolisation zu nennen. Daneben können Traumata für ein Biliom verantwortlich sein. Das Auftreten von spontanen Biliomen ist äußerst selten. Grundsätzlich sollte zwischen asymptomatischen und symptomatischen Biliomen unterschieden werden. Erstere sind meistens selbstlimitiert und bedürfen keiner Behandlung. Infizierte Biliome dagegen müssen effektiv therapiert werden.

Umfassende Vergleiche der bisherigen Studien sind durch verschiedene Definitionen des Begriffs Biliom schwer möglich. Reviews fehlen in der englischsprachigen Literatur vollständig. Bisher sind keine einheitlichen Diagnose- und Behandlungskriterien für Biliome festgelegt worden. Dieser Umstand zeigt, dass es weiteren Forschungsbedarf gibt. Die aktuelle Studie mit 32 Patienten ist in diesem Zusammenhang als wichtiger Baustein anzusehen. Es wurden keine Publikationen mit einem größeren Patientenkollektiv gefunden, die verschiedene Ursachen und Therapiemodalitäten mit einbeziehen.

Zum Keimspektrum der Galle bei Patienten mit Biliomen sind in der gefundenen Literatur keine Daten vorhanden. In der vorliegenden Studie machen aerobe gram-negative Keime mit *Enterobacteriaceae* als Hauptgruppe den größten Anteil aus (44,6%). Aerobe gram-positive Bakterien mit der Hauptgruppe der Enterokokken stellen 39,7% dar. Dieses Keimspektrum entspricht dem der akuten Cholangitis. Die antibiotische Therapie sollte demnach nach denselben Kriterien erfolgen, sofern keine Gallekultur mit Resistenztestung vorliegt.

Die Wahl der Therapie hängt von vielen Faktoren ab. Wichtige Parameter sind die Größe und Lokalisation der Biliome, die zu Grunde liegende Erkrankung und der Allgemeinzustand des Patienten. Möglich ist ein endoskopischer Eingriff (ERC), perkutane Interventionen (PTCD, Sonografie- oder CT-gesteuerte Punktionen) und eine Operation. Bei vielen Patienten wurde mehr als ein Verfahren zur Behandlung eingesetzt. Ein Ziel

dieser Studie, der Vergleich der Effektivität verschiedener Therapieansätze, ist schwer auszuwerten. Hierfür gibt es zwei Gründe. Einerseits werden durch die Kombination der verschiedenen Therapien insgesamt zwölf Gruppen verglichen, fünf davon enthalten nur einen Patienten. Andererseits ist die Patientenpopulation v. a. bezüglich der Vorerkrankungen und des Allgemeinzustands sehr verschieden, wodurch ein Vergleich des Outcomes nach verschiedenen Therapien schwierig ist. Festzuhalten ist, dass eine nicht-chirurgische Therapie in 96,9% einen ausreichenden Therapieerfolg gewährt. Lediglich ein Patient musste im Verlauf einer Operation unterzogen werden. Die Rückbildungsrate in der „Wait and See“- Gruppe (21,9%) beträgt 80,0%, in der Gruppe der interventionell therapierten Patienten (78,1%) 78,3%.

Zum Thema Biliome bedarf es der Festlegung allgemeingültiger Diagnosekriterien und der Durchführung weiterer Studien. Bedingt durch die Rarität des Krankheitsbildes bietet sich ein multizentrisches, randomisiertes und prospektives Studiendesign an.

Literaturverzeichnis

- Ahn, Y. H., T. H. Kim, B. J. Yang, H. J. Oh, E. Y. Cho, M. R. Sim, Y. S. Kim, Y. W. Sohn, C. S. Choi, S. C. Choi, Y. Nah, H. Kim und S. Kim (2005). »A case of spontaneous biloma complicated with choledocholithiasis and chronic cholecystitis«. In: *The Korean journal of gastroenterology* 46.2, S. 133–136.
- Al Hajjar, N., C. Tomuæ, L. Mocan, T. Mocan, F. Graur, C. Iancu und F. Zaharie (2014). »Management of Bile Duct Injuries Following Laparoscopic Cholecystectomy: Long-term Outcome and Risk Factors Influencing Biliary Reconstruction«. In: *Chirurgia* 109, S. 493–499.
- Alkhateeb, H. M., T. J. Aljanabi, K. H. Al-azzawi und T. A. Alkarboly (2015). »Huge biloma after endoscopic retrograde cholangiopancreatography and endoscopic biliary sphincterotomy«. In: *International Journal of Surgery Case Reports* 16, S. 7–11.
- Antonopoulos, C., I. Voulimeneas, P. Ioannides, T. Kotsifas, N. Kavallieratos und C. Vagianos (2009). »Bile leaks after cholecystectomy: the significance of patient selection«. In: *Surgical Laparoscopy Endoscopy & Percutaneous Techniques* 19.5, S. 379–383.
- Bapat, R., A. Supe, A. Patwardhan, H. Kocher, S. Parab und M. Sathe (1996). »Biliary sepsis: an ascending infection.« In: *Indian journal of gastroenterology: official journal of the Indian Society of Gastroenterology* 15.4, S. 126–128.
- Barkun, A. N., M. Rezieg, S. N. Mehta, E. Pavone, S. Landry, J. S. Barkun, G. M. Fried, P. Bret und A. Cohen (1997). »Postcholecystectomy biliary leaks in the laparoscopic era: risk factors, presentation, and management«. In: *Gastrointestinal endoscopy* 45.3, S. 277–282.
- Bohlsen, D., P. Kalmar, F. Schreiber und R. Portugaller (2012). »Percutaneous transhepatic biliary drainage and endoscopic retrograde cholangiography in biloma—a rendezvous procedure.« In: *Endoscopy* 45, E292–3.
- Brady, P., H. Pinkas und D. Pencev (1996). »Endoscopic retrograde cholangiopancreatography and laparoscopic cholecystectomy«. In: *Digestive Diseases* 14.6, S. 371–381.
- Brook, I. (1989). »Aerobic and anaerobic microbiology of biliary tract disease.« In: *Journal of clinical microbiology* 27.10, S. 2373–2375.
- Burke, D. R., C. A. Lewis, J. F. Cardella, S. J. Citron, A. T. Drooz, Z. J. Haskal, J. W. Husted, T. C. McCowan, A. Van Moore, S. B. Oglevie, D. Sacks, J. B. Spies, R. B. Towbin und C. W. Bakal (2003). »Quality Improvement Guidelines for Percutaneous Transhepatic Cholangiography and Biliary Drainage«. In: *Journal of Vascular and Interventional Radiology* 14.9, S243–S246.
- Carrillo, P. N. und J. C. Hudson (1990). »Biloma«. In: *Gen* 45.2, S. 140–144.
- Castagnetti, M., C. Houben, S. Patel, J. Devlin, P. Harrison, J. Karani, N. Heaton und M. Davenport (2006). »Minimally invasive management of bile leaks after blunt liver trauma in children«. In: *Journal of pediatric surgery* 41.9, S. 1539–1544.
- Chang, I. S., H. Rhim, S. H. Kim, Y.-s. Kim, D. Choi, Y. Park und H. K. Lim (2010). »Biloma formation after radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma: incidence, imaging features, and clinical significance«. In: *American Journal of Roentgenology* 195.5, S. 1131–1136.
- Chok, K. S., A. C. Chan, W. W. Sharr, T. T. Cheung, J. Y. Fung, S. C. Chan und C. M. Lo (2016). »Outcomes of endo-radiological approach to management of bile leakage after right lobe living donor liver transplantation«. In: *Journal of gastroenterology and hepatology* 31.1, S. 190–193.

- Croce, M. A., T. C. Fabian, P. G. Menke, L. Waddle-Smith, G. Minard, K. A. Kudsk, J. H. Patton Jr, M. J. Schurr und F. E. Pritchard (1995). »Nonoperative management of blunt hepatic trauma is the treatment of choice for hemodynamically stable patients. Results of a prospective trial.« In: *Annals of surgery* 221.6, S. 744.
- DaVee, T., J. A. Garcia und T. H. Baron (2012). »Precut sphincterotomy for selective biliary duct cannulation during endoscopic retrograde cholangiopancreatography«. In: *Annals of Gastroenterology* 25.4, S. 291.
- Dev, V., D. Shah, F. Gaw und A. T. Lefor (1998). »Gastric outlet obstruction secondary to post cholecystectomy biloma: case report and review of the literature«. In: *JSLS, Journal of the Society of Laparoendoscopic Surgeons* 2.2, S. 185–188.
- Eikermann, M., R. Siegel, I. Broeders, C. Dziri, A. Fingerhut, C. Gutt, T. Jaschinski, A. Nassar, A. Paganini, D. Pieper, E. Targarona, M. Schrewe, A. Shamiyeh, M. Strik und E. A. M. Neugebauer (2012). »Prevention and treatment of bile duct injuries during laparoscopic cholecystectomy: the clinical practice guidelines of the European Association for Endoscopic Surgery (EAES)«. In: *Surgical endoscopy* 26.11, S. 3003–3039.
- El Idrissi-Lamghari, A., D. Olivieri, K. Boudjema und J.-F. Bretagne (2006). »Successful treatment of intrahepatic biloma by combined percutaneous and endoscopic technique: an intrabiloma "rendez-vous"«. In: *Gastrointestinal endoscopy* 63.4, S. 721–723.
- Fabian, T. C., M. A. Croce, G. G. Stanford, L. W. Payne, E. C. Mangiante, G. Voeller und K. A. Kudsk (1991). »Factors affecting morbidity following hepatic trauma. A prospective analysis of 482 injuries.« In: *Annals of surgery* 213.6, S. 540.
- Frimberger, E., T. Vente, S. Wagenpfeil, P. Gerein, P. Born, N. Fritz, H. Allescher, R. Ott, N. Weigert, M. Classen und T. Rösch (2001). »A new system for rapid large-caliber percutaneous transhepatic drainage in patients with obstructive jaundice: a prospective randomized trial.« In: *Endoscopy* 33.3, S. 201–209.
- Frühmorgen, P. und A. Pfähler (1990). »Complications in 39,397 endoscopic studies—a 7-year prospective documentation on method and incidence«. In: *Leber, Magen, Darm* 20.1, S. 20–32.
- Frühmorgen, P. (1999). *Gastroenterologische Endoskopie: ein Leitfaden zur Diagnostik und Therapie; mit 77 Tabellen*. Berlin u.a: Springer. ISBN: 3-540-62553-4.
- Fujiwara, H., M. Yamamoto, M. Takahashi, H. Ishida, O. Ohashi, H. Onoyama, Y. Takeyama und Y. Kuroda (1998). »Spontaneous rupture of an intrahepatic bile duct with biloma treated by percutaneous drainage and endoscopic sphincterotomy«. In: *The American journal of gastroenterology* 93.11, S. 2282–2284.
- Gao, F., Y. Bai, S.-R. Ma, F. Liu und Z.-S. Li (2010). »Systematic review: photodynamic therapy for unresectable cholangiocarcinoma«. In: *Journal of hepato-biliary-pancreatic sciences* 17.2, S. 125–131.
- Girotra, M., K. Soota, J. S. Klair, S. M. Dang und F. Aduli (2015). »Endoscopic management of post-liver transplant biliary complications«. In: *World journal of gastrointestinal endoscopy* 7.5, S. 446.
- Gomez Zavaglia, A., G. Kociubinski, P. Perez, E. Disalvo und G. De Antoni (2002). »Effect of bile on the lipid composition and surface properties of bifidobacteria«. In: *Journal of applied microbiology* 93.5, S. 794–799.
- Gould, L. und A. Patel (1979). »Ultrasound detection of extrahepatic encapsulated bile: "biloma"«. In: *American Journal of Roentgenology* 132.6, S. 1014–1015.

- Hacıhamdioğlu, B., D. Hacıhamdioğlu und K. Delil (2015). »22q11 deletion syndrome: current perspective«. In: *The Application of Clinical Genetics* 8, S. 123–132.
- Harewood, G. und T. Baron (2002). »An assessment of the learning curve for precut biliary sphincterotomy«. In: *The American journal of gastroenterology* 97.7, S. 1708–1712.
- Al-Hassani, A., G. Jabbour, M. ElLabib, A. Kanbar, A. El-Menyar und H. Al-Thani (2015). »Delayed bile leak in a patient with grade IV blunt liver trauma: A case report and review of the literature«. In: *International Journal of Surgery Case Reports* 14, S. 156–159.
- Hatfield, A., T. Leung, Z. Ahmet und J. Williams (1982). »The microbiology of direct bile sampling at the time of endoscopic retrograde cholangiopancreatography«. In: *Journal of Infection* 4.2, S. 119–125.
- Hill, M. und B. Drasar (1968). »Degradation of bile salts by human intestinal bacteria.« In: *Gut* 9.1, S. 22.
- Hsieh, C.-H., R.-J. Chen, J.-F. Fang, B.-C. Lin, Y.-P. Hsu, J.-L. Kao, Y.-C. Kao, P.-C. Yu, S.-C. Kang und Y.-C. Wang (2003). »Liver abscess after non-operative management of blunt liver injury«. In: *Langenbeck's Archives of Surgery* 387.9-10, S. 343–347.
- Kannan, U., R. Parshad und S. K. Regmi (2009). »An unusual presentation of biloma five years following cholecystectomy: a case report«. In: *Cases J* 2, S. 8048.
- Kedia, P., M. Gaidhane und M. Kahaleh (2013). »Endoscopic guided biliary drainage: how can we achieve efficient biliary drainage?« In: *Clinical endoscopy* 46.5, S. 543–551.
- Kim, H. Y., S. H. Kwon, J. H. Oh, J. S. Shin, S.-H. Dong, M. J. Park und S. J. Park (2016). »Percutaneous Transhepatic Embolization of a Bronchobiliary Fistula Developing Secondary to a Biloma After Conventional Transarterial Chemoembolization in a Patient with Hepatocellular Carcinoma«. In: *Cardiovascular and interventional radiology* 39.4, S. 628–631.
- Kimura, Y., T. Takada, S. M. Strasberg, H. A. Pitt, D. J. Gouma, O. J. Garden, M. W. Büchler, J. A. Windsor, T. Mayumi, M. Yoshida, F. Miura, R. Higuchi, T. Gabata, J. Hata, H. Gomi, C. Dervenis, W.-Y. Lau, G. Belli, M.-H. Kim, S. C. Hilvano und Y. Yamashita (2013). »TG13 current terminology, etiology, and epidemiology of acute cholangitis and cholecystitis«. In: *Journal of hepatobiliary-pancreatic sciences* 20.1, S. 8–23.
- Kobayashi, S., Y. Nakanuma, T. Terada und O. Matsui (1993). »Postmortem survey of bile duct necrosis and biloma in hepatocellular carcinoma after transcatheter arterial chemoembolization therapy: relevance to microvascular damages of peribiliary capillary plexus«. In: *American Journal of Gastroenterology* 88, S. 1410–1410.
- Kozar, R. A., F. A. Moore, C. C. Cothren, E. E. Moore, M. Sena, E. M. Bulger, C. C. Miller, B. Eastridge, E. Acheson, S. I. Brundage, M. Tataria, M. McCarthy und J. B. Holcomb (2006). »Risk factors for hepatic morbidity following nonoperative management: multicenter study«. In: *Archives of surgery* 141.5, S. 451–459.
- Kozarek, R., R. Gannan, R. Baerg, J. Wagonfeld und T. Ball (1992). »Bile leak after laparoscopic cholecystectomy: diagnostic and therapeutic application of endoscopic retrograde cholangiopancreatography«. In: *Archives of internal medicine* 152.5, S. 1040–1043.
- Krims, P. und P. Cotton (1988). »Papillotomy and functional disorders of the sphincter of Oddi.« In: *Endoscopy* 20, S. 203–206.

- Kuligowska, E., A. Schlesinger, K. B. Miller, V. W. Lee und D. Grosso (1983). »Bilomas: a new approach to the diagnosis and treatment«. In: *Gastrointestinal radiology* 8.1, S. 237–243.
- Kwon, J. S., J. Han, T. W. Kim, J.-H. Oh, H. H. Kwon, J. T. Jung, J. G. Kwon, E. Y. Kim und H. G. Kim (2014). »Changes in Causative Pathogens of Acute Cholangitis and Their Antimicrobial Susceptibility over a Period of 6 Years«. In: *The Korean Journal of Gastroenterology* 63.5, S. 299–307.
- Laskin, D. L. (1990). »Nonparenchymal cells and hepatotoxicity.« In: *Seminars in liver disease*. Bd. 10. 4, S. 293.
- Leclercq, R., R. Cantón, D. F. Brown, C. G. Giske, P. Heisig, A. P. MacGowan, J. W. Mouton, P. Nordmann, A. C. Rodloff, G. M. Rossolini, C. Soussy, M. Steinbakk, T. Winstanley und G. Kahlmeter (2013). »EUCAST expert rules in antimicrobial susceptibility testing«. In: *Clinical Microbiology and Infection* 19.2, S. 141–160.
- Lee, J. H. und J. I. Suh (2007). »A case of infected biloma due to spontaneous intrahepatic biliary rupture«. In: *The Korean journal of internal medicine* 22.3, S. 220–224.
- Lee, T. H., S.-H. Park, S. H. Lee, C.-K. Lee, S.-H. Lee, I.-K. Chung, H. S. Kim und S.-J. Kim (2010). »Modified rendezvous intrahepatic bile duct cannulation technique to pass a PTBD catheter in ERCP«. In: *World journal of gastroenterology: WJG* 16.42, S. 5388.
- Leung, J. W., Y.-l. Liu, G. C. Lau, R. C. Chan, A. C. Lai, T. K. Ling und A. F. Cheng (2001). »Bacteriologic analyses of bile and brown pigment stones in patients with acute cholangitis«. In: *Gastrointestinal endoscopy* 54.3, S. 340–345.
- Leung, J., T. Ling, R. Chan, S. Cheung, C. Lai, J. Sung, S. Chung und A. Cheng (1993). »Antibiotics, biliary sepsis, and bile duct stones.« In: *Gastrointestinal endoscopy* 40.6, S. 716–721.
- Lübbert, C., J. Wiegand und T. Karlas (2014). »Therapy of Liver Abscesses«. In: *Viszeralmedizin* 30.5, S. 3–3.
- Mansour, A. Y. und B. E. Stabile (2000). »Extrahepatic biliary obstruction due to post-laparoscopic cholecystectomy biloma«. In: *JSLS: Journal of the Society of Laparoendoscopic Surgeons* 4.2, S. 167.
- McCune, W. S., P. E. Shorb und H. Moscovitz (1968). »Endoscopic cannulation of the ampulla of Vater: a preliminary report.« In: *Annals of surgery* 167.5, S. 752.
- Mercado, M., C. Chan, H. Orozco, M. Tielve und C. Hinojosa (2003). »Acute bile duct injury«. In: *Surgical Endoscopy and Other Interventional Techniques* 17.9, S. 1351–1355.
- Mercado, M. A. und I. Dominguez (2011). »Classification and management of bile duct injuries«. In: *World journal of gastrointestinal surgery* 3.4, S. 43.
- Meyers, W. (1991). »A prospective analysis of 1518 laparoscopic cholecystectomies«. In: *New England Journal of Medicine* 324.16, S. 1073–1078.
- Mizuno, O., H. Kawamoto, H. Fukatsu, R. Harada, K. Tsutsumi, M. Fujii, N. Kurihara, T. Nakanishi, T. Ogawa, E. Ishida, H. Okada und S. K (2008). »An iatrogenic hepatic subcapsular biloma successfully treated by percutaneous drainage and endoscopic biliary stenting.« In: *Endoscopy* 40, E42.
- Monier, A., B. Guiu, R. Duran, S. Aho, P. Bize, P. Deltenre, V. Dunet und A. Denys (2016). »Liver and biliary damages following transarterial chemoembolization of hepatocellular carcinoma: comparison between drug-eluting beads and lipiodol emulsion«. In: *European Radiology*, S. 1–9.
- Morgenstern, L., G. Berci und E. Pasternak (1993). »Bile leakage after biliary tract surgery«. In: *Surgical endoscopy* 7.5, S. 432–438.

- Mueller, P. R., J. Ferrucci Jr, J. Simeone, J. Cronan, J. Wittenberg, C. Neff und E. van Sonnenberg (1983). »Detection and drainage of bilomas: special considerations«. In: *American Journal of Roentgenology* 140.4, S. 715–720.
- Mungai, F., V. Berti und S. Colagrande (2013). »Bile leak after elective laparoscopic cholecystectomy: Role of MR imaging«. In: *Journal of radiology case reports* 7.1, S. 25.
- Nagura, H., P. Smith, P. Nakane und W. Brown (1981). »IGA in human bile and liver.« In: *The Journal of Immunology* 126.2, S. 587–595.
- Naito, M., G. Hasegawa, Y. Ebe und T. Yamamoto (2004). »Differentiation and function of Kupffer cells«. In: *Medical Electron Microscopy* 37.1, S. 16–28.
- Nebel, O., S. Silvis, G. Rogers, C. Sugawa und P. Mandelstam (1975). »Complications associated with endoscopic retrograde cholangiopancreatography: Results of the 1974 A/S/G/E Survey«. In: *Gastrointestinal endoscopy* 22.1, S. 34–36.
- Negm, A. A., A. Schott, R.-P. Vonberg, T. J. Weismueller, A. S. Schneider, S. Kubicka, C. P. Strassburg, M. P. Manns, S. Suerbaum, J. Wedemeyer und T. O. Lankisch (2010). »Routine bile collection for microbiological analysis during cholangiography and its impact on the management of cholangitis«. In: *Gastrointestinal endoscopy* 72.2, S. 284–291.
- Omar, M., M. Monga und M. Noble (2015). »Iatrogenic hepatic subcapsular biloma following PCNL: Diagnosis and management«. In: *Canadian Urological Association Journal* 9.5-6, E397.
- Ortega, M., F. Marco, A. Soriano, M. Almela, J. Martinez, J. Lopez, C. Pitart und J. Mensa (2012). »Epidemiology and prognostic determinants of bacteraemic biliary tract infection«. In: *Journal of antimicrobial chemotherapy* 67.6, S. 1508–1513.
- Peters, J. H., E. C. Ellison, J. T. Innes, J. L. Liss, K. E. Nichols, J. M. Lomano, S. R. Roby, M. Front und L. Carey (1991). »Safety and efficacy of laparoscopic cholecystectomy. A prospective analysis of 100 initial patients.« In: *Annals of surgery* 213.1, S. 3.
- Prachayakul, V. und P. Aswakul (2012). »Successful endoscopic treatment of iatrogenic biloma as a complication of endosonography-guided hepaticogastrostomy: The first case report«. In: *Journal of interventional gastroenterology* 2.4, S. 202.
- Rahimian, J., T. Wilson, V. Oram und R. S. Holzman (2004). »Pyogenic liver abscess: recent trends in etiology and mortality«. In: *Clinical infectious diseases* 39.11, S. 1654–1659.
- Robenek, H., J. Herwig und H. Themann (1980). »The morphologic characteristics of intercellular junctions between normal human liver cells and cells from patients with extrahepatic cholestasis.« In: *The American journal of pathology* 100.1, S. 93.
- Rösch, T., A. Triptrap, P. Born, R. Ott, N. Weigert, E. Frimberger, H. Allescher, M. Classen und K. Kamereck (2003). »Bacteriobilia in percutaneous transhepatic biliary drainage: occurrence over time and clinical sequelae A prospective observational study«. In: *Scandinavian journal of gastroenterology* 38.11, S. 1162–1168.
- Rossi, S., E. Buscarini, F. Garbagnati, M. Di Stasi, P. Quaretti, M. Rago, A. Zangrandi, S. Andreola, D. Silverman und L. Buscarini (1998). »Percutaneous treatment of small hepatic tumors by an expandable RF needle electrode.« In: *AJR. American journal of roentgenology* 170.4, S. 1015–1022.
- Sand, J., I. Airo, K. Hiltunen, J. Mattila und I. Nordback (1992). »Changes in biliary bacteria after endoscopic cholangiography and sphincterotomy.« In: *The American surgeon* 58.5, S. 324–328.

- Schreiber, F. (2003). »Endoskopie-Bilder-Quiz«. In: *Journal für Gastroenterologische und Hepatologische Erkrankungen* 1.2, S. 29.
- Shami, V. M., J. P. Talreja, A. Mahajan, M. S. Phillips, P. Yeaton und M. Kahaleh (2008). »EUS-guided drainage of bilomas: a new alternative?« In: *Gastrointestinal endoscopy* 67.1, S. 136–140.
- Shankar, S., E. vanSonnenberg, S. G. Silverman, K. Tuncali und P. R. Morrison (2003). »Diagnosis and treatment of intrahepatic biloma complicating radiofrequency ablation of hepatic metastases«. In: *American Journal of Roentgenology* 181.2, S. 475–477.
- Sheridan, S., T. Coyle, C. Davis und G. Irwin (2006). »Radiology cases from the Royal Hospital for Sick Children, Glasgow: biloma as a complication of hepatic transection due to a handlebar injury.« In: *European journal of pediatric surgery* 16.4, S. 269–271.
- Shigemura, T., F. Yamamoto, S. Shilpakar, T. Kojima, S. Yamamoto und Y. Pu (1995). »MRI differential diagnosis of intrahepatic biloma from subacute hematoma«. In: *Abdominal imaging* 20.3, S. 211–213.
- Shin, S., A. Klevan, C. A. Fernandez, J. A. Astudillo und J. Martinez (2014). »Rendezvous technique for the treatment of complete common bile duct transection after multiple hepatobiliary surgeries«. In: *Journal of Laparoendoscopic & Advanced Surgical Techniques* 24.10, S. 728–730.
- Strasberg, S. M. (1995). »An analysis of the problem of biliary injury during laparoscopic cholecystectomy«. In: *Am Coll Surg* 180, S. 101–125.
- Sung, J. J., J. C. Leung, C. Tsui, S. S. Chung und K. N. Lai (1995). »Biliary IgA secretion in obstructive jaundice: the effects of endoscopic drainage«. In: *Gastrointestinal endoscopy* 42.5, S. 439–444.
- Sung, J. Y., E. A. Shaffer, M. E. Olson, J. W. Leung, K. Lam und J. W. Costerton (1991). »Bacterial invasion of the biliary system by way of the portal-venous system«. In: *Hepatology* 14.2, S. 313–317.
- Sung, J., J. Costerton und E. Shaffer (1992). »Defense system in the biliary tract against bacterial infection«. In: *Digestive diseases and sciences* 37.5, S. 689–696.
- Sung, J., J. Leung, E. Shaffer, K. Lam, M. Olson und J. Costerton (1992). »Ascending infection of the biliary tract after surgical sphincterotomy and biliary stenting«. In: *Journal of gastroenterology and hepatology* 7.3, S. 240–245.
- Sung, J., E. Shaffer und J. Costerton (1993). »Antibacterial activity of bile salts against common biliary pathogens«. In: *Digestive diseases and sciences* 38.11, S. 2104–2112.
- Sureka, B., K. Bansal, S. Rajesh, A. Mukund, V. Pamecha und A. Arora (2015). »Imaging panorama in postoperative complications after liver transplantation«. In: *Gastroenterology report*. DOI: 10.1093/gastro/gov057.
- Tamura, N., S. Ishihara, A. Kuriyama, S. Watanabe und K. Suzuki (2015). »Long-term follow-up after non-operative management of biloma due to blunt liver injury«. In: *World journal of surgery* 39.1, S. 179–183.
- Tana, C., P. D'Alessandro, A. Tartaro, M. Tana, A. Mezzetti und C. Schiavone (2013). »Sonographic assessment of a suspected biloma: a case report and review of the literature«. In: *World journal of radiology* 5.5, S. 220.
- Thompson, J., R. S. Bennion und H. A. Pitt (1994). »An analysis of infectious failures in acute cholangitis«. In: *HPB Surgery* 8.2, S. 139–145.
- Tinkoff, G., T. J. Esposito, J. Reed, P. Kilgo, J. Fildes, M. Pasquale und J. W. Meredith (2008). »American Association for the Surgery of Trauma Organ Injury Scale I: spleen, liver, and kidney, validation

- based on the National Trauma Data Bank«. In: *Journal of the American College of Surgeons* 207.5, S. 646–655.
- Tonozuka, R., T. Itoi, T. Tsuchiya, A. Sofuni, K. Ishii, N. Ikeuchi, J. Umeda, R. Tanaka, S. Mukai, T. Gotoda und F. Moriyasu (2015). »EUS-guided drainage of hepatic abscess and infected biloma using short and long metal stents (with videos)«. In: *Gastrointestinal endoscopy* 81.6, S. 1463–1469.
- Uchino, J. und M. Matsushita (1995). »Biloma«. In: *Ryōikibetsu shokogun shirizu* 9, S. 492–495.
- Vazquez, J., M. Thorsen, W. Dodds, F. Quiroz, M. Martinez, T. Lawson, E. Stewart und W. Foley (1985). »Evaluation and treatment of intraabdominal bilomas«. In: *American journal of roentgenology* 144.5, S. 933–938.
- Vezakis, A., G. Fragulidis und A. Polydorou (2015). »Endoscopic retrograde cholangiopancreatography-related perforations: Diagnosis and management«. In: *WJGE*, S. 1135.
- Vollmer, C. M. und M. P. Callery (2007). »Biliary injury following laparoscopic cholecystectomy: why still a problem?«. In: *Gastroenterology* 133.3, S. 1039–1041.
- Vujic, I. und J. Brock (1982). »Biloma: Aspiration for diagnosis and treatment«. In: *Gastrointestinal radiology* 7.1, S. 251–254.
- Walker, A. T., A. W. Shapiro, D. C. Brooks, J. M. Braver und S. Tumei (1992). »Bile duct disruption and biloma after laparoscopic cholecystectomy: imaging evaluation.« In: *AJR. American journal of roentgenology* 158.4, S. 785–789.
- Watanabe, H. und N. Sawabu (1995). »Hepatic biloma«. In: *Ryōikibetsu shōkōgun shirizu* 8, S. 106.
- Weber, A., J. Schneider, S. Wagenpfeil, P. Winkle, J. Riedel, N. Wantia, S. Feihl, F. Römmler, D. M. Baur, R. M. Schmid, H. Algül und W. Huber (2013). »Spectrum of pathogens in acute cholangitis in patients with and without biliary endoprosthesis«. In: *Journal of Infection* 67.2, S. 111–121.
- Yamauchi, H., M. Kida, H. Imaizumi, K. Okuwaki, S. Miyazawa, T. Iwai und W. Koizumi (2015). »Innovations and techniques for balloon-enteroscope-assisted endoscopic retrograde cholangiopancreatography in patients with altered gastrointestinal anatomy«. In: *World journal of gastroenterology: WJG* 21.21, S. 6460.
- Zerem, E., M. Omerović und O. Zerem (2015). »What is the optimal treatment for hepatic abscess and infected biloma?«. In: *Gastrointestinal endoscopy* 82.5, S. 971–972.
- Zhaolin, Z., L. Xuelian, H. Wensou, C. Mingyue, W. Haofan, L. Ming'an, S. Hong und K. Zhu (2015). »Clinical features and risk factors of biloma formation after transcatheter arterial chemoembolization.« In: *Zhonghua yi xue za zhi* 95.13, S. 1002–1005.

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen bedanken, die diese Arbeit möglich gemacht und unterstützt haben.

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Andreas Weber für die Überlassung des Themas und die engagierte Betreuung.

Ein großes Dankeschön gilt Herrn PD Dr. med. Jochen Schneider für die Unterstützung und konstruktive Kritik zu allen Zeiten. Danke.

Die organisatorischen Hürden und Startschwierigkeiten half mir Frau Dr. med. Lisa Fekecs zu überwinden, auch ihr möchte ich herzlich danken.

Für die anregende und zuverlässige Zusammenarbeit sowie das außerordentliche Engagement im Rahmen der Publikation dieser Daten danke ich Silvia Würstle.

Nicht nur im Rahmen der Dissertation und des gesamten Studiums war meine Familie immer für mich da und stand mir mit Rat und Tat zur Seite. Danke Mama, danke Papa, danke Simon.

Des Weiteren möchte ich meinen FreundInnen Verena, Toni, Kathrin, Katharina, Arno und Jan für die gegenseitige Unterstützung und Aufmunterung, das Korrekturlesen und und und... aus vollem Herzen danken.