

Hypercholerese und metabolische Azidose nach Drainage einer Gallenwegsobstruktion

M. Rohacek, N. Schaub, J. Beltinger

Medizinische Universitätsklinik Bruderholz

Fallbeschreibung

Ein 77-jähriger Patient wurde uns zugewiesen wegen seit drei Tagen zunehmenden Ikterus, hellen Stuhls, dunklen Urins und Bauchschmerzen ohne Gewichtsverlust. 1997 war bei diesem Patienten wegen eines kavernösen Riesenhämangioms eine Hemihepatektomie rechts und gleichzeitig eine Cholezystektomie durchgeführt worden. Im Ultraschall zeigten sich als Hinweis auf eine Cholestase dilatierte intrahepatische Gallengänge bei nur leicht erhöhten Entzündungszeichen: Bilirubin 172 $\mu\text{mol/L}$ (5,0–26,0 $\mu\text{mol/L}$), ASAT 70 U/L (12–50 U/L), ALAT 67 U/L (10–37 U/L), alkalische Phosphatase 468 U/L (44–155 U/L), GGT 1924 U/L (11–66 U/L), Quick 70% (70–100%). Im durchgeführten Cholangio-MRI zeigten sich dilatierte intrahepatische Gallenwege und ein normal weiter Ductus choledochus. In der anschliessenden ERCP konnte nicht zwischen einer postoperativen Narbenstenose und einem Choledochuskarzinom (Typ Bismuth I) differenziert werden (Abb. 1 ). Eine nasobiliäre Sonde wurde zur vorläufigen Ableitung der Galle eingelegt (Abb. 2 ). Die Bürstenzytologie ergab keinerlei Hinweise auf



Abbildung 2. Nasobiliäre Sonde zur Ableitung der Galle mit promptem Abfluss.



Abbildung 1. ERCP nach Eintritt: enge Stenose unmittelbar distal der Bifurkation der Gallenwege. DD: postoperative Narbe oder Choledochuskarzinom.

das Vorliegen von malignen Zellen. Die Computertomographie postulierte nach Gabe von Kontrastmittel über die nasobiliäre Sonde und intravenös eine Raumforderung mit einer Ausdehnung von 1 bis 1,5 cm im Bereich der Hepatikusgabel. Hinweise auf intrahepatische Raumforderungen bestanden nicht.

Die nasobiliäre Sonde förderte in der Folge zwischen 3 und 6 Liter Galle täglich.

Neun Tage nach Einlage der Sonde trat innerhalb von 24 Stunden eine AZ-Verschlechterung mit Bewusstseinsintrübung auf. Der Patient wurde auf die Intensivstation verlegt. Er war afebril und hypovoläm mit einem GCS von 6 ohne fassbare neurologische Ausfälle, zeigte eine Kussmaulatmung (Atemfrequenz 20/min) bei normaler O_2 -Sättigung, die Lungenauskultation war unauffällig. Die ABGA zeigte eine metabolische Azidose (Tab. 2), die Anionenlücke [$\text{Na}^+ - (\text{Cl}^- + \text{HCO}_3^-)$] im Serum betrug 5 mmol/L (Tab. 1 und 2 ). Das im Gallensaft gemessene HCO_3^- lag bei 21,2 mmol/L. Bei unserem Patienten ohne Diarrhoe und ohne Hinweise auf eine renale Ursache postulierten wir bei zeitlich eindeutigem Zusammenhang mit der Sondeneinlage und Auftreten der Azidose einen Bikarbonatverlust über die nasobiliäre Sonde bei massiver Gallesekretion (Bikarbonatkonzentration im Gallensaft 21,2 mmol/L).

Tabelle 1. Labor bei Eintritt auf die Intensivstation.

Na	(132–145 mmol/L)	133 mmol/L
K	(3,6–5,0 mmol/L)	5,1 mmol/L
Chlorid	(94–109 mmol/L)	120 mmol/L
Kreatinin	(60–117 µmol/L)	137 µmol/L
Harnstoff	(3,0–7,8 mmol/L)	31,6 mmol/L
Glukose	(3,8–6,2 mmol/L)	9,5 mmol/L
Albumin	(35,0–52,0 g/L)	36 g/L
ALAT	(10–37 U/L)	35 U/L
ASAT	(12–50 U/L)	29 U/L
Alk Phos	(44–155 U/L)	198 U/L
GGT	(11–66 U/L)	823 U/L
CRP	(<10 mg/L)	<5 mg/L
Ammoniak	(9–35 µmol/L)	93 µmol/L
INR	(1,0–1,2)	1,8
Hb	(14,0–18,0 g/dl)	15,4 g/dl
Leuk	(4,0–10,0 × 10 ⁹ /L)	8,0 × 10 ⁹ /L
Thrombo	(150–400 × 10 ⁹ /L)	123 × 10 ⁹ /L

Verlauf

Nach einmaliger Gabe von 100 ml 8,4%iger Natriumbikarbonatlösung (100 mmol) stieg der GCS innerhalb einer Stunde von 6 auf 13 an bei einem pH-Anstieg von 7,21 auf 7,28 innerhalb der nächsten 4 Stunden. Nach weiteren 3 × 100 ml Natriumbikarbonat innerhalb der nächsten 24 Stunden war der Patient vollständig wach bei dann normalem pH (Tab. 2 ) . Nach der Rehydrierung normalisierte sich das Kreatinin vollständig. Der Patient konnte nach drei Tagen be-

Tabelle 2. Blutgase im Verlauf.

	Eintritt IPS	ABGA 4 Stunden nach 100 mmol Na-Bikarbonat i.v.	ABGA nach insgesamt 4 × 100 mmol Na-Bikarbonat
pH	7,21	7,28	7,43
HCO ₃ ⁻ (mmol/L)	8,1	9,5	17,0
pCO ₂ (mm Hg)	20,8	20,6	26
pO ₂ (mm Hg)	97	95,8	88
SO ₂ (%)	95	95	95

schwerdefrei auf die Abteilung zurück verlegt werden. Die Sonde förderte weiterhin 3 Liter Galle täglich. Nach Gabe von Octreotid (Sandostatin®) 0,2 mg/ml 2 × 0,75 ml täglich konnte diese Menge innerhalb von 24 Stunden auf 700–1000 ml täglich reduziert werden. Im Verlauf wurde die nasobiliäre Sonde gezogen und endoskopisch ein Plastikstent eingelegt. Der Patient konnte mit normalem Serumbilirubin und normaler alkalischer Phosphatase beschwerdefrei nach Hause entlassen werden. Bei im Verlauf weiterhin gutem AZ acht Monate später ist eine maligne Ursache für den Verschlussikterus unwahrscheinlich, am ehesten sind fibrotische Veränderungen nach Hemihepatektomie zu postulieren.

Diskussion

Bezüglich der Ursache für das komatöse Zustandsbild des Patienten wurden folgende differentialdiagnostischen Überlegungen angestellt:

Ein ketoazidotisches oder hyperosmolares Coma diabeticum sowie eine Hypoglykämie wurden weitgehend ausgeschlossen. Die Elektrolytwerte lagen im Normbereich. Bei einem Serumkreatinin von 137 µmol/L war eine Urämie als Ursache ebenfalls ausgeschlossen.

Die nach abgeleiteter Galle praktisch normalen Leberwerte und das normale Albumin machten eine hepatische Enzephalopathie unwahrscheinlich. Am ehesten kam ein im Rahmen der metabolischen Azidose (pH 7,21) erfolgter Anstieg von NH₄ als Ursache für das Koma in Frage. Möglich ist auch eine azidoseassoziierte Hemmung der Harnstoffsynthese [1] oder ein vermehrter Anfall von Stickstoff im Rahmen der azidoseinduzierten Proteolyse. Es handelte sich um eine hyperchlorämische metabolische Azidose mit normaler Anionenlücke.

Über eine nach einer Cholestase auftretende Hyperchloresie wird berichtet [2–5]. Die pathophysiologischen Zusammenhänge wurden vor allem im Tiermodell erforscht [6–9].

Die von den Hepatozyten gebildete Galle wird in die Gallekanalikuli sezerniert. Die Konzentration der Elektrolyte in der Galle entspricht beim Gesunden ungefähr derjenigen des Plasmas. Weitere Bestandteile sind Bilirubinabbauprodukte, fett- und wasserlösliche Vitamine sowie Pharmaka und ihre Metaboliten. Täglich wird kontinuierlich etwa 1000 ml Galleflüssigkeit in der Leber gebildet. Nach postprandialen neuralen und hormonellen Reizen, welche zur Kontraktion der Gallenblase und Freisetzung von Galle-salzen ins Duodenum führen, werden 90–95% dieser Galle-salze im Ileum aktiv rückresorbiert.

Die Gallebildung ist ein Prozess osmotischer Filtration, getrieben durch ATP-abhängige Aufnahme und Ausscheidung von Galle-salzen. Natrium folgt passiv über die «tight junctions». Wasser wird über Aquaporine transzellulär und passiv parazellulär in den Kanalikuluss gezogen.

Es besteht eine lineare Beziehung zwischen Galle-salzausscheidung und Gallefluss. Die Galle-salzausscheidung ist die wichtigste treibende Kraft des Galleflusses, ein Prozess osmotischer Filtration. Daneben besteht noch ein von Galle-salzen unabhängiger Gallefluss, der durch sezernierte Proteine, anorganische Elektrolyte und die aktive Sezernation von medikamentösen Abbauprodukten unterhalten wird.

Als Cholestase wird eine Beeinträchtigung des Galleflusses bezeichnet, die zu einem Rückstau von gallepflichtigen Substanzen im Blut führt. Aufgrund der Pathogenese werden obstruktive und nichtobstruktive (meist durch Änderung der für die Gallebildung und Ausscheidung wichtigen Transportsysteme bedingte) Cholestasen unterschieden. Eine ganze Reihe von Prozessen kann zum obstruktiven Ikterus führen. Etwa 40% sind sogenannte chirurgische Fälle. Bei den gutartigen stehen Gallensteine, bei den bösartigen Pankreas-tumore im Vordergrund. Bei den nichtobstruktivi-

ven Ursachen stehen virale und toxische Hepatitiden und Autoimmunkrankheiten, primäre biliäre Zirrhose und primäre sklerosierende Cholangitis, im Vordergrund.

Durch eine Cholestase werden in zeitlicher Abhängigkeit die zelluläre Funktion der Hepatozyten auf zytoplasmatischer und Membranebene geschädigt. Histopathologische Veränderungen zeigen Pigmentation der Hepatozyten, die sich bis in die periportalen Regionen ausbreiten kann, daneben Zeichen der Degeneration mit Bildung von «Schaumzellen» und Ballonierung der Zellen [10]. Sogenannte Leberzellrosetten sind typische Zeichen einer längerdauernden Cholestase, bestehend aus aufgeweiteten biliären Kanalikuli umgeben von mehr als zwei Hepatozyten in pseudotubulärer Anordnung [11]. Auf Membranebene kommt es vor allem zu veränderter Lokalisation von Enzym- und Transportproteinen, Änderung der Lipidzusammensetzung und einer gestörten Integrität der «tight junction» [12, 13]. In der Literatur wird über mehrere Fälle von exzessiv erhöhtem Gallefluss (bis zu 8 Liter/Tag) berichtet bei Patienten nach Drainage einer Obstruktion des Ductus hepatocholedochus [2, 3, 14, 15]. Diese Drainage von hohen Volumina von Galle mit entsprechendem Verlust von Natrium sowie Chlorid und Bikarbonat ging einher mit dem klinischen Bild einer metabolischen Azidose und Dehydratation.

Die Behandlung in diesen Fällen bestand aus Flüssigkeits- und Elektrolytersatz sowie Rückführen der Galleflüssigkeit via Refeeding oder Magensonde [2, 16]. Eine rasche klinische Besserung zeigte sich auch bei Fällen, in denen eine Umwandlung der externen in eine interne Drainage durchgeführt wurde [3]. Als medikamentöse The-

rapie wurde Somatostatin eingesetzt mit einer deutlichen Reduktion des Flusses [2, 17].

Die pathophysiologischen Mechanismen, die diesem Phänomen zugrunde liegen, wurden einerseits im Tierversuch, aber auch bei einer Gruppe von Patienten nach Cholezystektomie und Einlage eines T-Drains studiert [5, 6]. In diesen Studien konnte elegant gezeigt werden, dass das Verhältnis der Gallesekretion und des Galleflusses nicht linear verläuft und daher vor allem der gallesekretionsabhängige Gallefluss gesteigert ist. Vor allem in der Patientengruppe mit einer bereits präoperativ manifesten Obstruktion des ableitenden Gallengangsystems wurde diese Zunahme des gallesekretionsabhängigen Galleflusses manifest. Eine Erklärung kann die im Tierversuch nachgewiesene Hyperplasie der kleinen Gallengänge sein [7], die zu einer sekretinsensitiven Hypercholerese führt. Andere Studien haben diesen Mechanismus im Tierversuch bestätigt [18]. In-vitro-Versuche an isolierten Cholangiozyten zeigen eine sekretininduzierte Zunahme des Levels von c-AMP [19]. Nicht nur wird eine Erhöhung der Zahl der Cholangiozyten durch die Cholestase induziert, sondern auch die Dichte der Sekretinrezeptoren auf der einzelnen Zelle [9].

Im klinischen Alltag sollte an die Möglichkeit einer Hypercholerese nach der Behebung einer biliären Obstruktion gedacht werden. Dadurch können ein relevanter Volumenverlust sowie entsprechende Elektrolytveränderungen und Störungen des Säure-Base-Haushaltes rechtzeitig erkannt werden. Die therapeutischen Möglichkeiten sind neben dem adäquaten Flüssigkeits- und Elektrolytersatz der Einsatz von Somatostatin oder die interne Drainage, welche zu einer Rezirkulation des Gallesekretionspools führt.

Literatur

- Haussinger D, Gerok W, Sies H. The effect of urea synthesis on extracellular pH in isolated perfused rat liver. *Biochem J* 1986;236:261–5.
- Weigand K. Post-cholestatic hypercholeremia in a patient with malignant obstruction of the bile ducts. *Schweiz Med Wochenschr* 1993;123:1351–3.
- Sandborn WJ, et al. High-volume postobstructive choleremia after transhepatic external biliary drainage resolves with conversion to internal drainage. *J Clin Gastroenterol* 1993;17:42–5.
- Carrasco CH, Zornoza J, Bechtel WJ. Malignant biliary obstruction: complications of percutaneous biliary drainage. *Radiology* 1984;152:343–6.
- Preisig R, et al. Postoperative choleremia following bile duct obstruction in man. *Rev Fr Etud Clin Biol* 1969;14:151–8.
- Accatino L, et al. The effect of complete biliary obstruction on bile secretion. Studies on the mechanisms of postcholestatic choleremia in the rat. *J Lab Clin Med* 1981;97:525–34.
- Alpini G, et al. Biliary physiology in rats with bile ductular cell hyperplasia. Evidence for a secretory function of proliferated bile ductules. *J Clin Invest* 1988;81:569–78.
- Alpini G, et al. Upregulation of secretin receptor gene expression in rat cholangiocytes after bile duct ligation. *Am J Physiol* 1994;266:G922–8.
- Tietz PS, et al. Upregulation of secretin receptors on cholangiocytes after bile duct ligation. *Regul Pept* 2001;97:1–6.
- Green RM, Crawford JM. Hepatocellular cholestasis: pathobiology and histological outcome. *Semin Liver Dis* 1995;15:372–89.
- Schaffner F, et al. Mechanism of cholestasis. 4. Structural and biochemical changes in the liver and serum in rats after bile duct ligation. *Gastroenterology* 1971;60:888–97.
- Fricker G, Landmann L, Meier PJ. Extrahepatic obstructive cholestasis reverses the bile salt secretory polarity of rat hepatocytes. *J Clin Invest* 1989;84:876–85.
- Landmann L. Cholestasis-induced alterations of the trans- and paracellular pathways in rat hepatocytes. *Histochem Cell Biol* 1995;103:3–9.
- Taber DS, Stroehlein JR, Zornoza J. Work in progress: hypotension and high-volume biliary excretion following external percutaneous transhepatic biliary drainage. *Radiology* 1982;145:639–40.
- Friman S, Filipsson S, Svanvik J. Hypercholeremia after release of protracted extrahepatic cholestasis. Case report. *Acta Chir Scand* 1989;155:355–6.
- Foutch PG, Sawyer RL, Sanowski RA. The biliogastric shunt: a method for simultaneous internal diversion of bile and enteric feeding in patients with cancer. *Gastrointest Endosc* 1989;35:440–2.
- Sleisenger MH, et al. Sleisenger & Fordtran's gastrointestinal and liver disease; pathophysiology, diagnosis, management. 6th edition. Philadelphia: Saunders; 1988.
- Tietz PS, et al. Somatostatin inhibits secretin-induced ductal hypercholeremia and exocytosis by cholangiocytes. *Am J Physiol* 1995; 269:G110–8.
- Kato A, Gores GJ, LaRusso NF. Secretin stimulates exocytosis in isolated bile duct epithelial cells by a cyclic AMP-mediated mechanism. *J Biol Chem* 1992;267:15523–9.

Korrespondenz:
Dr. J. Beltinger
Abteilung Gastroenterologie
Medizinische Universitätsklinik
Kantonsspital Bruderholz
CH-4101 Bruderholz
johannes.beltinger@ksbh.ch