

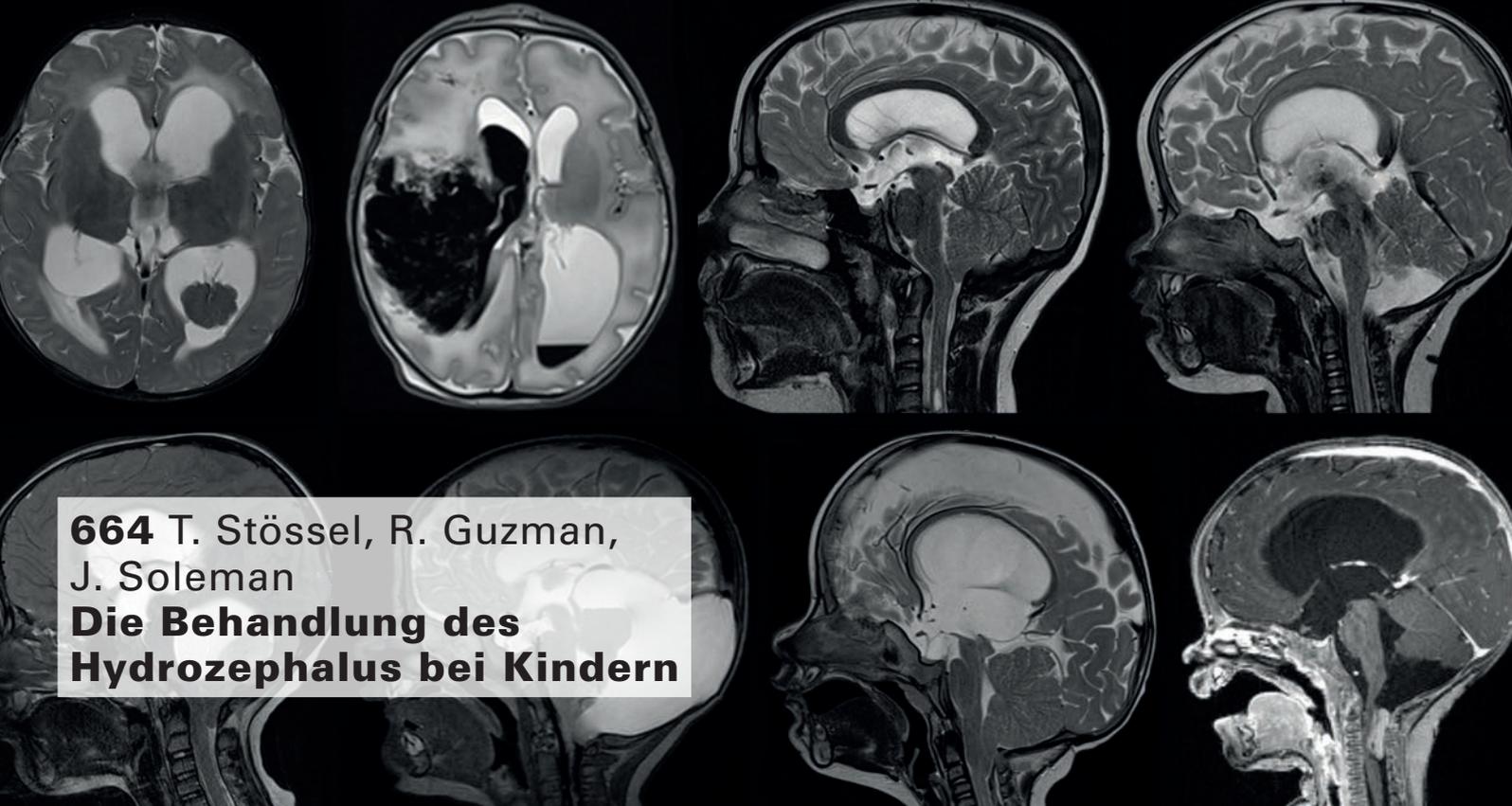
Swiss Medical Forum

675 M. Ringwald, A. Anichini,
C. Sartori
**Wenn alles zu zittern
beginnt ...**

678 M. J. White,
S. Degrauwe, B. Walder
**Kaputte Hüfte und
gebrochenes Herz**

682 G. Forgo,
T. Finkenstaedt, S. Morf
**Eine Hyponatriämie
kommt selten allein**

664 T. Stössel, R. Guzman,
J. Soleman
**Die Behandlung des
Hydrozephalus bei Kindern**



Wir danken allen Ärztinnen und Ärzten, die Tag für Tag zur Wiedereingliederung von Verunfallten beitragen.



Unser Dank gilt den kompetenten Ärztinnen und Ärzten und dem engagierten Pflegepersonal, aber auch den Arbeitgebern und den Betroffenen selber. Denn ihnen allen ist es zu verdanken, dass immer mehr Menschen nach einem Unfall wieder in ihr gewohntes Leben zurückkehren können. Nähere Informationen über das Case Management der Suva unter www.suva.ch/unfall.

suva

Wissenschaftliche Redaktion: Prof. Dr. Nicolas Rodondi, Bern (Chefredaktor); Prof. Dr. Martin Krause, Kreuzlingen (stellvertretender Chefredaktor); Prof. Dr. Stefano Bassetti, Basel; Prof. Dr. Idris Guessous, Genf; Prof. Dr. Lars C. Huber, Zürich; Prof. Dr. Reto Krapf, Liestal; Prof. Dr. Gérard Waeber, Lausanne; Prof. Dr. Maria Monika Wertli, Bern

Advisory Board: PD Dr. Daniel Franzen, Zürich; Dr. Jérôme Gauthey, Biel; Dr. Francine Glassey Perrenoud, La Chaux-de-Fonds; Dr. Daniel Portmann, Winterthur; Prof. Dr. Claudio Sartori, Lausanne; PD Dr. Stefan Weiler, Zürich

Redaktion im Verlag: Dr. Ana M. Cettuzzi-Grozaj; Dr. Susanne Redle

Peer reviewed journal: Alle Einreichungen werden durch die wissenschaftliche Redaktion des SMF geprüft; alle wissenschaftlichen Beiträge werden zudem externen Gutachtern vorgelegt (Peer reviewing).

Kurz und bündig

R. Krapf

660 Kurz und bündig

Damit Sie nichts Wichtiges verpassen: unsere Auswahl der aktuellsten Publikationen.

Übersichtsartikel

T. Stössel, R. Guzman, J. Soleman

664 Die Behandlung des Hydrozephalus bei Kindern

Eine frühe Behandlung ist essentiell, da sie grossen Einfluss auf Entwicklung und Lebensqualität hat. Sie erfolgt bis auf wenige Ausnahmen operativ, wobei die Operationstechnik altersabhängig ist.

Was ist Ihre Diagnose?

R. Porret, M. Rousakis, M. Obeid, G. Waeber

672 Eine eigenwillige Hypotonie

Ein 81-jähriger Patient wird aufgrund der Verschlechterung seines Allgemeinzustands ins Spital eingeliefert. Er berichtet von Schüttelfrost, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Appetitlosigkeit und Gewichtsverlust seit einigen Tagen.

M. Ringwald, A. Anichini, C. Sartori

675 Wenn alles zu zittern beginnt ...

Ein 77-jähriger Patient mit bekannter paranoider Schizophrenie, die mit Neuroleptika behandelt wird, wird aufgrund einer kürzlichen Verschlechterung seiner Geh- und Gleichgewichtsstörungen hospitalisiert.

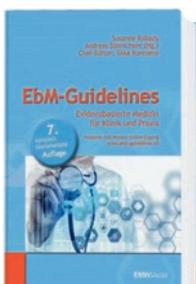
M. J. White, S. Degrauwe, B. Walder

678 Kaputte Hüfte und gebrochenes Herz

Eine 83-jährige Patientin wird mit einer Schenkelhalsfraktur hospitalisiert. Im Labor fallen erhöhte kardiale Marker mit ventrikulärer Dysfunktion auf.

EbM-Guidelines

Evidenzbasierte Medizin für Klinik und Praxis



Susanne Rabady, Andreas Sönnichsen
EbM-Guidelines
Evidenzbasierte Medizin für Klinik und Praxis
 7, komplett überarbeitete Auflage, 2018. 1568 Seiten, mit zahlreichen, hauptsächlich schwarz-weißen Abbildungen und Tabellen.
 Gebunden.
 CHF 171.–
 ISBN 987-3-03754-115-9
 EMH Schweizerischer Ärzteverlag AG

Das Buch
 Das gesamte Fachwissen der allgemeinmedizinisch-internistischen Grundversorgung. Das Standardwerk – über 1600 Seiten sicheres Wissen.

Die Online-Version
 Fortlaufend aktualisiert, noch mehr Inhalte, Bilder, Videos und Audiobeispiele. Links zu den Cochrane-Library-Beiträgen, Evidence Summaries. Jahresabonnement online CHF 158.–, mehr Info und Bestellung auf www.ebm-guidelines.ch

Die Mobile-Version
 Die EbM-Guidelines sind für alle mobilen Endgeräte wie Tablets und Smartphones ohne Zusatzkosten nutzbar.



Verkauf der EbM-Guidelines durch EMH nur innerhalb der Schweiz. Weitere Informationen finden Sie unter shop.emh.ch

Ihre Bestellmöglichkeiten: +41 (0)61 467 85 55 | auslieferung@emh.ch | shop.emh.ch
 EMH Schweizerischer Ärzteverlag AG, Escherbergstrasse 8, CH-4122 Muttenz

Was ist Ihre Diagnose?

G. Forgo, T. Finkenstaedt, S. Morf

682 Eine Hyponatriämie kommt selten allein

Ein bis anhin gesunder 26-jähriger Patient stellte sich auf dem Notfall vor aufgrund von Schnupfen, Halsschmerzen und Übelkeit seit drei Tagen. Zusätzlich beklagte er frontal betonte, neuartige, heftige Kopfschmerzen.

Der besondere Fall

T. Türkmen, C. Schneider Taverna, M. Krause

686 Cetuximab-induzierte Hypomagnesiämie

Eine 75-jährige Patientin mit einem Adenokarzinom des Colon sigmoideum entwickelt während der Therapie mit Cetuximab eine schwere Hypomagnesiämie und eindrückliche enzephalopathische Symptome.

Swiss Medical Events

Veranstaltungen aus dem Kongresskalender auf events.emh.ch.

Stöbern Sie in unserem Online-Shop!

Entdecken Sie unser Angebot an Fachbüchern, Kriminalromanen oder Kinderbüchern.

shop.emh.ch



Impressum

Swiss Medical Forum – Schweizerisches Medizin-Forum
Offizielles Fortbildungsorgan der FMH und der Schweizerischen Gesellschaft für Allgemeine Innere Medizin

Peer reviewed journal
Das Swiss Medical Forum ist im «Directory of Open Access Journals» (DOAJ) gelistet und erfüllt damit die Vorgabe des SIWF an eine Zeitschrift mit Peer reviewing.

Redaktionsadresse: Maria João Brooks, Redaktionsassistentin SMF, EMH Schweizerischer Ärzteverlag AG, Farnsbürgerstrasse 8, 4132 Muttenz, Tel. +41 (0)61 467 85 58, office@medicalforum.ch, www.medicalforum.ch

Manuskripteinreichung online:
<http://www.edmgr.com/smf>

ISSN: Printversion: 1424-3784 / elektronische Ausgabe: 1424-4020
Erscheint jeden 2. Mittwoch

Verlag: EMH Schweizerischer Ärzteverlag AG, Farnsbürgerstrasse 8, 4132 Muttenz, Tel. +41 (0)61 467 85 55, www.emh.ch

© EMH Schweizerischer Ärzteverlag AG (EMH), 2021. Das Swiss Medical Forum ist eine Open-Access-Publikation von EMH. Entsprechend gewährt EMH allen Nutzern auf der Basis der Creative Commons-Lizenz «Namensnennung – Nicht kommerziell – Keine Bearbeitungen 4.0 International» das zeitlich unbeschränkte Recht, das Werk zu vervielfältigen, zu verbreiten und öffentlich zugänglich zu machen unter den Bedingungen, dass (1) der Name des Autors genannt wird, (2) das Werk nicht für kommerzielle Zwecke verwendet wird und (3) das Werk in keiner Weise bearbeitet oder in anderer Weise verändert wird. Die kommerzielle Nutzung ist nur mit ausdrücklicher vorgängiger Erlaubnis von EMH und auf der Basis einer schriftlichen Vereinbarung zulässig.

Abonnemente FMH-Mitglieder:
FMH Verbindung der Schweizer Ärztinnen und Ärzte, Elfenstrasse 18, 3000 Bern 15, Tel. +41 (0)31 359 11 11, Fax +41 (0)31 359 11 12, dlm@fmh.ch

Andere Abonnemente:
EMH Kundenservice, Postfach, 4601 Olten
Tel.: +41 (0)44 305 82 38
emh@asmq.ch

Abonnementspreise: zusammen mit der Schweizerischen Ärztezeitung 1 Jahr CHF 395.– / Studenten CHF 198.– zzgl. Porto; ohne Schweizerische Ärztezeitung 1 Jahr CHF 175.– / Studenten CHF 99.– zzgl. Porto

Anzeigen:
Markus Will
Leiter Sales
Tel. +41 (0)61 467 85 97
markus.will@emh.ch

Hinweis: Die angegebenen Dosierungen, Indikationen und Applikationsformen, vor allem von Neuzulassungen, sollten mit den Fachinformationen der verwendeten Medikamente verglichen werden.

Herstellung: Vogt-Schild Druck AG, www.vsdruck.ch

printed in
switzerland





Virale Atemwegs-Infekte?

Prophylaxe und Therapie

EchinaMed® forte

- ▶ Senkt Risiko von wiederkehrenden Infekten um 35% ($p < 0.001$)
- ▶ Senkt Gesamtrisiko für Komplikationen um 50% ($p < 0.001$)
- ▶ Senkt Komplikations-Risiko für Pneumonien um 65% ($p < 0.001$)

Kassenpflichtig
in der
Grundversicherung!



Konsultieren Sie bitte vor der Verschreibung die Fachinformation im Arzneimittelkompendium der Schweiz.

Abgekürzte Fachinformation: EchinaMed® forte Resistenzt-Tabletten, Pflanzliches Heilmittel. **Z** 1 Tablette enthält die eingeengten Extrakte (Extr. spissum) entspr. der Tinktur aus frischem, blühendem Kraut von Rotem Sonnenhut (Echinaceae herbae extr. spiss. corresp. Echinacea purp.: Herba T.) 1'140 mg sowie der Tinktur aus der frischen Wurzel von Rotem Sonnenhut (Echinaceae radice extr. spiss. corresp. Echinacea purp.: Radix T.) 60 mg, sowie Hilfsstoffe (Excip. pro compr.) **I** Zur Steigerung der körpereigenen Abwehr bei Anfälligkeit gegen Erkältungskrankheiten sowie bei fiebrigen Erkältungskrankheiten. **D** Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren bei einer Anfälligkeit gegenüber Erkältungen (Vorbeugung): 2 mal täglich 1 Tablette ca. ½ Stunde vor den Mahlzeiten im Munde zergehen lassen oder mit etwas Flüssigkeit einnehmen. Akut: Erwachsene: 2 mal täglich 2 Tabletten. **AE** Kontraind.: Korbblütlerallergie. Aus grundsätzlichen Erwägungen sollten EchinaMed® forte Tabletten bei Autoimmun-Erkrankungen, Leukosen oder Multipler Sklerose nicht angewendet werden. Schwangerschaft/Stillzeit: Über die Anwendung entscheidet der Arzt. Unerw. Wirk.: In seltenen Fällen wurden bei Echinacea-Zubereitungen Überempfindlichkeitsreaktionen (wie Hautausschläge) beobachtet. In diesem Fall ist die Behandlung sofort zu unterbrechen. Liste [D]. **Packungen à 40 und 120 Tabletten. Kassenpflichtig. A.Vogel AG, CH-9325 Roggwil, www.avogel-company.ch**

Literatur:

Schapowal A, Klein P, Johnston SL. Echinacea reduces the risk of recurrent respiratory tract infections and complications: a meta-analysis of randomized controlled trials. Adv Ther. 2015; 32(3):187-200.

Kurz und bündig

Prof. Dr. med. Reto Krapf

Fokus auf... Primärer Immnthrombozytopenie

- Definition: isolierte Thrombozytopenie (<100 000/μl) ohne Anämie/Leukopenie und andere bekannte Thrombozytopenieursachen.
- Wichtigste Differential-/Ausschlussdiagnosen (sekundäre Immnthrombozytopenien): Medikamente, Infekte (vorwiegend viraler Art), thrombotische Thrombozytopenien (heparin-, vakzineinduziert, thrombotisch-thrombozytopenische Purpura, hämolytisch-urämisches Syndrom), chronische lymphatische Leukämie, autoimmune Erkrankungen wie Lupus erythematodes.
- Zeitliche Einteilung: neu diagnostiziert (<3 Monate), persistierend (3–12 Monate), chronisch (>12 Monate).
- Pathogenese: humorale und zelluläre Autoimmunität gegen Megakaryozyten und Plättchen. Aber: Anti-thrombozytäre Antikörper haben eine zu tiefe Sensitivität, um diagnostisch hilfreich zu sein!
- Mechanistisch: erhöhte periphere Destruktion von mit Antikörpern beladenen (opsonisierten) Plättchen, vor allem in der Milz.
- Klinik: Blutungsdiathese (Petechien, Purpura und grössere Blutungen), keine Splenomegalie, systemisch vor allem Müdigkeit / erhöhte Ermüdbarkeit.

N Engl J Med. 2021, doi.org/10.1056/NEJMoa2100596.
Verfasst am 29.08.2021.

Praxisrelevant

Totale Prostatektomie: offen, laparoskopisch oder roboterassistiert?

Laut einer kürzlichen Analyse sind die drei Operationsmethoden hinsichtlich Kontrolle des lokalisierten Prostatakarzinoms untereinander resultatmässig vergleichbar [1]. In einem prospektiven Vergleich bei mehr als 1400 Taiwanesen (je etwa ein Fünftel laparoskopisch oder offen operiert, drei Fünftel mittels Roboterassistenz) war die roboterassistierte radikale Prostatektomie den beiden anderen Optionen bezüglich Nebenwirkungen überlegen [2]: kürzere Hospitalisation, weniger Bluttransfusionen, weniger postoperative Schmerzen, bessere erektile Funktionen und etwas weniger Inkontinenzen innerhalb eines postoperativen Beobachtungszeitraums von etwa drei Jahren. Onkologisch betrachtet sind also die drei Operationen äquivalent, aufgrund kleinerer Nebenwirkungszi-

denzen schwingt die roboterassistierte Chirurgie laut dieser Studie obenauf.

1 *J Clin Oncol.* 2018, doi.org/10.1200/JCO.18.00606.

2 *JAMA Netw Open.* 2021,

doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.20156.

Verfasst am 26.08.2021.

Händehygiene: Es braucht (mindestens) 20 Sekunden

Die hydrodynamische Schmierungstheorie («hydrodynamic lubrication theory») beschreibt physikalisch die Dynamik, wie lose anhaftende Partikel wie zum Beispiel Viren oder Bakterien von unebenen Oberflächen, die gegeneinander mit verschiedenen Flüssigkeiten dazwischen gerieben werden, weggewischt werden können.

Erleichtert stellen wir fest, dass dieser Prozess etwa den seit Langem, aber ohne überzeugende Evidenz empfohlenen 20 Sekunden des Händewaschens entsprechen. Eine kurz und bündige Rezitation der zu Beginn der Pandemie empfohlenen ersten Strophe von «Alle Vögel sind schon da» hat – im eher gemächlich schweizerischen Rhythmus gesungen – gezeigt, dass dann wirklich etwas mehr als 20 Sekunden verstrichen sind. Die Welt ist also – wenigstens in dieser Beziehung – wieder in Ordnung.

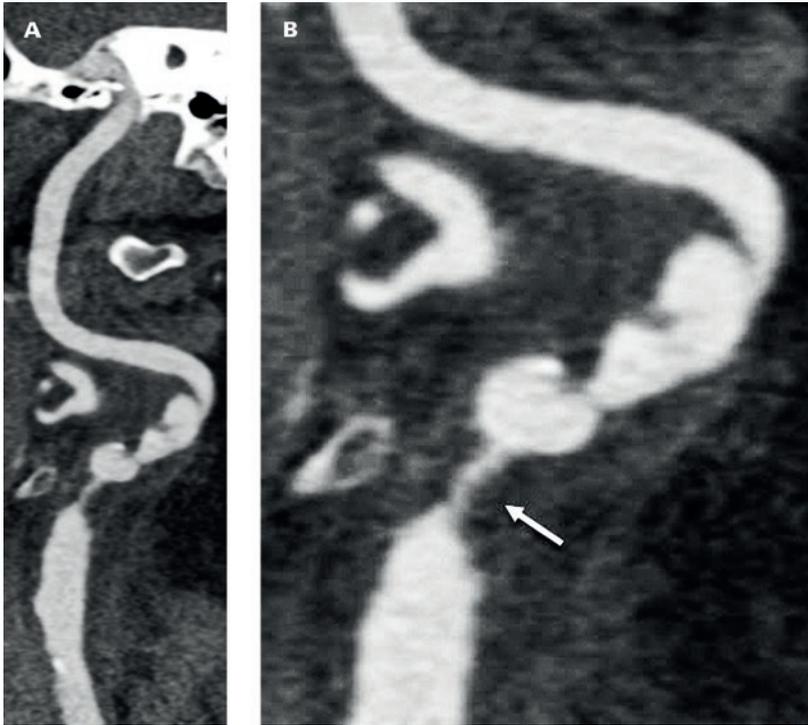
Phys Fluids (1994). 2021, doi.org/10.1063/5.0060307.

Verfasst am 27.08.2021.

Effekt der Endarterektomie versus Stenting bei hochgradiger, asymptomatischer extrakranieller Karotisstenose

Relevante Karotisstenosen (>50%) sind ein bedeutsamer Indexrisikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen allgemein und führen zu einer jährlichen Inzidenz von ipsilateralen Schlaganfällen von etwa 1%, wobei die Korrelation des Stenosegrades mit der späteren Schlaganfallinzidenz unklar ist.

Immerhin kann eine interventionelle Strategie (Endarterektomie oder Stenting-Verfahren) die Wahrscheinlichkeit zukünftiger Schlaganfälle bei hochgradigen Stenosen (70–99%) und weitgehend fehlenden Komorbiditäten senken, falls das periinterventionelle Risiko (Schlaganfall oder Tod) unter 3% liegt.



Kontrastgestützte CT-Angiographie der hirnvorsorgenden Arterien (Parasagittalschnitt; **A**: Übersicht, **B**: Ausschnitt) mit Darstellung einer hochgradigen Abgangsstenose der rechten Arteria carotis interna mit deutlichen Kaliberirregularitäten.

Wir danken Frau PD Dr. med. habil. Franca Wagner, Universitätsinstitut für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie, Inselspital Bern, herzlich für die freundliche Zurverfügungstellung der Abbildungen.

Stimmen die Resultate früherer Studien, dass Stenting und Endarterektomie äquivalent sind? Es scheint so, denn bei 1:1 zu den beiden Interventionen randomisierter 3625 britischer Patientinnen und Patienten waren beide Interventionen von 1% schweren Hirnschlägen/Mortalität und von zusätzlich 2% nicht invalidisierenden Insulten gefolgt. Also knapp an der früher erarbeiteten Wirksamkeitsgrenze. Die Interventionen sind somit in Bezug auf Nebenwirkungen bei diesen asymptomatischen Patientinnen und Patienten vergleichbar. Ob sie die – zwischenzeitlich verbesserten und laufend adaptierten – medizinischen Therapien angesichts dieser Nebenwirkungen weiterhin übertreffen, bleibt offen, da ein entsprechender Kontrollarm fehlt.

Lancet. 2021, doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01910-3.
Verfasst am 30.08.2021.

Für Ärztinnen und Ärzte am Spital

Heparin bei COVID-19: wann und wie?

SARS-CoV-2 infiziert zunächst die oberen, in zweiter Linie dann die unteren Luftwege (virale Pneumonitis), gefolgt – bei einem Teil der Betroffenen – von einer systemischen Entzündungsreaktion mit erhöhter Thromboseneigung («Thromboinflammation»).

Zwei grosse multinationale Studien suggerieren, dass bei schwerer COVID-19-Erkrankung (mit Versagen eines oder mehrerer Organe) die therapeutische Heparinisierung («klassisches» Heparin oder in >90% niedermolekulare Heparine) im Vergleich zur klassischen Thromboseprophylaxe die Überlebensaussichten oder Tage ohne künstlichen Organersatz *nicht* verbessert, während dies bei weniger schwerer (weniger fortgeschrittener) COVID-19-Erkrankung – bei allerdings erhöhter Inzidenz relevanter Blutungsepisoden – statistisch signifikant der Fall war [1, 2].

Die Gründe für die unterschiedlichen Resultate sind nicht klar: Fortgeschrittene Thrombosen mit sekundär zusätzlichen Organschäden in der Gruppe schwer kranker COVID-19-Patientinnen und -Patienten und das Treffen eines sekundär-prophylaktischen Fensters in der (noch) weniger schwer erkrankten Gruppe wäre eine naheliegende, wenn auch noch unbewiesene Erklärung.

1 *N Engl J Med*. 2021, doi.org/10.1056/NEJMoa2103417.

2 *N Engl J Med*. 2021, doi.org/10.1056/NEJMoa2105911.

Verfasst am 29.08.2021.

Neues aus der Biologie

Fortschritte bei der Behandlung der Endometriose in Sicht

Die Endometriose bezeichnet eine Krankheit, die durch extrauterines Vorkommen von endometriumähnlichem Gewebe mit konsekutiver Entzündung charakterisiert ist. Die Krankheit kommt bei etwa 5–10% der Frauen im reproduktionsfähigen Lebensabschnitt vor und ist durch Infertilität und rezidivierende Schmerzen gekennzeichnet.

Die Krankheit weist eine erbliche Komponente von hohen 50% auf. In solchen Familien ist die Krankheit mit einem Entzündungsgen, dem Neuropeptid-S-Rezeptor 1, NPSR1, assoziiert. In einem Mausmodell führte die Gabe eines Inhibitors des NPSR1 zu einer Reduktion der Entzündungsinfiltrate und der Schmerzintensität. Ein wichtiger Schritt, hoffentlich, zur Verbesserung der Therapie, die aktuell nur aus endokriner Modulation und chirurgischen Interventionen besteht.

Sci Transl Med. 2021, doi.org/10.1126/scitranslmed.abb6469.
Verfasst am 30.08.2021.

Lipoproteinunabhängige Arterioskleroseprävention durch APRIL?

LDL-Lipoproteine binden sich in der Intima mittlerer und grösserer Arterienwände an Heparansulfat-Proteoglykane. Folge davon sind eine Entzündung und eine Umformung («remodelling») der Arterienwände. Ein zirkulierendes Zytokin («a proliferation-inducing

ligand» [APRIL]) kann sich anscheinend selber an diese Proteoglykane anheften und somit die Bindung der LDL-Moleküle und die Initiation der schädlichen Intimaprozesse verhindern. APRIL selber oder medikamentöse Modulationen, wie dessen Bindung an die Heparansulfat-Proteoglykane zu Lasten der LDL-Lipoproteine verstärkt werden kann, stellen also interessante und innovative Präventiva/Therapeutika bei der Arteriosklerose dar.

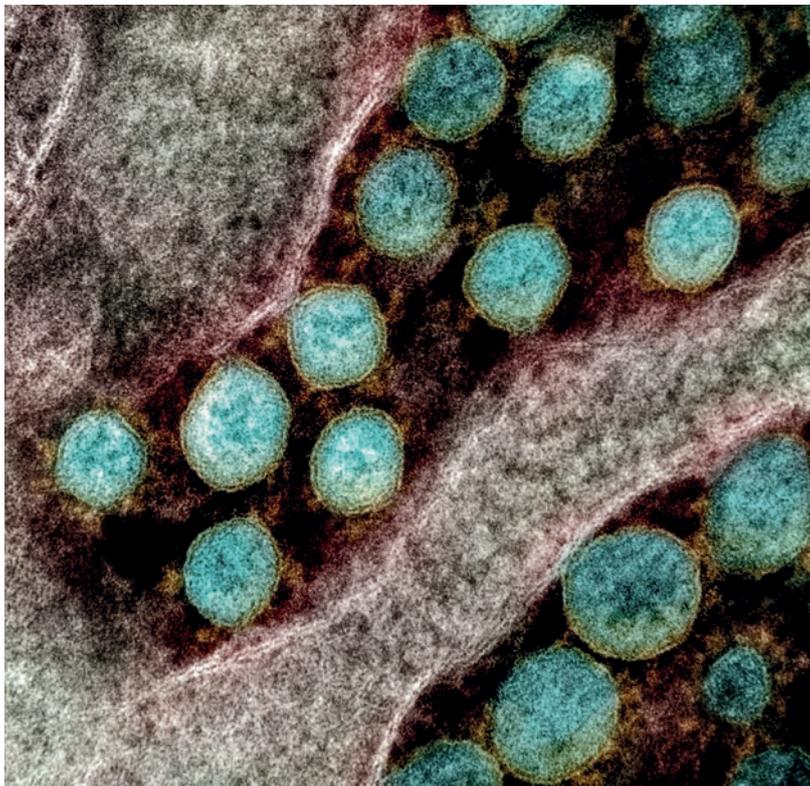
*Nature. 2021, doi.org/10.1038/s41586-021-03818-3.
Verfasst am 30.08.2021.*

Auch noch aufgefallen

Ursprung von SARS-CoV-2

Nach Ablauf der von US-Präsident Joe Biden vorgegebenen Frist von 90 Tagen publizierte die mit dieser Abklärung betraute «U.S. Intelligence Community», dass ihre Mitglieder bezüglich Ursprung des Virus (natürliches Übergreifen von einem Tier auf den Menschen oder Laborunfall) geteilter Meinung sind. Auch eine Reihe von Mikrobiologinnen und -biologen sehen einen Laborunfall weiterhin als mögliches, wenn auch noch zu beweisendes Szenario an. Fortsetzung folgt...

*Science 2021, doi.org/10.1126/science.abm1388.
Verfasst am 30.08.2021.*



Transmissionselektronenmikroskopische Aufnahme von SARS-CoV-2-Viruspartikeln (mit freundlicher Genehmigung von: National Institute of Allergy and Infectious Diseases).

Initiale Therapie bei primärer Immnthrombozytopenie

Hochdosierte Glukokortikoide und intravenöse Immunglobuline haben eine vergleichbare Ansprechrate (letztere etwas schneller) nach 12 Monaten von etwa 50%. Anhaltende Remissionen sind mit 20% aber enttäuschend tief.

Lohnt es sich, die Immunsuppression schon bei der initialen Therapie zu intensivieren? Ja, denn laut einer britischen Studie mit 120 Patientinnen und Patienten (mittlere Plättchenkonzentration bei Diagnose 7000/ μ l), die zwei Jahre nachverfolgt wurden, führte die Kombination von Prednison mit Mycophenolat-Mofetil im Vergleich zu Prednison allein zu einer hochsignifikanten Verdoppelung der Ansprechrate nach zwei Jahren (44 versus 22%). Infekte waren unter Mycophenolat-Mofetil/Prednison nicht häufiger, aber die Lebensqualität – vor allem wegen Müdigkeit (ein Kardinalsymptom der Grundkrankheit) – wurde von den Patientinnen und Patienten schlechter beurteilt. Siehe auch «Fokus auf...».

*N Engl J Med. 2021, doi.org/10.1056/NEJMoa2100596.
Verfasst am 29.08.2021.*

Gefunden, was intuitiv einleuchtet?

Laut einer grossen Multikohortenstudie (Europa, USA und Grossbritannien) vermindert das Arbeiten in einem intellektuell anspruchsvollen Beruf das Risiko einer (viele Jahre später auftretenden) Demenz. Die Demenzentwicklung korrelierte invers – allerdings mit marginaler Risikoalteration – mit Konzentrationen zirkulierender Plasmaproteine, von denen eine Rolle in der Synapto- und Axonogenese bekannt ist. Ob die intellektuelle Tätigkeit eine erworbene, gegen Demenz protegierende «Intervention» ist oder ob Patientinnen und Patienten mit per se niedrigerem Demenzrisiko nicht in diese Typen von Arbeiten selektiert werden, scheint eine offene Frage zu sein.

*BMJ. 2021, doi.org/10.1136/bmj.n1804.
Verfasst am 30.08.2021.*

Das hat uns gefreut

Hunde als medizinisches Fachpersonal

Das extrem differenzierte olfaktorische System von Hunden wurde in verschiedenen Projekten schon zum Nutzen der Diagnostik infektiöser und nicht infektiöser (namentlich onkologischer) Erkrankungen eingesetzt. Trainierte Hunde vermögen anscheinend durch olfaktorische Analyse biologischer Flüssigkeiten auch zu unterscheiden, ob diese von einer an COVID-19 erkrankten Person stammen. Eine erstaunliche Leistung!

Die praktische Anwendung dürfte an der Menge der benötigten Analysen scheitern. Kurz und bündig ergeben sich auch leichte Zweifel, ob die meist enorm hohen diagnostischen Sensitivitäten und Spezifitäten (typischerweise deutlich über 90%) von weniger kynophilen Forschergruppen so repliziert würden.

BMC Infect Dis. 2020, doi.org/10.1186/s12879-020-05281-3.

Verfasst am 26.08.2021, auf Hinweis von Frau Caroline Kiss, Basel.

Das hat uns nicht gefreut

Unehrlische Ehrlichkeitsforschung

Vielleicht kennen Sie den Verhaltensforscher Dan Ariely, der mehrere Laien-Bestseller zu den internen und externen Faktoren schrieb, wie wir zu individuellen Entscheidungen gelangen. Im Besonderen untersuchte er auch Faktoren, die über die Wahrscheinlichkeit entscheiden, ob wir eine ehrliche oder lügnerische Aussage machen. 2012 beschrieben er und seine Mitarbeiter, dass das Voranstellen (im Vergleich zur Positionierung am Schluss) eines Ehrlichkeitsversprechens vor Ausfül-

len eines Fragebogens, die Wahrscheinlichkeit, ehrliche Aussagen zu generieren, erhöhte. Allerdings konnte die Forschergruppe schon 2020 die eigenen Resultate nicht mehr reproduzieren [1, 2]. Nun kommt zweifelsfrei heraus, dass die ursprünglichen Daten sogar wissenschaftliche Fake News waren [3]. Die Arbeit ist jetzt zurückgezogen. Für «Kurz und bündig» ein vorläufiger, geradezu Kolleginnen und Kollegen verachtender Höhepunkt der gefälschten Medizineliteratur.

1 Proc Natl Acad Sci U S A. 2012, doi.org/10.1073/pnas.1209746109.

2 Proc Natl Acad Sci U S A. 2020, doi.org/10.1073/pnas.1911695117.

3 <https://www.buzzfeednews.com>

Verfasst am 26.08.2021.

Das «Kurz und bündig» finden Sie auch als Podcast unter emh.ch/podcast oder in Ihrer Podcast-App unter «EMH Journal Club»!



Stellenmarkt

Schweizerische Ärztezeitung



jobs.saez.ch

Stellen schreibt man dort aus, wo sie auch gefunden werden – im Stellenmarkt der Schweizerischen Ärztezeitung.

Nutzen Sie die neue digitale Karriere-Plattform der SÄZ:

- Suchabonnemente mit Benachrichtigungen bei neuen Stellen
- Bewerbungsmöglichkeit und Bewerberverwaltung direkt im Portal
- Benutzerfreundlich auf allen Endgeräten

Symptome und Therapie sind stark altersabhängig

Die Behandlung des Hydrozephalus bei Kindern

Tabea Stössel^{a,b}, BMed; Prof. Dr. med. Raphael Guzman^{a,b}; PD Dr. med. Jehuda Soleman^{a,b}

^a Klinik für Neurochirurgie und Abteilung für Kinderneurochirurgie, Universitätsspital Basel und Universitäts-Kinderspital Beider Basel (UKBB), Basel;

^b Medizinische Fakultät, Universität Basel, Basel

Die Ursachen und Symptome eines Hydrozephalus bei Kindern sind vielfältig und unterscheiden sich stark je nach Alter. Die Behandlung erfolgt bis auf wenige Ausnahmen operativ, wobei die Operationstechnik ebenfalls altersabhängig ist. Eine frühe Behandlung ist essentiell, da sie grossen Einfluss auf die Entwicklung und Lebensqualität des Kindes hat.

Einleitung/Definition

Beim Hydrozephalus handelt es sich um eine erworbene oder kongenitale Erweiterung der Liquorräume des Gehirns mit einem gleichzeitig erhöhten Hirndruck («intracranial pressure» [ICP]) aufgrund eines gestörten Gleichgewichts zwischen Liquorproduktion, Resorption und Zirkulation. Diese Imbalance führt zu einer Mehransammlung des Liquors in den Ventrikeln und den Subarachnoidalräumen, mit in der Folge einer Dilatation des Ventrikelsystems. Die Ventrikulomegalie ist vom Hydrozephalus abzugrenzen, da sie nicht mit einem erhöhten ICP einhergeht. Da der Hydrozephalus bei Kleinkindern häufig progressiv oder symptomatisch ist, stellt die operative Behandlung durch eine Liquorumleitung eine häufige Operation in der pädiatrischen Neurochirurgie dar. Eine Shunteinlage oder eine endoskopische Drittventrikulozisternostomie («endoscopic third ventriculostomy» [ETV]) ist bei den meisten Patientinnen und Patienten die effektivste Behandlung [1].

Ätiologie/Einteilung

Bislang gibt es keine einheitliche Klassifikation; die Einteilung in einen kommunizierenden respektive obstruktiven Hydrozephalus ist aber weit verbreitet. Mischformen der beiden sind jedoch häufig.

Obstruktiver Hydrozephalus

Ein obstruktiver Hydrozephalus ist gekennzeichnet durch eine Liquoransammlung, bedingt durch eine strukturelle Blockade des Liquorflusses innerhalb des

Ventrikelsystems. Die Ursachen hierfür sind mannigfaltig und reichen von Stenosen bis zu Tumoren. Meistens kommt es dadurch zusätzlich zu einem gesteigerten ICP. Bei Kindern ist dies die häufigste Hydrozephalusform [2].

Die Obstruktion kann im Foramen Monroi, im Aqueductus cerebri oder im vierten Ventrikel und seinen Abgängen vorliegen. Die Dilatation tritt dann in der Regel proximal der Obstruktion auf, am dominantesten typischerweise im direkt darüber liegenden Ventrikel [3].

Kommunizierender Hydrozephalus

Bei einem kommunizierenden Hydrozephalus kann der Liquor zwar frei im Subarachnoidalraum fließen, aber durch eine verminderte Resorption oder seltener durch eine vermehrte Produktion kommt es trotzdem zu einer Ansammlung der Flüssigkeit. Zu einer Störung der Resorption kommt es typischerweise durch eine Verstopfung oder Verklebung der Granulationes arachnoideales (z.B. nach einer Meningitis oder intraventrikulären Blutung) oder durch einen erhöhten Druck im venösen System, der dem ICP entgegenwirkt [3]. Eine gesteigerte Produktion ist in der Regel mit Plexustumoren assoziiert.

Ätiologie

Die Ursachen des Hydrozephalus sind stark vom Alter des Kindes abhängig. Säuglinge weisen häufig Blutungen (typischerweise bei Frühgeborenen), Meningitis und Entwicklungsabnormalitäten (Zysten oder Gefässmalformationen) als Ursache auf [4]. Bei Kleinkindern



Tabea Stössel



Abbildung 1: Säugling (vier Monate alt) mit den typischen Hydrozephaluszeichen: Sonnenuntergangsphänomen, prominente Stirn («frontal bossing»), vermehrte Venenzeichnung der Haut und Makrozephalie. Der Abdruck erfolgt im Einverständnis des/der Patienten/Patientin bzw. seiner/ihrer Eltern.

und Kindern bis zum 10. Lebensjahr sind die häufigsten Ursachen hingegen Tumoren und Aquäduktstenosen. Die Ursachen des Hydrozephalus bei Kindern unterscheiden sich stark von denen bei Erwachsenen.

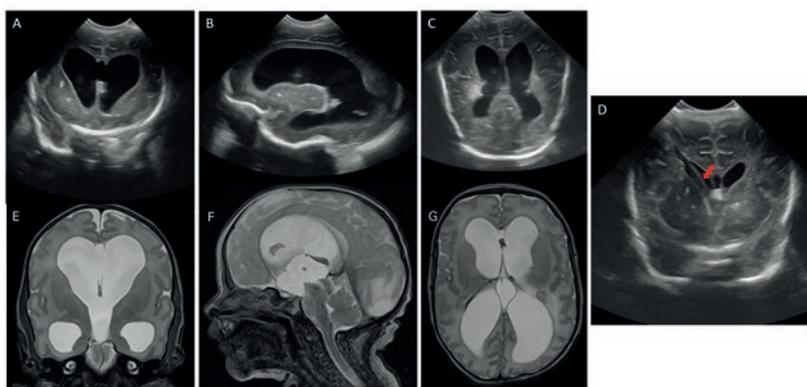


Abbildung 2: Transfontanelle Ultraschalluntersuchung (A–D) und Magnetresonanztomographie-(MRT-)Untersuchung (E–G) in koronarer (A), sagittaler (B) und axialer (C) Schnittführung eines Frühgeborenen mit postnataler Meningitis, das im Verlauf einen erhöhten Kopfumfang aufwies. Die initiale Untersuchung erfolgte mittels transfontanellem Ultraschall. Mehrere Lumbalpunktionen zur Druckentlastung wurden durchgeführt, bis das Kind ein Körpergewicht von über 2,5 kg erreichte. Eine MRT wurde durchgeführt, um ein «multilokulierter» Hydrozephalus mit infektionsbedingter Zystenbildung (was die Therapie beeinflussen würde) auszuschliessen (E–G). Es erfolgte die Behandlung mittels ventrikulo-peritonealem Shunt (VPS), was zum Stagnieren des Kopfwachstums und zu einer deutlichen Reduktion der Ventrikelbreite im postoperativen Ultraschall (D) führte. Der ventrikuläre Katheter ist gut sichtbar im Ultraschall und korrekt im rechten Seitenventrikel positioniert (Pfeil).

Es gibt sowohl kongenitale wie auch erworbene Ursachen, die man in vier grosse Gruppen entsprechend ihrer primären pathologischen Mechanismen einteilen kann (Tab. 1 und Abb. 1).

Symptome

Die klinischen Eigenschaften eines Hydrozephalus können stark variieren und sind durch den gesteigerten ICP und die daraus entstandene Dilatation der Ventrikel bedingt. Kleinkinder (in der Regel unter zwei Jahren), bei denen die Schädelnähte noch offen sind und das Kopfwachstum noch im Gange ist, haben weniger Symptome des gesteigerten ICP, da sich ihr Schädel dem grösseren Druck anpassen kann. Diese Kinder präsentieren sich oft mit einer prallen Fontanelle, einer Makrozephalie mit Perzentilensprung in der Wachstumskurve, «frontal bossing» (prominenter Stirn) und gelegentlich mit einem Sonnenuntergangsphänomen (Abb. 1). Bei älteren Kindern, deren Schädelnähte hingegen schon praktisch zusammengewachsen sind und der grösste Teil des Kopfwachstums abgeschlossen ist, gibt es keine Möglichkeit der Anpassung des gesteigerten ICP. Dementsprechend unterscheidet sich die Hydrozephalussyndromatik bei diesen zwei Altersgruppen (Tab. 2).

Diagnostik

Sobald klinische Zeichen für einen Hydrozephalus bestehen, wird die Diagnose mittels einer Bildgebung bestätigt. Bei Säuglingen mit offener Fontanelle wird in der Regel ein transfontanelärer Ultraschall durchgeführt (Abb. 2).

Falls dieser die Verdachtsdiagnose bestätigt, sollte eine Magnetresonanztomographie (MRT) in Narkose durchgeführt werden (Abb. 3). Die MRT dient dazu, die Ursache zu ermitteln und die Behandlung dementsprechend anzupassen und zu planen.

Bei Kleinkindern mit geschlossener Fontanelle wird in der Akutsituation die Computertomographie (CT) bevorzugt (meist keine Sedation oder Narkose nötig). Bei weniger dringlichen Fällen wird die MRT-Untersuchung bevorzugt [1].

Eine Lumbalpunktion (LP) ist zur Abklärung des kindlichen Hydrozephalus selten indiziert. Liegt aber ein Verdacht auf eine Infektion oder Entzündung vor, sollte eine LP durchgeführt werden, um den Liquor entsprechend untersuchen zu können. Vor einer LP sollte eine Bildgebung stattfinden, um einen okklusiven Hydrozephalus auszuschliessen, da dieser eine relative Kontraindikation für die LP darstellt [2].

Tabelle 1: Übersicht der Ursachen des Hydrozephalus bei Kindern [5].

Rein kommunizierender Hydrozephalus	Permanente Absorptionsstörung:
	<i>Primäre Formen</i> <ul style="list-style-type: none"> - Angeborene Malformationen des Gehirns (genetische und/oder entwicklungsbedingt) <i>Sekundäre Formen</i> <ul style="list-style-type: none"> - Pränatal: <ul style="list-style-type: none"> • Intrauterin posthämorrhagisch und postinfektiös - Postnatal: <ul style="list-style-type: none"> • Prämaturnität • Posthämorrhagisch • Postinfektiös • Venenstauungen bei: <ul style="list-style-type: none"> - Kraniosynostosen - Gefässmalformationen («Vein of Galen Malformation», durale Fisteln, arteriovenöse Malformationen) - Venöse Thrombosen (Obstruktion der oberen Hohlvene nach einer Herzoperation)
Kommunizierender Hydrozephalus mit einer obstruktiven Komponente	Verstärkte Sekretion durch Papillom oder Karzinom des Plexus choroideus
	Hirntumoren
	Zervikale Tumoren
	Infektionen mit intrakranieller Zystenbildung («multilokulierter» Hydrozephalus)
	Meningitis oder Enzephalitis mit einer sekundären Obstruktion
Obstruktiver Hydrozephalus mit einer transienten, milden kommunizierenden Komponente	Fehlbildungen:
	- Chiari Malformation Type 1
	- Arnold-Chiari-Malformation Typ 2 (im Rahmen einer Myelomeningozele)
	- Dandy-Walker-Malformation
	- Holoprosenzephalie
	- Enzephalozele
	- Lissenzephalie
	- Hydranenzephalie
	Intraventrikuläre Blutung mit Bildung eines Gerinnsels oder mit einer Fibrose im Aquaeductus cerebri oder mit einer intrakraniellen Zyste in der akuten Phase
	Folgen der intraventrikulären Blutung in der subakuten und späten Verlaufsphase
Arachnoidalzyste	
Rein obstruktiver Hydrozephalus	Chromosomale, syndromale und genetische Veränderungen:
	- X-linked Hydrozephalus
	- Osteogenesis imperfecta
- Kraniofaziale syndromatische Störungen (z.B. Crouzon-, Apert, Pfeiffer- Syndrom)	
Teil einer metabolischen Erbkrankheit:	
- Morbus Hurler	
- Achondroplasia	
Intrakranielle Zyste	
Aquäduktstenose	
«Fourth ventricular outlet syndrome» (FVOO)	

Tabelle 2: Übersicht der Symptome eines Hydrozephalus bei Kindern [1].

Bis zum 2. Lebensjahr	Ab dem 2. Lebensjahr
Abnormal hohe Schädelgrösse, meist >98. Perzentile für das jeweilige Alter	Keine Vergrößerung des Schädels, da Schädelnähte bereits verschlossen sind
Abnormal grosses Schädelwachstum mit Perzentilensprung in der Kopfmessung	Nackenschmerzen durch tonsilläre Herniation
Möglich sind kraniofaziale Disproportionen mit niedrig angesetzten Ohren und Augen	Neurologische Defizite begleitet von intellektuellen Defiziten und Lernbehinderungen bis hin zum Abfall der schulischen Leistungen
Beulige, straffe Ausbuchtung an der grossen vorderen Fontanelle («bombierte Fontanelle»)	Kopfschmerzen
Offene Schädelnähte	Nausea bis hin zum Erbrechen
Herabgesetzte Vitalzeichen (apnoeisch, bradykard, hyperten [Cushing-Reflex])	Papillenödeme bis hin zu Beeinträchtigungen des Sehens
Dilatation der Schädelvenen	Müdigkeit bis hin zum Koma
Okulomotorische Beschwerden durch Lähmung des Nervus oculomotorius	Lähmungen beim Aufwärtsblicken und Abduzieren des Auges
Sonnenuntergangssphänomen («sun setting eyes») durch Druck auf das Mittelhirntekum	Anzeichen einer sekundären Schädigung des Hypothalamus (wie eine verzögerte Pubertät oder Diabetes insipidus)
Spastische Erscheinungen, vermehrt in den unteren Extremitäten	Gangveränderungen begleitet von Ataxien und Spastizität der unteren Extremitäten

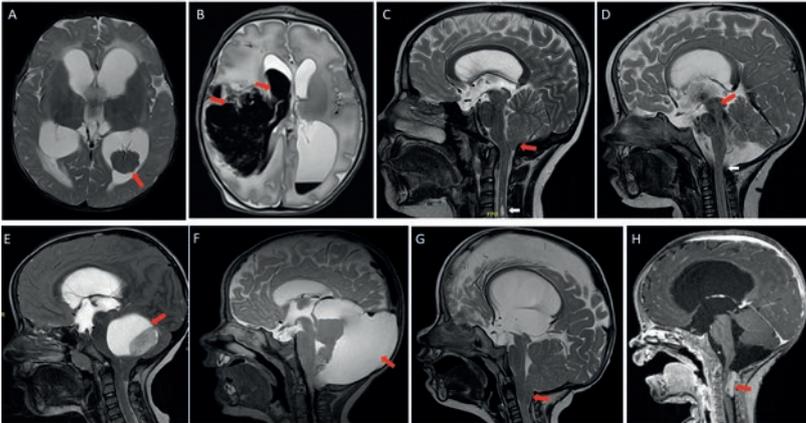


Abbildung 3: Magnetresonanztomographie-(MRT-)Untersuchung von Kindern mit verschiedenen Ursachen, die zu einem Hydrozephalus geführt haben. **A)** 5-monatiger Säugling mit Plexuskarzinom (Pfeil) im linken Seitenventrikel. Der Tumor wurde reseziert, der Patient benötigte trotzdem einen ventrikulo-peritonealen Shunt (VPS) im Verlauf. **B)** Frühgeborenes Kind mit frühgeburtlicher Hirnblutung Grad IV (Pfeile). Es erfolgte eine endoskopische Ausspülung und endoskopische Drittventrikulosternostomie (ETV), schliesslich wurde bei persistierendem Kopfwachstum ein VPS installiert. **C)** Kind mit Hydrozephalus und Chiari-I-Malformation (Pfeil rot) mit leichter Syringomyelie (Pfeil weiss). Eine ETV führte zur Besserung der Chiari-Malformation und Syringomyelie sowie der Hydrozephalus-Symptomatik. **D)** 9-monatiger Säugling mit Perzentilensprung in der Wachstumskurve des Kopfes und beginnender Papillenstauung. Die MRT zeigt einen kongenitalen kommunizierenden Hydrozephalus mit Flussartefakten im Aquädukt (Pfeil rot) und am Foramen magnum (Pfeil weiss). Es erfolgte die Behandlung mittels VPS. **E)** 6-jähriger Knabe mit okklusivem Hydrozephalus durch einen Tumor («juvenile pilocytic astrocytoma») der hinteren Schädelgrube (Pfeil). Nach der erfolgten kompletten Tumorentfernung hat sich der Hydrozephalus ohne weitere Behandlung erholt. **F)** 1,5-jähriges Kind mit persistierend offener Fontanelle und Makrozephalie. In der MRT zeigte sich eine Arachnoidalzyste (Pfeil) der hinteren Schädelgrube mit konsekutivem Hydrozephalus. Eine endoskopische Zystenfenestration und ETV (über ein frontales Bohrloch rechts) wurden durchgeführt. **G)** 1-jähriger Knabe mit bekannter Myelomeningozele (MMC), die intrauterin versorgt wurde, und einem postnatal stetig zunehmenden Kopfumfang. In der MRT zeigen sich eine Arnold-Chiari-II-Malformation (im Zusammenhang mit der MMC, Pfeil) und ein konsekutiver Hydrozephalus. Eine ETV wurde durchgeführt, worauf sich der Kopfumfang stabilisierte. **H)** 5-monatiger Säugling mit Makrozephalie, gewölbter Fontanelle und Hirndrucksymptomen. In der MRT ist ein zervikales, medulläres Lipom sichtbar mit konsekutivem Hydrozephalus. Als erster Schritt wurde das Lipom reseziert, jedoch lag ein persistierender Hydrozephalus vor, worauf im Verlauf ein VPS eingelegt wurde.

Therapie

Bis auf wenige Ausnahmen wird ein Hydrozephalus operativ behandelt. Operative Verfahren hängen von der Diagnose, Dringlichkeit sowie vom Alter und Gewicht des Kindes ab. Die definitive Behandlung kann entweder mittels eines Shunts – in der Regel ventrikulo-peritoneal (VPS), selten ventrikulo-atrial (VAS) oder ventrikulo-pleural (VPLS) (Abb. 4 A–C) – oder mittels ETV erfolgen (Abb. 4 G, H). Bei einem Frühgeborenen mit einem Gewicht unter 2,5 kg ist eine verzögerte Shunteinlage notwendig, weil bei diesen Kindern das Risiko für Infektionen, Okklusionen und Hautdurchbrüchen erhöht ist [5]. In solchen Fällen sind überbrückende Behandlungsmethoden wie repetitive LPs, transfontanelle Ventrikelpunktionen, die externe Ventrikeldrainage (EVD), der

ventrikulo-subgaleale Shunt (VSGS) oder die Einlage eines Rickham-Reservoirs (mit repetitiven Punktionen) notwendig (Abb. 4 D–F), bis eine definitive Behandlung mittels eines Shunts oder ETV möglich ist. Neue Studien zeigen auch den Vorteil einer endoskopischen Spülung/Ausräumung des Blutes, die bei Frühgeborenen zu niedrigeren Shuntraten nach intraventrikulärer Blutung führen sollte [14].

Obwohl die Operationsverfahren ähnlich zu den Verfahren bei Erwachsenen mit Hydrozephalus sind, sind bei Kindern mit Hydrozephalus die Handhabung, Operationstechnik, Indikationsstellung und der Zeitpunkt der Behandlung oft komplett verschieden, dies aufgrund der zugrunde liegenden Pathologie, den anatomischen und physiologischen Gegebenheiten beim Kind und des sozialen Umfelds. Deshalb sollte die operative Behandlung von Säuglingen und Kindern nur durch speziell ausgebildete Kinderneurochirurginnen/chirurgen in einem «kindergerechten» Setting durchgeführt werden. Ein schnell auftretender Hydrozephalus mit einem rapiden Anstieg des ICP ist ein Notfall, und in dieser Situation ist die Einlage einer EVD meist die Therapie der Wahl (Abb. 4 D). Hat der Hydrozephalus eine strukturelle Ursache, (z.B. Tumor des 4. Ventrikels), wird diese, falls möglich, primär behoben, ansonsten wird ein Shunt eingelegt oder eine ETV durchgeführt [6]. Der VPS zählt als Standardtherapie, VAS und VPLS werden nur selten implantiert (z.B. bei abdominalen Verwachsungen etc.). Der VPS besteht aus einem ventrikulären Katheter, der über ein frontales oder okzipitales Bohrloch (oder transfontanell bei Säuglingen, Abb. 4 B) stumpf transkortikal in den Ventrikel eingeführt wird. Idealerweise sollte die Spitze des ventrikulären Katheters am Foramen Monroi zu liegen kommen. Der Katheter wird dann an ein Ventil angeschlossen, das sich öffnet, wenn ein gewisser Hirndruck überschritten wird, wodurch Liquor abfließen kann. Sobald der Druck wieder sinkt, verschliesst sich das Ventil. Das Ventil wird dann wiederum an den peritonealen Katheter angeschlossen und mittels eines Tunnelierungsstabs, von kranial nach abdominal, subkutan abgeleitet. Nun wird der peritoneale Katheteranteil intraperitoneal eingelegt, wofür drei Methoden zur Verfügung stehen: Minilaparotomie (komplette Öffnung des Peritoneums), Trokar (kleine Inzision der oberen Schichten und anschliessend blinde, stumpfe Durchstossung des Peritoneums) oder die laparoskopische Einlage (Abb. 4 C) [7–9]. Es gibt programmierbare Ventile, bei denen man Änderungen der Ventileinstellung (Druck) mittels eines (magnetischen) Einstellungsgeräts transkutan (ohne Operation oder Narkose) vornehmen kann, falls der Patient Zeichen einer Unter- oder Überdrainage zeigt. Ande-

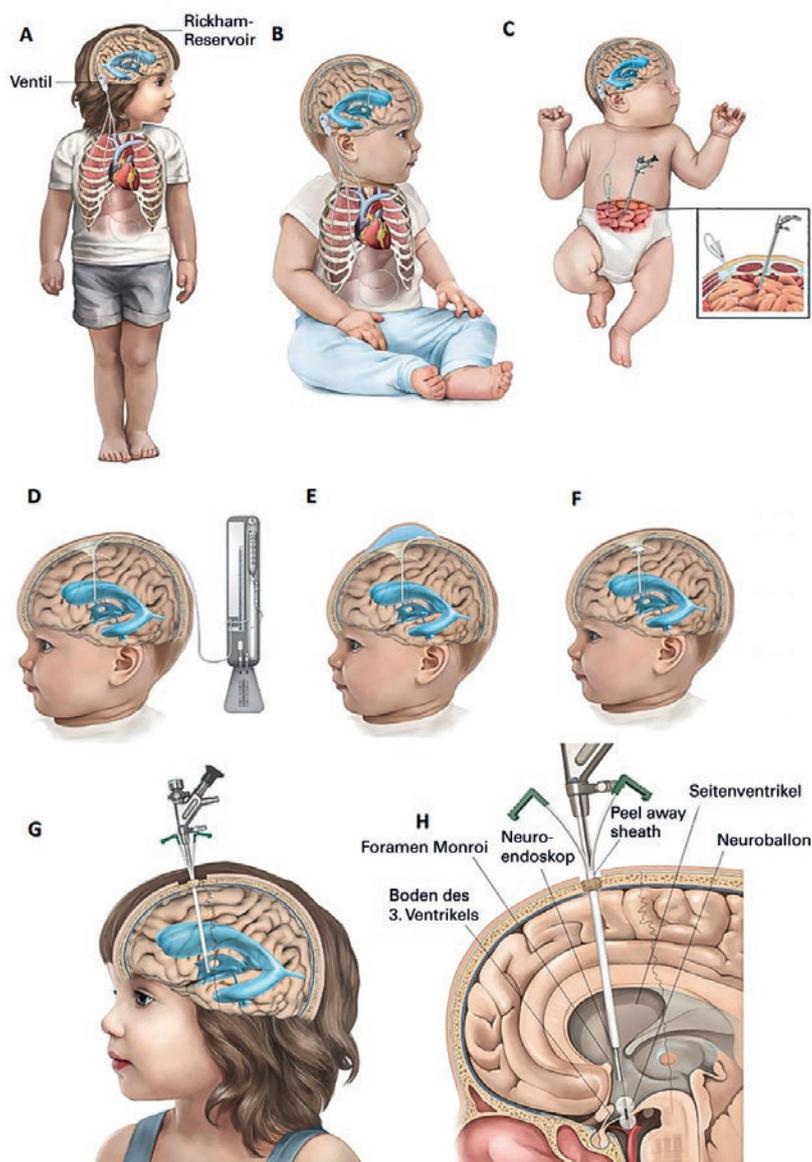


Abbildung 4: A und B) Darstellungen des ventrikulo-pleuralen, ventrikulo-peritonealen (VPS; am häufigsten angewandt) und ventrikulo-atrialen Shuntsystems (von links nach rechts) beim Kleinkind (A) und beim Säugling (B). Das System besteht aus einem Ventrikelkatheter, einem Ventil und einem distalen Katheter. Beim Kleinkind wird in der Regel ein Rickham-Reservoir eingesetzt. Beim Säugling wird der Katheter transfontanell eingeführt und meistens auf ein Rickham-Reservoir verzichtet. C) Darstellungen der laparoskopischen Einlage des distalen, peritonealen Katheters in einem Neugeborenen mit bereits erfolgter kranialer Einlage und Ventilimplantation und Detaildarstellung der laparoskopischen Einlage mit zwei Zugängen zur Peritonealhöhle, einerseits lateral der Rektusscheide für die Katheteranlage und andererseits über den Bauchnabel für das Laparoskop. D–F) Überbrückende Behandlungsmethoden bei einem Säugling durch externe Ventrikeldrainage (EVD) (D), ventrikulo-subgalealer Shunt (E), implantiertes Rickham-Reservoir (F). G und H) Endoskopische Drittventrikulostomie (ETV) mit Übersichtsdarstellung des endoskopischen ETV-Eingriffs (G) und Detaildarstellung des ETV-Eingriffs (H): Der Zugang erfolgt über ein frontales Bohrloch (in der Regel rechts), worüber ein «peel-away sheath» transkortikal in den Seitenventrikel eingebracht wird. Anschliessend erfolgt das Einführen des Neuroendoskops über das «peel-away sheath» durch das Foramen Monroi und die Durchführung der Stomie am Boden des 3. Ventrikels mittels Neuroballon.

rerseits werden teilweise auch fixe Druckventile eingesetzt, die von aussen nicht verstellbar sind. Diese werden vor allem bei Kindern angewendet, die im Verlauf häufig MRT-Untersuchungen benötigen (z.B. Tumorpatientinnen und -patienten), da sich die Druckeinstellung beim verstellbaren Ventil in der MRT verändern kann. Neueste programmierbare Ventile wie das POLARIS® oder das CERTAS® plus Ventil verstellen sich im Rahmen der MRT-Untersuchung laut Hersteller nicht, obschon eine Kontrolle der Einstellung von Zeit zu Zeit empfohlen wird. Die ventrikulären und peritonealen Katheter sind aus Silikon und meist antibiotisch imprägniert, da man zeigen konnte, dass diese imprägnierten Katheter (BACTISEAL®) das Risiko von Infektionen signifikant reduzieren [10]. Die Vorteile des VPS sind, dass er bei jeder Hydrozephalus-Form und in jedem Alter (ausser bei Babys unter 2,5 kg) eingesetzt werden kann. Der grösste Nachteil des VPS ist, dass die Infektionsrate relativ hoch ist (5–9%) und in bis zu 20–30% der Fälle eine Revision im Laufe des Lebens nötig wird [11].

Die ETV ist die ideale Behandlungsmethode beim Verschlusshydrozephalus, kann jedoch auch bei anderen Hydrozephalusformen eingesetzt werden [12]. Der Zugang zum Vorderhorn des lateralen Ventrikels wird durch ein Bohrloch erzeugt (beim Säugling durch die laterale Fontanelle), von wo man über das Foramen Monroi in den dritten Ventrikel gelangt. Anschliessend wird in den Boden des dritten Ventrikels eine Öffnung erzeugt und durch einen Ballon erweitert, dadurch kann der Liquor in die präpontine Zisterne und den Subarachnoidalraum abfliessen und von dort resorbiert werden (Abb. 4 G, H). Der Nachteil einer ETV ist die Abhängigkeit der Erfolgsrate vom Patientenalter, der Ätiologie des Hydrozephalus und der bisherigen Komplikationen. Die Vermeidung von Fremdkörperimplantationen, der geringere finanzielle Aufwand, die physiologischere Zirkulation des Liquors, die Langlebigkeit und geringere langfristige Komplikationen wie Infektionen und Fehlfunktionen sind Vorteile der ETV [13]. Die Erfolgsrate einer ETV wird durch den «ETV Success Score» (ETVSS) ermittelt (Tab. 3).

Behandlungsergebnisse und Nachbehandlung

Die operative Behandlung eines Hydrozephalus ist durch die direkte Auswirkung auf den ICP in erster Linie eine lebensrettende Massnahme. Mit dem Erreichen der Senkung des ICP wird auch das Kopfwachstum gestoppt, und negative Einflüsse auf die Entwicklung und den Zustand des Gehirns werden unterbunden. Zudem

Tabelle 3: Der «endoscopic third ventriculostomy success score» (ETVSS) ist die Summation der Punkte Alter, Ätiologie und Shunt-Einlage [12]. Als Beispiel: Ein 5 Monate altes Kind mit postinfektiösem Hydrozephalus ohne vorherige Shunt-Einlage hat einen ETVSS von 20%. Hingegen hat ein Kind im Alter von 11 Jahren mit Aquäduktstenose und ohne vorherige Shunt-Einlage einen ETVSS von 90%.

Punkte	Alter	Ätiologie	Bisherige Shunt-Einlage
0	<1 Monat	Postinfektiös	Ja
10	1 Monat bis <6 Monate		Nein
20		Myelomeningozele, intraventrikuläre Hämorrhagie, nicht tektaler Tumor	
30	6 Monate bis <1 Jahr	Tektale Tumoren, Aquäduktstenose andere	
40	1 Jahr bis <10 Jahre		
50	≥10 Jahre		

werden die Lebenserwartung und Lebensqualität durch die Operation gesteigert. In der auf die Operation folgenden Bildgebung achtet man vor allem auf eine Reduktion der Ventrikelgrösse, auf die Menge an Liquor über den Hirnhemisphären und auf den Grad des periventrikulären Ödems. Die Bildgebung sollte mit einer klinischen Beurteilung einhergehen, da sie nicht zwingend mit den neurokognitiven Folgeerscheinungen übereinstimmen muss. Bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten sollte man in den Nachuntersuchungen besonders auf den Verschluss der Schädelnähte, den

Korrespondenz:
PD Dr. med. Jehuda Soleman
Klinik für Pädiatrische
Neurochirurgie
Universitäts-Kinderspital
beider Basel (UKBB)
Spitalstrasse 33
CH-4056 Basel
jehuda.soleman[at]gmail.
com

Das Wichtigste für die Praxis

- Die Ursachen eines Hydrozephalus bei Kindern sind vielfältig und unterscheiden sich stark je nach Alter des Kindes. Zudem sind sie auch sehr verschieden von den Ätiologien bei Erwachsenen.
- Durch die unterschiedliche Anpassungsfähigkeit an den gesteigerten Hirndruck, bedingt durch den Verschlussgrad der Schädelnähte, sind verschiedene klinische Präsentationen möglich. Bei offenen Schädelnähten sind dies eine gewölbte Fontanelle, Makrozephalie mit Perzentilensprung in der Wachstumskurve, «frontal bossing» und ein Sonnenuntergangssphänomen. Sind die Schädelnähte bereits verschlossen, treten Nacken- und Kopfschmerzen, neurologische und intellektuelle Defizite begleitet von Lernbehinderungen, Nausea bis hin zu Erbrechen, Papillenödem und verstärkte Müdigkeit auf.
- Die Operationstechnik muss an das Alter des Kindes und an die Ätiologie angepasst werden. Hierfür ist eine Behandlung in hochspezialisierten Zentren mit ausgebildeten Fachärztinnen und Fachärzten der Kinderneurochirurgie und Kinderneuroanästhesie von Nöten, da die Behandlung oft sehr komplex ist.
- Bei Kindern ist die endoskopische Behandlung häufiger möglich als bei Erwachsenen.
- Die frühe Behandlung ist eminent wichtig, da sie grossen Einfluss auf die Entwicklung und Lebensqualität des Kindes hat.

Kopfumfang, das Erreichen einer aufrechten Haltung, das Wachstum und die altersentsprechende Reifung achten. Die Behandlung von Kindern mit Hydrozephalus ist oft komplex und lebensbegleitend und fordert eine interdisziplinäre Behandlung. Diese Säuglinge und Kinder sollten deshalb idealerweise in einem hochspezialisierten Zentrum mit ausgebildeten Fachärztinnen und Fachärzten der Kinderneurochirurgie, Kinderneuroanästhesie, Kinderneurologie, Neonatologie und Kinderintensivmedizin behandelt werden.

Verdankung

Die Autoren danken Frau Lucille Solomon für das Zeichnen der Illustrationen.

Disclosure statement

Die Autoren haben keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Literatur

- 1 Abou-Hamden A, Drake JM. Hydrocephalus. In: Principles and Practice of Pediatric Neurosurgery. Thieme; 2014. S. 89–99.
- 2 Haridas A, Tomita T. Hydrocephalus in children: Clinical features and diagnosis. UpToDate. Sep. 20, 2018. <https://www.uptodate.com/contents/hydrocephalus-in-children-clinical-features-and-diagnosis> (zugegriffen Juli 11, 2019).
- 3 Haridas A, Tomita T. Hydrocephalus in children: Physiology, pathogenesis, and etiology. UpToDate. Sep. 20, 2018. https://www.uptodate.com/contents/hydrocephalus-in-children-physiology-pathogenesis-and-etiology?topicRef=111138&source=see_link (zugegriffen Juli 11, 2019).
- 4 Welch K. The principles of physiology of the cerebrospinal fluid in relation to hydrocephalus including normal pressure hydrocephalus. Adv Neurol. 1975;13:247–332.
- 5 Messing-Jünger M. Surgical Management of Hydrocephalus. In: Handbook of Pediatric Neurosurgery. 1. Aufl., Thieme; 2018. S. 297–304.
- 6 Haridas A, Tomita T. Hydrocephalus in children: Management and prognosis. UpToDate, Sep. 20, 2018. https://www.uptodate.com/contents/hydrocephalus-in-children-management-and-prognosis?opicRef=110031&source=see_link (zugegriffen Juli 11, 2019).
- 7 Serafimova M, Soleman J, Stoessel T, Guzman R, Constantini S, Roth J, «Peritoneal insertion of shunts in children: comparison between trocar and laparoscopically guided insertion. Childs Nerv Syst. 2021;37(1):115–23.
- 8 Soleman J, Schneider CA, Pfeifle VA, Zimmermann P, Guzman R, Laparoscopic-Assisted Ventriculoperitoneal Shunt Placement in Children Younger Than the Age of 1 Year. World Neurosurg. 2017;99:656–61.
- 9 Karla RRS, Kestle J. Treatment of Hydrocephalus with Shunts. In: Principles and Practice of Pediatric Neurosurgery. Thieme; 2014. S. 100–118.
- 10 Mallucci CL, Jenkinson MD, Conroy EJ, Hartley JC, Brown M, Dalton J, et al. Antibiotic or silver versus standard ventriculoperitoneal shunts (BASICS): a multicentre, single-blinded, randomised trial and economic evaluation. Lancet. 2019;394(10208):1530–9.
- 11 Kahle KT, Kulkarni AV, Limbrick DD Jr, Warf BC. Hydrocephalus in children. Lancet. 2016;387(10020):788–99.
- 12 Kulkarni AV, Drake JM, Mallucci CL, Sgouros S, Roth J, Constantini S; Canadian Pediatric Neurosurgery Study Group. Endoscopic third ventriculostomy in the treatment of childhood hydrocephalus. J Pediatr. 2009;155(2):254–9.e1.
- 13 Vinchon M, Rekate H, Kulkarni AV. Pediatric hydrocephalus outcomes: a review. Fluids Barriers CNS. 2012;9(1):18.
- 14 Schaumann A, Bühler C, Schulz M, Thomale UW. Neuroendoscopic surgery in neonates – indication and results over a 10-year practice. Childs Nerv Syst. 2021 Jul 3. doi: 10.1007/s00381-021-05272-y. Epub ahead of print.

Die Patienten sind oft sehr dankbar, dass ihr Eisenmangel rasch behoben werden kann.

Prof. Dr. med. Gottfried Rudofsky, Chefarzt Endokrinologie und metabolische Erkrankungen, Leiter Stoffwechszentrum am Kantonsspital Olten, behandelt viele Patientinnen und Patienten nach bariatrischer Chirurgie. Eisenmangel kommt in dieser Patientengruppe häufig vor. Im Interview erklärt Prof. Rudofsky das Vorgehen bei der Eisensubstitution und warum die intravenöse Eisengabe für ihn die beste Option ist.

Prof. Rudofsky, welche Bedeutung hat Eisenmangel in Ihrer Praxis?

Prof. Dr. med. Gottfried Rudofsky: Wir sind ein grosses Zentrum für bariatrische Chirurgie bei adipösen Patientinnen und Patienten. Durch die Verkleinerung des Magens kommt es nach der Operation zu einer Malabsorption von Eisen. Deshalb besteht postoperativ oft ein eklatanter Eisenmangel, vor allem bei jüngeren Frauen, die noch menstruieren und da-

durch Eisen verlieren. Wir versuchen im Zentrum einen Eisenmangel nach einem bariatrischen Eingriff durch regelmässiges Screening möglichst frühzeitig zu erkennen.

Wie behandeln Sie einen Eisenmangel bei Ihren Patientinnen und Patienten?

Nach bariatrischer Chirurgie hilft nur die intravenöse Gabe von Eisen. Denn der operative Eingriff verändert den Magen-Darm-Trakt so stark, dass orales Eisen nur noch unzureichend aufgenommen werden kann. Zudem ist der Eisenbedarf oft sehr hoch; selbst wenn die Patienten Eisen über den Magen-Darm-Trakt aufnehmen könnten, würde die Therapie Monate dauern – und in dieser Zeit hätten die Betroffenen, wenn sie symptomatisch sind, ja weiterhin Beschwerden.

Ein weiteres Problem von oralem Eisen besteht darin, dass die Tabletten oft gastrointestinale Beschwerden auslösen. Für uns Ärzte und Ärztinnen wird es dann schwierig zu differenzieren, ob ein Patient Beschwerden hat als Folge der Operation – zum Beispiel wegen einer Nekrose oder Ulzeration – oder wegen der Eisentabletten. Deswegen sind wir hier grosse Fans der intravenösen Eisengabe. Damit kann man den Eisenmangel und die entsprechenden Symptome rasch beheben. Manchmal gehen wir auch so vor, dass wir mit einer intravenösen Gabe von Eisen die Eisenspeicher auf einen physiologischen Level bringen und danach versuchen, mit der oralen Gabe von Eisen diesen Level zu halten.

Wie ist die Akzeptanz der intravenösen Eisengabe bei Ihren Patientinnen und Patienten?

Die ist sehr gut. Viele haben schon einmal eine orale Eisentherapie versucht und die Erfahrung gemacht, dass diese Therapie nichts gebracht oder sogar zu Nebenwirkungen geführt hat. Die Patienten möchten lieber, dass der Eisenmangel rasch behoben wird. Sie sind oft sehr dankbar, dass das mit der intravenösen Eisengabe einfach gemacht werden kann – mit der Infusion haben sie kein Problem.

Wird das Eisen bei Ihnen im Zentrum oder bei der Hausärztin resp. beim Hausarzt verabreicht?

Nicht alle Hausärztinnen und Hausärzte bieten die intravenöse Eisengabe an, dann sind wir vom Zentrum am Zug. Ansonsten können die Patienten selbst entscheiden, wo sie für die Infusion hingehen wollen. Für diejenigen Patienten, die nicht gerade in der Nähe unseres Zentrums in Olten wohnen, ist die Gabe beim Hausarzt häufig einfacher.

Welche Erfahrungen machen Sie mit der Wirksamkeit der intravenösen Eisentherapie?

Sehr gute! Ich erkläre den Patientinnen und Patienten, dass eine Eiseninfusion nicht so wirkt wie eine Kopfschmerztablette: Die schluckt man und innerhalb einer halben Stunde ist der Schmerz weg. Eisen hingegen ist ein Baustoff und der Organismus braucht Zeit, um das Eisen in den Stoffwechsel aufzunehmen. Meines

Zur Person: Prof. Dr. med. Gottfried Rudofsky

Prof. Dr. med. Gottfried Rudofsky hat in Heidelberg (D) Medizin studiert und sich in der Folge auf Innere Medizin, Nephrologie und Endokrinologie/Diabetologie spezialisiert. Seit 2013 ist er am Kantonsspital Olten tätig, zunächst als leitender Arzt für Endokrinologie, Diabetologie und Klinische Ernährung, seit 2018 als Chefarzt und Leiter des Stoffwechszentrums. Im Stoffwechszentrum, das er massgeblich aufgebaut hat, werden Patient*innen mit Diabetes, Adipositas und Erkrankungen des Hormonhaushalts behandelt, inklusive der Vorbereitung von bariatrischer Chirurgie sowie den entsprechenden Nachkontrollen. Seit 2013 hat Gottfried Rudofsky eine Professur an der Universität Heidelberg. Seine Forschungsschwerpunkte sind die Optimierung konservativer Ansätze zur Gewichtsreduktion und Gewichtserhaltung, genetische Regulatoren des Gewichts sowie die Modulation des inflammatorischen Potentials bei Diabetes und Assoziationen mit diabetischen Spätschäden.

Wissens gibt es aber keine guten Daten dazu, wie lange es dauert, bis nach einer Eiseninfusion die Symptome des Eisenmangels nachlassen – ich sage immer, dass man zwei bis drei Wochen abwarten muss, bis der Effekt spürbar wird. Viele Patienten melden mir aber zurück, dass ihre Symptome schon nach einer Woche weg waren.

Wie steht es mit der Sicherheit?

In meinen Anfangszeiten als Arzt hat man intravenöses Eisen nur sehr ungern eingesetzt, weil die Präparate recht viele Nebenwirkungen hatten und die Venen stark reizten. Ich setzte diese Präparate eigentlich nur bei Dialyse-Patienten ein. Das hat sich mit den modernen Eisenpräparaten komplett geändert. Wir verwenden hier am Zentrum Ferinject (Eisencarboxymaltose) und sind damit sehr zufrieden, denn sowohl Wirksamkeit als auch Verträglichkeit sind gut. Wichtig ist einfach, dass man den Patienten sagt, dass sie während der Infusion den Arm schön ruhig halten, damit die Nadel nicht verrutscht und das Eisen ins Gewebe gelangt – dann gibt es ein «Bio-Tattoo». Das passierte uns ein-

mal, die braune Verfärbung in der Haut des betroffenen Patienten verschwand aber wieder.

Treten Hypophosphatämien auf?

Wir kontrollieren die Phosphatwerte vor den Infusionen, aber nicht danach, falls keine Symptome vorhanden sind. Ich kann mir nicht vorstellen, dass eine temporäre Hypophosphatämie problematisch sein soll, wenn man pro Jahr eine oder zwei Eiseninfusionen verabreicht. Gelegentlich sind Patientinnen und Patienten nach bariatrischen Operationen mangelernährt. Hier sollte man allenfalls vorsichtig sein. Hypophosphatämien nach einer Eiseninfusion sind für mich in der Regel aber eher ein Laborwert, nicht ein klinisches Problem.

Welche Rolle spielen Nachkontrollen des Eisenspiegels nach der Infusion?

Nachkontrollen sind eigentlich wichtig, werden in der Praxis aber zu selten durchgeführt. Wir im Zentrum sehen die Patientinnen und Patienten nach bariatrischer Chirurgie nur alle sechs Monate, die Eisenspiegel nach einer Eiseninfusion

sollten aber früher kontrolliert werden. Wir informieren die Hausärzte darüber, dass sie die Eisenspiegel nach drei Monaten prüfen sollen. Diese Kontrollen finden aber leider nur sehr selten statt. Das ist schade, denn wenn sich zeigt, dass die Eisenspiegel eines Patienten nach einer ersten Eiseninfusion immer noch zu niedrig sind, könnte der Hausarzt allenfalls eine zweite Eisengabe durchführen oder veranlassen. Auch das Bewusstsein der Patienten für solche Kontrollen ist leider nicht sehr hoch – auch wenn wir erklären, dass diese entscheidend sind, damit es nicht wieder zu einem Eisenmangel und Symptomen wie Müdigkeit, Haarausfall oder Unwohlsein kommt. Hier braucht es noch mehr Aufklärung.

Impressum

Dieser Text wurde realisiert durch Vifor Pharma Suisse.

Interview: Dr. med. Eva Ebnöther

Verantwortlich für den Inhalt dieses Beitrags

Vifor SA
Route de Moncor 10
Case postale
CH-1752 Villars-sur-Glâne
+41 58 851 61 11

Gekürzte Fachinformation

Ferinject®. Z: Eisencarboxymaltose. I: Eisenmangel, wenn orale Eisentherapie ungenügend wirksam, unwirksam oder nicht durchführbar ist. D: Die kumulative Gesamtdosis von Ferinject muss individuell berechnet werden. Ferinject kann als i.v. Infusion (verdünnt in 0,9% NaCl) oder als i.v. Injektion (unverdünnt) in wöchentlichen Einzeldosen von bis zu 20 mg/kg, maximal 1000 mg, bis zum Erreichen der berechneten kumulativen Gesamtdosis verabreicht werden. KI: Überempfindlichkeit gegenüber Wirkstoff oder Hilfsstoffen, Anämie ohne gesicherten Eisenmangel, Eisenüberladung, erstes Schwangerschaftstrimester. VM: Patienten vor jeder Verabreichung von Ferinject nach früheren UAW von i.v. Eisenpräparaten befragen. Nur anwenden, falls medizinisches Fachpersonal, das anaphylaktische Reaktionen bewerten und behandeln kann, sofort verfügbar ist, sowie nur in einer Einrichtung, in der alle Vorrichtungen zur Reanimation vorhanden sind. Patienten während mind. 30 Min. nach Verabreichung auf Anzeichen und Symptome einer Überempfindlichkeitsreaktion beobachten. Paravenöse Verabreichung kann eine braune Verfärbung und Reizung der Haut verursachen und ist deshalb zu vermeiden. Bei akuter oder chronischer Infektion, Asthma oder atopischen Allergien nur mit Vorsicht anwenden. Natriumgehalt von bis zu 5,5 mg/ml berücksichtigen. Parenterales Eisen kann zu Hypophosphatämie führen, die in den meisten Fällen vorübergehend und ohne klinische Symptome ist. In Einzelfällen wurde bei Patienten mit bekannten Risikofaktoren und nach dauerhafter höherer Dosierung über behandlungsbedürftige Hypophosphatämie berichtet. Patienten, die mehrfach höhere Dosen im Rahmen einer Langzeitbehandlung erhalten und zugrundeliegende Risikofaktoren aufweisen (z. B. Kalzium- und Phosphat-Malabsorption) sollten auf eine hypophosphatämische Osteomalazie hin überwacht werden einschließlich einer Kontrolle des Serumphosphats. Bei einer persistierenden Hypophosphatämie sollte die Behandlung mit Ferinject neu bewertet werden. S/S: KI im 1. Trimester, im 2. und 3. Trimester nur bei zwingender Indikation anwenden. Fetale Bradykardie kann infolge einer Überempfindlichkeitsreaktion der Mutter auftreten; Fetus sollte während der Verabreichung sorgfältig überwacht werden. UAW: Häufig: Hypophosphatämie, Kopfschmerzen, Gesichtsrötung (Flush), Schwindel, Hypertonie, Übelkeit, Reaktionen an der Injektions-/Infusionsstelle. Gelegentlich: Überempfindlichkeitsreaktionen vom Soforttyp, Parästhesien, Tachykardie, Hypotonie, Erröten, Dyspnoe, gastrointestinale Beschwerden, Dysgeusie, Hautausschlag, Pruritus, Urtikaria, Hautrötung, Myalgie, Rückenschmerzen, Arthralgie, Muskelkrämpfe, Gliederschmerzen, Fieber, Müdigkeit, Schmerzen im Brustkorb, peripheres Ödem, Schüttelfrost, Schmerz, Anstieg der AST, ALT, Gamma-GT, LDH und ALP. IA: Bei gleichzeitiger Verabreichung von oralen Eisenpräparaten ist deren Absorption reduziert. P: 5 Stechampullen zu 100 mg (2 ml) oder 500 mg (10 ml), 1 Stechampulle zu 500 mg (10 ml) oder zu 1000 mg (20 ml). Liste B. Detaillierte Informationen: www.swissmedinfo.ch. Zulassungsinhaber: Vifor (International) AG, CH-9001 St. Gallen. Vertrieb: Vifor AG, CH-1752 Villars-sur-Glâne. Stand: Mai 2021.

Auf der Suche nach einer Ursache

Eine eigenwillige Hypotonie

Raphaël Porret^a, dipl. Arzt; Markos Rousakis^b, dipl. Arzt; Dr. med. Michel Obeid^c; Prof. Dr. med. Gérard Waeber^d

^a Université de Lausanne; ^b Service de médecine interne, Centre hospitalier universitaire vaudois (CHUV), Lausanne;

^c Service d'immunologie et allergie, CHUV, Lausanne; ^d Département de médecine interne, CHUV, Lausanne

Fallbeschreibung

Ein 81-jähriger Patient wird aufgrund der Verschlechterung seines Allgemeinzustands ins Spital eingeliefert. Er berichtet von Schüttelfrost, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Appetitlosigkeit und Gewichtsverlust von 4 kg seit einigen Tagen. Seit zwei Monaten erhält er Ipilimumab und Nivolumab (die letzte Dosis vor zwei Wochen; beides Immuncheckpoint-Inhibitoren) zur Behandlung eines Nierenzellkarzinoms, aufgrund dessen er rechts bereits einer Nephrektomie unterzogen wurde. Er leidet an chronischer Niereninsuffizienz im Stadium G3a1 sowie an Hypertonie, die mit Enalapril behandelt wird. Im Status finden sich ein «Glasgow Coma Score» (GCS) von 15/15, eine Herzfrequenz (HF) von 104/min, ein Blutdruck (BP) von 90/56 mm Hg, eine Atemfrequenz (AF) 27/min sowie eine Sättigung von 94%. Der Patient hat 38,4 °C Fieber. Die Lungenauskultation ergibt knisternde Rasselgeräusche basal beidseits. Der übrige Status ist unauffällig. Die paraklinische Untersuchungen ergeben eine Leukozytenzahl von 11,5 G/l (Norm [N]: 4–10), ein Hämoglobin von 166 g/l (N: 133–177), eine Thrombozytenzahl von 125 G/l (N: 150–350; in der Regel im Normalbereich), eine Natriämie von 134 mmol/l (N: 135–145), Kaliämie von 5,4 mmol/l (N: 3,5–4,6), Kreatininämie von 219 mmol/l (N: 62–106; in der Regel bei 120), ein Gesamtbilirubin von 7 µmol/l (N: 0–21), ein C-reaktives Protein (CRP) von 41 mg/l (N: <10) sowie normale Leberwerte und ein unauffälliges Blutbild. Arterielle Blutgasanalyse mit pH 7,33 (N: 7,35–7,45), Kohlendioxid-Partialdruck (pCO₂) 31,7 mm Hg (N: 35–45), Sauerstoff-Partialdruck (pO₂) 95 mm Hg (N: 73–103), Bikarbonat 18,2 mmol/l (N: 22–26), Laktat 1,51 mmol/l (N: 0,63–2,44). In der Thorax-Röntgenuntersuchung findet sich eine Verschattung der rechten Lungenbasis, vereinbar mit einem alveolären Syndrom.



Raphaël Porret

Frage 1: Welche zusätzliche Untersuchung ist in diesem Stadium am wenigsten indiziert?

- Thorakoabdominale Computertomographie
- Blutkulturen
- PCR-Untersuchung des Stuhls auf *Campylobacter jejuni*, *Clostridioides difficile*, *Salmonella* spp., *Shigella* spp.
- Urinuntersuchung und -kultur
- Legionella-pneumophila*-Antigen im Urin

Angesichts eines solchen klinischen Bildes sollte zunächst nach einem infektiösen Fokus gesucht werden. Es werden daher zwei Paare von Blutkulturen und eine Urinkultur angelegt. Bei einem Patienten unter Immunsuppression sollte im Zusammenhang mit akutem Durchfall und Fieber der Stuhl auf Erreger, die man mit einer bakteriellen Gastroenteritis in Verbindung bringen könnte, untersucht werden. Zudem wird im Rahmen des Infektionsherdes, der im Thorax-Röntgen festgestellt wurde, nach *Legionella*-(L-) *pneumophila*-Antigen im Urin gesucht. Für eine thorakoabdominale Computertomographie (CT) ist es innerhalb des diagnostischen Prozesses jedoch noch zu früh.

Frage 2: Wie lautet Ihre Differenzialdiagnose?

- Sepsis pulmonalen Ursprungs
- Zytokin-Freisetzungssyndrom
- Nebenniereninsuffizienz
- Sepsis digestiven Ursprungs
- Alle Antworten sind korrekt

Tachypnoe, arterielle Hypotonie und Fieber deuten in erster Linie auf eine Sepsis, bestätigt mit einem Delta-SOFA-Score («Sequential Organ Failure Assessment») von 3 (der basale SOFA-Score des Patienten betrug 1, der neue Score-Wert hingegen 4). Denkbar ist eine pulmonale oder digestive Ursache. Bei vorliegender Hypotonie und bei Immuntherapie ist ausserdem eine Nebenniereninsuffizienz in Betracht zu ziehen. Möglicherweise liegt bei diesem Patienten das Zytokin-Freisetzungssyndrom (CRS) vor. Hierbei handelt es sich um eine systemische Entzündungsreaktion, die normalerweise unmittelbar nach Infusionen im Rahmen einer Chemotherapie oder von Biologika auftritt. Das CRS kann sich in Form vielfältiger Symptome äussern – von leichten grippeähnlichen Symptomen bis hin zu schweren, lebensbedrohlichen Manifestationen. Zu den benignen Symptomen gehören Fieber, Müdigkeit, Kopfschmerzen, Arthralgie, Myalgien, Hypotonie, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall und Atemwegssymptome bis hin zum Atemnotsyndrom in den schwersten Ausprägungen [1]. Allerdings spricht das späte Auftreten nicht für eine solche Ätiologie.

Angesichts dieser unterschiedlichen Ergebnisse und des starken Verdachts auf eine Sepsis pulmonalen oder gastrointestinalen Ursprungs bei einer immungeschwächten Person wird eine Antibiotikatherapie mit Piperacillin-Tazobactam begonnen. Am Tag darauf verschlechtert sich Allgemeinzustand des Patienten, mit einer mittleren arteriellen Hypotonie von 50 mm Hg, einer HF von 130/min, Temperatur von 38,6 °C und einer AF von 28/min. Im Status werden eine marmorierete Verfärbung der Haut und kalte Extremitäten festgestellt. Der arterielle Laktatspiegel beträgt 1,04 mmol/l. Laborchemisch finden sich eine Natriämie von 133 mmol/l, Kaliämie von 5,2 mmol/l, Kreatininämie von 348 mmol/l, ein CRP von 180 mg/l und eine Leukozytose von 13,9 G/l. Blutkulturen und Urinkultur sind steril, die Untersuchung auf das *L.-pneumophila*-Antigen im Urin ist negativ, ebenso die PCR-Untersuchung der Stuhlprobe. Der Patient benötigt reichliche Flüssigkeitszufuhr und Noradrenalin, um einen mittleren arteriellen Druck von über 65 mm Hg zu gewährleisten.

Frage 3: Was ist beim weiteren Management erforderlich? (Mehrere Antworten möglich)

- a) Thorakoabdominale CT
- b) Bestimmung des Plasmacortisols
- c) Einführung von Meropenem
- d) Einführung von Dobutamin
- e) Bestimmung der Tryptase

Bei einem Patienten mit Fieber und Hypotonie, der nicht auf eine empirische Antibiotikatherapie anspricht, sollte eine thorakoabdominale CT erfolgen, um nach einem tiefliegenden Infektionsherd zu suchen. Der mittels Immuntherapie behandelte Patient ist auf eine Nebenniereninsuffizienz hin zu untersuchen. Die Umstellung der Antibiotikatherapie mit Carbapenem ist nicht erforderlich, da keine Hinweise auf Enterobakterien vorliegen, die Beta-Laktamase mit erweitertem Spektrum erzeugen. Ferner sollte bei Behandlung des kardiogenen Schocks erwogen werden, aufgrund seiner inotropen und chronotropen Eigenschaften Dobutamin zu verabreichen. Der Patient zeigt angesichts eines normalen EKGs und pro-BNP-Spiegels keine Anzeichen einer Herzfunktionsstörung. Im Kontext einer Hypotonie nichtallergischen Ursprungs ist ein Tryptasetest nicht sinnvoll.

Die thorakoabdominale CT zeigt keinen tiefliegenden Infektfokus, bestätigte jedoch nicht den pulmonalen Herd, der auf dem Thorax-Röntgenbild rechtsbasal entdeckt wurde. Der Plasmacortisolspiegel beträgt um 8 Uhr morgens 20 nmol/l (N: 110–520).

Frage 4: Wie interpretieren Sie dieses Ergebnis?

- a) Die Untersuchung sollte durch die Bestimmung anderer Nebennierenhormone (Aldosteron, Katecholamine) ergänzt werden.
- b) Es sollte ein Synacthen-Test erfolgen.
- c) Die primäre Nebenniereninsuffizienz ist damit nachgewiesen.
- d) Die Nebenniereninsuffizienz ist damit nachgewiesen. Es sollte der ACTH-Spiegel bestimmt werden.
- e) Die Nebenniereninsuffizienz ist damit nachgewiesen. Es sollten die anderen Hypophysenhormone (TSH, FSH, LH, GH, PRL) bestimmt werden.

Durch einem Cortisolspiegel von über 550 nmol/l um 8 Uhr morgens kann eine Nebenniereninsuffizienz plausibel ausgeschlossen werden; ein Wert unter 85 nmol/l bestätigt sie hingegen [2]. Liegt der Wert in der Grauzone (zwischen 85 und 550 nmol/l), muss zur Bestätigung der Nebenniereninsuffizienz ein Synacthen-Stimulationstest erfolgen. Als Differenzierung zwischen primärer und sekundärer Nebenniereninsuffizienz ist ein ACTH-Plasmaspiegel von 2 ng/l erforderlich (N: 9–50). Es ist damit eine sekundäre Nebenniereninsuffizienz nachgewiesen. Man beachte, dass die Bestimmung anderer Nebennieren- und Hypophysenhormone nicht zur Differenzierung zwischen einem primären und sekundären Ursprung beiträgt.

Der Patient erhält einen Bolus von 100 mg Hydrocortison i.v., der ihn von den Amininen befreit und einen normalen Blutdruck wiederherstellen sollte. Die Hydrocortison-Behandlung wird auf 3× 50 mg i.v. täglich angepasst, und der weitere Verlauf ist zufriedenstellend.

Frage 5: Um welche Untersuchung ergänzen Sie diese Laborresultate?

- a) Hirn-Magnetresonanztomographie
- b) Echokardiographie
- c) Nebennieren-CT
- d) PET-CT
- e) Keine der Antworten ist korrekt

Eine Hirn-Magnetresonanztomographie (-MRT) ist indiziert, um bei sekundärer Nebenniereninsuffizienz und Immuntherapie nach einer Hypophysenerkrankung zu suchen. Eine Echokardiographie ist ohne Hinweis auf einen kardiogenen Schock nicht sinnvoll. Eine abdominale CT ist indiziert, wenn eine primäre Nebenniereninsuffizienz nachgewiesen wurde, um die Ursache der Nebennierenerkrankung (Neoplasie, Blutung, Infektion) zu ermitteln. Eine Positronenemissionstomographie-(PET)-CT ist in diesem klinischen Kontext nicht sinnvoll.

Aufnahmen der Hirn-MRT des Patienten sind in Abbildung 1 dargestellt. Sie zeigen eine normal grosse Hypophyse ohne Hinweise auf einen Tumor, eine Blutung oder Infektion. Dies deutet in Richtung einer

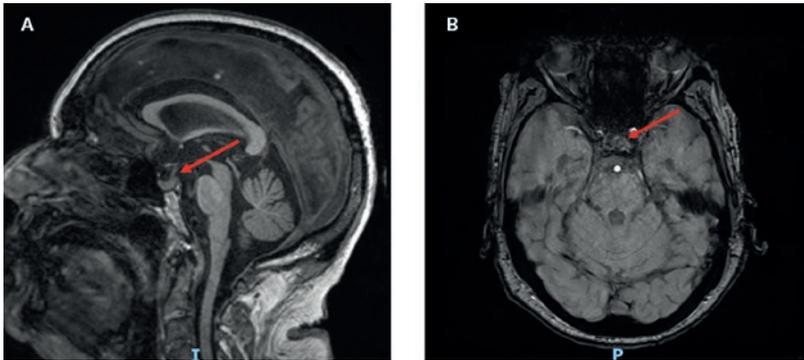


Abbildung 1: Hirn-Magnetresonanztomogramm, das eine unauffällige, nicht tumoröse Hypophyse zeigt, die keinen Kontrast aufnimmt (Pfeil). **A)** Sagittalschnitt, T1-gewichtete Spin-Echo-Aufnahme mit Gadolinium-Injektion. **B)** Axialschnitt, T1-gewichtete Spin-Echo-Aufnahme mit Gadolinium-Injektion.

Wir danken Dr. Silvia Pistocchi und Prof. Philippe Maeder (Abteilung für Radiodiagnostik und interventionelle Radiologie, Universitätsspital Lausanne) für die Auswertung dieser Aufnahmen.

Hypophysitis, auch wenn keine radiologischen Hinweise vorhanden sind. Die finale Verdachtsdiagnose ist also eine sekundäre Nebenniereninsuffizienz im Zusammenhang mit einer Hypophysitis unter Immuntherapie.

Der Patient wird mit einer morgens einzunehmenden Dosis Hydrocortison von 20 mg p.o. und – für den Fall, dass er am Tagesende eine besondere Aktivität plant – einer Reservedosis von 10 mg p.o. für den Nachmittag entlassen. Eine endokrinologische Nachbetreuung ist eingeleitet.

Diskussion

Die Inzidenz einer Nebenniereninsuffizienz als Folge einer immuntherapiebedingten Hypophysitis variiert je nach Art des verwendeten Checkpoint-Inhibitors. Bei einer dualen Therapie mit einem Anti-CTLA-4- (Ipilimumab) und einem Anti-PD1- (Nivolumab, Pembrolizumab) oder Anti-PD-L1-Antikörper (Atezolizumab, Avelumab, Durvalumab) beispielsweise wurde eine Inzidenz von 6,4% geschätzt [3]. Dabei kann das klinische Bild dem einer akuten Hypophysenerkrankung ähneln: Kopfschmerzen, Erbrechen, plötzliche Minderung der Sehschärfe, Meningismus, Hypotonie; dies kann zu einem Schock führen, wenn der Verlust der Hypophysenfunktion plötzlich eintritt und schwerwiegend ist [4].

Antworten:

Frage 1: a. Frage 2: e. Frage 3: a und b. Frage 4: d. Frage 5: a.

Was die Pathophysiologie betrifft, bewirkt der Rückgang des von der Hypophyse ausgeschütteten ACTH eine verminderte Glukokortikoidsekretion aus der faszikulären Zone der Nebenniere. Dieser Cortisolmangel kann zur Entwicklung einer Hypotonie beitragen, indem er die vaskuläre Reaktion auf Angiotensin II und Noradrenalin verringert. Ausserdem bewirkt er eine Reduzierung der Reninsynthese sowie eine Erhöhung der Prostazyklinproduktion.

Die Diagnose basiert auf der Bestimmung des Plasmacortisols, wenn ein klinischer und paraklinischer Verdacht vorliegt. Für die nächste zusätzliche Untersuchung ist dann der ACTH-Plasmawert ausschlaggebend. Im Falle einer primären Nebenniereninsuffizienz (mit erhöhtem ACTH) ist eine CT-Untersuchung des Abdomens im Hinblick auf einen Tumor, eine Blutung oder Infektion der Nebenniere indiziert. Wird jedoch eine sekundäre Nebenniereninsuffizienz (mit niedrigem ACTH- oder ACTH-Spiegel im unteren Normbereich) diagnostiziert, erfolgt eine Hirn-MRT, um einen raumfordernden hypothalamisch-hypophysären Prozess oder ein Empty-Sella-Syndrom als möglichen Hinweis auf eine Hypophysitis auszuschliessen.

Die Behandlung der akuten Nebenniereninsuffizienz basiert auf der intravenösen Verabreichung von Hydrocortison. Anschliessend wird die Hydrocortison-Dosis schrittweise reduziert, und wenn sich der Patient stabilisiert hat, geht man zu oraler Verabreichung über. Der auslösende Faktor ist zu korrigieren.

Abschliessend lässt sich sagen, dass die Immuntherapie das onkologische Management radikal verändert hat, indem sie eine deutlich verbesserte Prognose vieler Krebsarten ermöglicht. Angesichts der zahlreichen immuninduzierten (darunter auch endokrinologischen) unerwünschten Wirkungen sollte bei der Differentialdiagnose einer ungeklärten Hypotonie ohne offensichtlichen alternativen Ansatzpunkt eine Nebenniereninsuffizienz mit hohem klinischem Verdacht in Betracht gezogen werden. Die Bedeutung der Bestimmung von Plasmacortisol und ACTH ist unbestritten und steuert die weitere Vorgehensweise bei der Suche nach der zugrunde liegenden Ursache.

Disclosure statement

Die Autoren haben deklariert, keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag zu haben.

Literatur

Die vollständige Literaturliste finden Sie in der Online-Version des Artikels unter <https://doi.org/10.4414/smfm.2021.08685>.

Korrespondenz:
Raphaël Porret, dipl. Arzt
Service d'immunologie
et allergie
Département de médecine
Rue du Bugnon 46
CH-1011 Lausanne
raphael.porret[at]chuv.ch

Vorgehensweise und Diagnoseprozess

Wenn alles zu zittern beginnt ...

Maxime Ringwald^a, dipl. Arzt; Angelica Anichini^b, dipl. Ärztin; Prof. Dr. med. Claudio Sartori^a

Centre Hospitalier Universitaire Vaudois (CHUV), Lausanne: ^a Service de médecine interne; ^b Service de neurologie

Fallbeschreibung

Ein 77-jähriger Patient leidet an paranoider Schizophrenie, die mit Sulpirid und Haloperidol-Depot behandelt wird, und an arterieller Hypertonie, gegen die er Amlodipin und Olmesartan erhält. Der aktive Raucher wird aufgrund einer kürzlichen Verschlechterung seiner Geh- und Gleichgewichtsstörungen hospitalisiert. Bei der Anamnese gibt der Patient an, dass es ihm immer schwerer falle, alltägliche Tätigkeiten auszuüben, sich fortzubewegen und öffentliche Verkehrsmittel zu benutzen. Er geht derzeit mithilfe einer Krücke. Bei der klinischen Untersuchung wird ein seit kurzer Zeit bestehender Tremor an den oberen Extremitäten festgestellt. Eine Untersuchung der Geh- und Gleichgewichtsstörungen während eines stationären Aufenthalts in der jüngeren Vergangenheit (Vitaminaushalt, physiotherapeutische Analyse, Untersuchung auf allfällige kognitive Störungen) ergab keine Auffälligkeiten.

Frage 1: Was geht im Allgemeinen nicht mit Tremor einher?

- a) Essenzieller Tremor
- b) Chorea Huntington
- c) Anwendung von Arzneimitteln
- d) Parkinson-Krankheit
- e) Orthostatischer Tremor

Essenzieller Tremor geht vor allem mit einem Bewegungstremor einher, der meist die oberen Extremitäten mit diskreter Asymmetrie betrifft und im Allgemeinen hochfrequent ist.

Chorea Huntington ist eine seltene Erbkrankheit, die eher von choreatischen Bewegungsstörungen (unwillkürliche, exzessive, plötzliche, unvorhersehbare, rasch ablaufende, unregelmässige Bewegungen), Gleichgewichts- und Sprechstörungen als von Tremor geprägt ist.

Mehrere Arzneistoffe und Substanzen können Tremor auslösen, zum Beispiel: β -Adrenozeptoragonisten, Thyroxin, Valproinsäure, Haloperidol, Koffein, Alkohol ... Auch wenn bei der Diagnose der Parkinson-Krankheit nicht unbedingt ein Tremor vorliegen muss, sollte diese Diagnose erwogen werden, falls ein Ruhetremor festzustellen ist.

Orthostatischer Tremor ist eine seltene Tremorform. Es handelt sich um einen symmetrischen, hochfrequenten Tremor der Beine, der eher im Stehen als im Sitzen oder Liegen auftritt.

Frage 2: Welcher der folgenden Faktoren ist bei der Suche nach der Ursache des Tremors weniger aussagekräftig?

- a) Symmetrie
- b) Lokalisierung
- c) Amplitude und Frequenz
- d) Aktivierungsbedingungen
- e) Perinatale Anamnese

Bei der Klassifizierung eines Tremors muss die Beschreibung die Symmetrie, die anatomische Lokalisierung (obere oder untere Extremitäten, Kopf, Stimme), die Amplitude und Frequenz sowie die Aktivierungsbedingungen (Ruhe-, Halte- oder Bewegungstremor) umfassen (Abb. 1).

Die perinatale Anamnese ist bei der Suche nach der Ursache eines Tremors nicht nützlich. Es gilt allerdings zu erwähnen, dass es bestimmte seltene erbliche Formen wie den Tremor im Zusammenhang mit dem Fragiles-X-Syndrom (Ataxie-Syndrom) gibt, das durch eine geistige Retardierung gekennzeichnet ist und in 50% der Fälle mit einem Tremor einhergeht, der essenziellen Tremor ähnelt. Ausserdem ist festzuhalten, dass essenzieller Tremor sporadisch sein oder autosomal-dominant vererbt werden kann.

Unser Patient zeigt an den vier Extremitäten einen Ruhetremor mit geringer Amplitude und Frequenz, etwas stärkerer Ausprägung an den oberen Extremitäten sowie Betonung der linken Seite und des Mundes. Sein Gang ist kleinschrittig, mit vorgebeugtem Rumpf, und verdeutlicht den Tremor der oberen Extremitäten. Die Kehrtwendung ist etwas unsicher.

In kognitiver Hinsicht zeigt der Patient weder Verhaltensauffälligkeiten noch einen akuten Verwirrungszustand.

Frage 3: Welche Untersuchung ist am sinnvollsten, um bei diesem Patienten die Ursache des Tremors möglichst sicher zu bestimmen?

- a) Magnetresonanztomographie des Gehirns
- b) Bestimmung der Konzentration von Kupfer und Ceruloplasmin im Blut
- c) Lumbalpunktion
- d) DaTSCAN™ («Dopamine active transporter scan»)
- e) Elektroneurographie (ENMG)

Die Magnetresonanztomographie (MRA) des Gehirns ist nicht die Untersuchung erster Wahl zur ätiologischen Diagnose eines Tremors, ermöglicht jedoch den Nachweis struktureller Veränderungen, vaskulärer



Maxime Ringwald

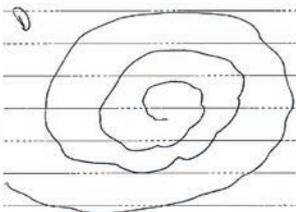
Merkmale der häufigsten Tremor-Formen				
	Parkinson-Krankheit	Essenzieller Tremor	Dystoner Tremor	Psychogener Tremor
Amplitude	Regelmässig	Regelmässig und gering	Unregelmässig	Variabel
Frequenz	4 bis 6 Hz	6 bis 12 Hz	Unregelmässig	Variabel, unter Umständen trainierbar
Anatomische Lokalisierung	– Einseitig oder asymmetrisch – Obere > untere Extremitäten	– Distal und sehr diskret asymmetrisch – Obere Extremitäten – Bisweilen Kopf- und Stimmtremor	Variabel je nach Lokalisierung der Dystonie: Blepharospasmus, Torticollis, Dystonie an der Hand (Schreibkrampf)	– Variabel (Veränderung im Verlauf der neurologischen Untersuchung möglich) – Verstärkung des Tremors bei der klinischen Untersuchung des betroffenen Körperteils, Ablenkbarkeit
Aktivierung	Ruhe	Bewegung > Halten der Position	Halten der Position und/oder Bewegung (oft aufgabenspezifisch)	Ruhe, Bewegung und Halten der Position
Archimedes-Spirale				
Schriftbild	Mikrographie	Normal oder gross	Normal	Variabel
Behandlung	Levodopa/ DOPA-Decarboxylasehemmer, Monoaminoxidase-(MAO)-B-Hemmer, dopaminerge Wirkstoffe, Anticholinergika nur bei Jüngeren mit vorwiegend Ruhetremor	Mögliches Ansprechen auf Alkohol, Betablocker, Primidon	Botulinumtoxin	Behandlung psychiatrischer Begleiterkrankungen

Abbildung 1: Merkmale der häufigsten Tremor-Formen.

Fehlbildungen und demyelinisierender Erkrankungen, die einen atypischen Tremor auslösen können.

Ein Morbus Wilson, dessen Diagnose unter anderem auf der Bestimmung der Konzentration von Kupfer und Caeruloplasmin im Blut beruht, kann sich durch Tremor äussern. In vorliegendem Fall ist die Diagnose aber wenig wahrscheinlich, da keine anderen neurologischen Symptome und keine für die Krankheit typische Organbeteiligung (etwa Ikterus, Hepatomegalie, neu auftretende psychiatrische Störung) vorliegen.

Die Lumbalpunktion ist zur Diagnosestellung bei Tremor nur selten indiziert.

Die Diagnose von Tremor beruht oftmals auf klinischen Faktoren, in nicht eindeutigen Fällen können sich allerdings bildgebende Verfahren als hilfreich erweisen. Die Szintigraphie mit Ioflupan (DaTSCAN™) ermöglicht die Untersuchung des dopaminergen Systems der Substantia nigra, indem die Dopamintransporter mithilfe einer radioaktiven Markersubstanz dargestellt werden (Ioflupan ist ein mit radioaktivem Iod 123 markiertes Kokain-Analogon). Die Markersubstanz bindet mit hoher Affinität an die präsynaptischen Dopamintransporter (DaT). So kann untersucht werden, ob im Zusammenhang mit dem Verlust dopaminergener Neuronen die Freisetzung von Dopamin aus der Substantia nigra in das Striatum sowie die Aktivität der Markersubstanz verringert sind (anormaler Befund). Diese Untersuchung ist bei einem

Zweifel an der Tremorursache am ehesten angezeigt, da sie insbesondere die Unterscheidung zwischen essenziellem Tremor, medikamentös bedingtem Parkinson-Syndrom (in beiden Fällen Normalbefund) und der Parkinson-Krankheit (Degeneration dopaminergener Neuronen) ermöglicht.

Die Elektroneuromyographie (ENMG) erlaubt keine Diagnosestellung, kann aber verwendet werden, um die Tremorfrequenz und das Muster der Muskelaktivierung zu untersuchen.

Abbildung 2 zeigt das Ergebnis der DaTSCAN™-Untersuchung bei unserem Patienten. Erkennbar sind die Asymmetrie des Signals sowie die ovale Form (und nicht kommaähnliche wie beim Normalbefund) von Nucleus caudatus und Putamen [1, 5].

Frage 4: Welche Diagnose ist am wahrscheinlichsten?

- a) Essenzieller Tremor
- b) Medikamentös bedingtes Parkinson-Syndrom
- c) Parkinson-Krankheit
- d) Lewy-Körper-Demenz
- e) Multisystematrophie (MSA)

Das verminderte DaT-Signal spiegelt den funktionellen Verlust präsynaptischer dopaminergener Neuronen wider, der mit einem «degenerativen» Parkinson-Syndrom kompatibel ist (Parkinson-Krankheit, Multisystematrophie, progressive supranukleäre Blickparese, Lewy-Körper-Demenz).

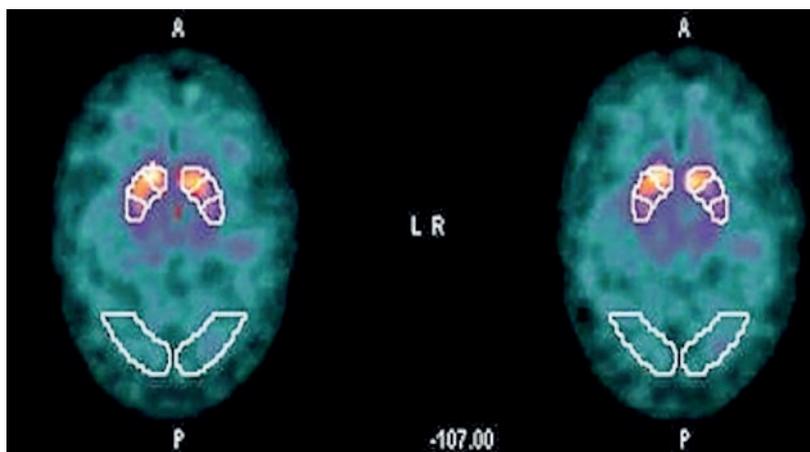


Abbildung 2: Der DaTSCAN™ unseres Patienten zeigt den mittelgradigen, beidseitigen (stärker ausgeprägt auf der linken Seite) Verlust dopaminerger Neuronen im Striatum, der derzeit das Putamen betrifft, während im Nucleus caudatus die Bindung noch vorhanden ist (bei einem positiven Befund wie in diesem Fall ist eine Asymmetrie und eine ovale anstatt einer kommaähnlichen Form festzustellen).

Bei essenziellem Tremor ist der DaTSCAN™-Befund hingegen normal, ebenso bei medikamentös bedingtem Parkinson-Syndrom [2].

Unser Patient leidet an der Parkinson-Krankheit. Die Differenzialdiagnose mit der Lewy-Körper-Demenz beruht auf dem Fehlen von demenziellem Syndrom und Halluzinationen. Der Patient zeigt keine Anzeichen urologischer oder erektiler Dysfunktion und auch keine orthostatische Hypotonie, die kennzeichnend für die Multisystematrophie (MSA) sind, zu Beginn einer Parkinson-Krankheit aber selten vorliegen.

Frage 5: Welche Behandlung ist am besten geeignet?

- Propranolol
- Memantin
- Intensivierung der Haloperidol-Gabe
- Ein Glas alkoholischen Getränks pro Tag
- Levodopa/ DOPA-Decarboxylase-Hemmer

Das Mittel der Wahl zur Behandlung der Parkinson-Krankheit ist die Kombination von Levodopa mit einem Decarboxylasehemmer.

Propranolol wird zur Behandlung von essenziellem Tremor eingesetzt.

Der Konsum geringer Alkoholmengen kann sich ebenfalls positiv auf essenziellen Tremor auswirken, wird aber aufgrund des Abhängigkeitsrisikos nicht empfohlen.

Memantin wird bei bestimmten Formen der Alzheimer-Krankheit verwendet, jedoch nicht gegen Tremor.

Antworten:

Frage 1: b. Frage 2: e. Frage 3: d. Frage 4: c. Frage 5: e.

Die Gabe von Haloperidol kommt nicht als Ursache für den Tremor bei unserem Patienten infrage. Aufgrund der potenziellen antidopaminergen Wirkung ist der Arzneistoff indes nicht zur Behandlung einer psychiatrischen Krankheit indiziert, wenn gleichzeitig eine Parkinson-Krankheit vorliegt.

Diskussion

Tremor ist die Bewegungsstörung, der man in der Praxis der ambulanten Medizin am häufigsten begegnet [2]. Es handelt sich um die rhythmische Oszillation eines Körperteils, die häufiger an den oberen Extremitäten vorkommt, aber auch an den unteren Extremitäten, am Kopf und an der Stimme feststellbar sein kann. Aufgrund der Oszillation kann der Tremor von anderen Bewegungsstörungen wie Chorea und Tics unterschieden werden. Tremor ist bisweilen schwer zu diagnostizieren, da er nur diskret auftreten und mit anderen klinischen Faktoren assoziiert sein kann, etwa mit Ataxie, Ablenkbarkeit und Bradykinesie. In der Praxis haben sich mehrere Diagnosemethoden als nützlich erwiesen: Dazu zählen der DaTSCAN™ und in klinischer Hinsicht die Beurteilung des Schriftbilds und einer gezeichneten Archimedes-Spirale, die am Krankenbett oder im Rahmen einer ambulanten Konsultation erfolgen kann (Abb. 1) [3].

Die Grunderkrankung unseres Patienten ist die Parkinson-Krankheit, die durch die Neuroleptika verstärkt oder offengelegt wurde. Zu bedenken ist, dass die Parkinson-Krankheit bei gleichzeitiger Gabe von Neuroleptika nicht ohne DATScan™ diagnostiziert werden kann, und zwar bis zu 18 Monate nach dem Absetzen des Wirkstoffs. Neben dem beschriebenen Tremor zeigte der Patient auch eine Kamptokormie (Haltungsstörung mit Beugung des Rumpfes nach vorn beim Gehen oder Sitzen), die beim Liegen auf dem Rücken vermindert war, eine Bradykinesie, eine Rigidität an der vier Extremitäten (verstärkt an der linken Seite), eine Hypomimie und Hypophonie.

Auch wenn bei Ruhetremor die Parkinson-Krankheit in Betracht gezogen werden muss, kann der Tremor bei rund 30 % der Fälle zum Diagnosezeitpunkt fehlen [4].

Verdankung

Die Autorin und die Autoren danken Dr. Gilles Allenbach, Facharzt für Nuklearmedizin, für die Interpretation der Bilder.

Disclosure statement

Die Autorin und die Autoren haben deklariert, keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag zu haben.

Literatur

Die vollständige Literaturliste finden Sie in der Online-Version des Artikels unter <https://doi.org/10.4414/smfm.2021.08701>.

Korrespondenz:
Maxime Ringwald, dipl. Arzt
Service de médecine interne
Centre Hospitalier Universitaire
Vaudois (CHUV)
Rue de Bugnon, 46
CH-1011 Lausanne
maxime.ringwald[at]
chuv.ch

Operation ja oder nein?

Kaputte Hüfte und gebrochenes Herz

Marion Jill White^a, dipl. Ärztin; Dr. med. Sophie Degrauwe^b; Prof. Dr. med. Bernhard Walder^a

Hôpitaux Universitaires de Genève, Genève: ^a Service d'Anesthésiologie, Département de Médecine Aiguë; ^b Service de Cardiologie, Département de Médecine

Fallbeschreibung

Eine 83-jährige Patientin mit bekanntem Status nach zerebrovaskulärem Insult, Bluthochdruck und zurückliegendem Nikotinabusus stürzt im häuslichen Rahmen. Es handelt sich um einen Unfall, es sind kein zeitgleich aufgetretener Bewusstseinsverlust, keine retrosternalen Schmerzen, Palpitationen und keine Dyspnoe erueierbar.

Auf dem Notfall präsentiert sich die Patientin tachykard mit 100 Schlägen pro Minute und normoton mit einer Sauerstoffsättigung von 90%. Bei der Auskultation fallen basal knisternde Rasselgeräusche auf.

Die Röntgenbilder zeigen eine rechtsseitige Schenkelhalsfraktur vom Typ Garden IV. Es besteht die Indikation für einen chirurgischen Eingriff. Im Elektrokardiogramm (EKG) fallen eine Sinustachykardie mit atrioventrikulärem Block ersten Grades und eine millimetrische Anhebung der ST-Strecke in II, III und aVF sowie V4 bis V6 auf (Abb. 1).



Marion Jill White

Frage 1: Die folgenden Zusatzuntersuchungen sind relevant, ausser?

- Bestimmung der Troponine
- Bestimmung von proBNP
- Bestimmung der D-Dimere
- Echokardiographie
- Koronarangiographie

Bei Verdacht auf ein akutes Koronarsyndrom (ACS) im EKG erfolgt die Bestimmung von Troponin, hier 800 ng/l (normal: <14 ng/l). Das proBNP liegt bei 1355 ng/l (normal: <300 ng/l). In der Echokardiographie zeigt sich eine Akinesie anterior septal apikal mit Hyperkinesie der basalen Segmente und einer linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) von 35% ohne Valvulopathie. In der Koronarangiographie lässt sich eine signifikante Stenose des Ostiums der rechten Koronararterie (RCA) darstellen, ohne Einschränkung des anterograden koronaren Blutflusses (TIMI-3-Fluss, Abb. 2).

Um eine mögliche Lungenembolie abzuklären, werden zusätzlich die D-Dimere bestimmt, die bei >10 000 ng/ml liegen (normal: <500 ng/ml). Die Messung der D-Dimere ist diskutabel, da die Wahrscheinlichkeit, eine Lungenembolie auf Basis negativer D-Dimere ausschliessen zu können, im Rahmen einer Fraktur mit nachfolgender Immobilisierung am Boden sehr gering ist. Das angefertigte Thorax-Computertomogramm (-CT) führt zum Ausschluss dieser Diagnose und offenbart eine kardiale Überlastung.

Frage 2: Welche Diagnose stellen Sie?

- Troponinerhöhung bei Rhabdomyolyse
- Infarkt im Versorgungsbereich der stenosierte RCA
- Instabile Angina pectoris
- Takotsubo-Takotsubomyopathie (Takotsubo-Syndrom [TTS])
- Myokarditis



Abbildung 1: Elektrokardiogramm bei Eintritt mit Sinustachykardie, atrioventrikulärem Block 1. Grades und millimetrischer Anhebung der ST-Strecke in II, III, aVF und V4 bis V6.

Eine Troponinerhöhung findet sich beim ACS, bei Myokarditis und beim TTS. Bei einer Rhabdomyolyse sind die Kreatinkinasen erhöht, jedoch nicht die Troponine, bei welchen es sich um fast ausschliesslich im Herzen vorkommende Proteine handelt.

Eine anteriore septale apikale Akinesie kann durch einen Infarkt im Bereich des Versorgungsgebietes des Ramus interventricularis anterior (RIVA) ausgelöst werden. Die Stenose der RCA passt nicht zum Bereich der Akinesie. Es handelt sich hierbei um einen Zufallsbefund mit Empfehlung zur medikamentösen Behandlung.

Schwierig ist die Unterscheidung zwischen Myokarditis und TTS. Das TTS betrifft vor allem Frauen (im Verhältnis 9:1) postmenopausal, während Myokarditiden

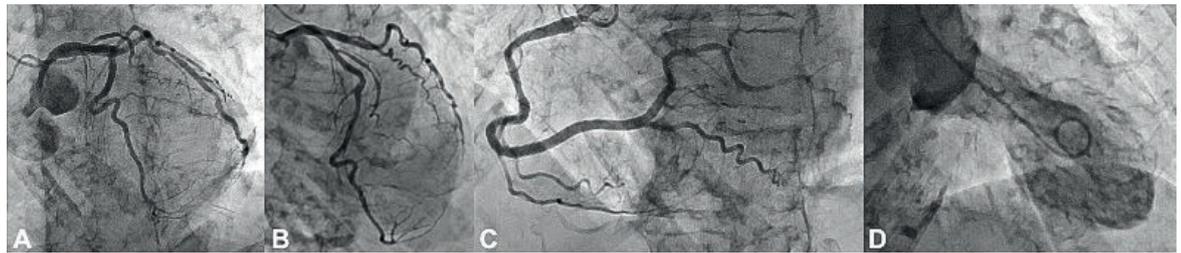


Abbildung 2: Koronarangiographie und Ventrikulographie: **A)** Atheromatose des Truncus communis; **B)** diskrete Atheromatose des Ramus interventricularis anterior; **C)** angiographisch signifikante Stenose auf Höhe der Arteria coronaria dextra ostial. **D)** Ventrikulographie mit Nachweis einer apikalen Ballonierung und Hyperkontraktilität im basalen Anteil.

bei jungen Patientinnen und Patienten auftreten, ohne Geschlechtsprävalenz. In 70% der TTS-Fälle findet sich ein körperlicher oder emotionaler auslösender Faktor, während die Myokarditiden in postinfektiösem Rahmen auftreten [1]. In komplexen Fällen kann eine kardiale Magnetresonanztomographie (MRT) bei der Dia-

gnosefindung helfen. Bei unserer Patientin erlauben der Zusammenhang mit der Femurfraktur und das Alter gepaart mit der typischen ventrikulären Dysfunktion die Diagnosestellung eines TTS.

Die Takotsubo-Kardiomyopathie wurde erstmals 1990 durch Sato et al. [2] beschrieben und zählt laut der «Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction» zu den akuten «myocardial injuries» [3]. Sie ist nach einem traditionellen japanischen Tongefäß benannt, dessen Form dem Bild der typischen ventrikulären Veränderung ähnelt. Es gibt verschiedene anatomische Varianten, die weniger häufig auftreten, und das typische Erscheinungsbild ist nicht zwingend erforderlich (Abb. 3) [4].

Der Konsensus internationaler Experten auf dem Gebiet des TTS beinhaltet acht diagnostische Kriterien (Tab. 1) [5]. Eine gleichzeitige koronare Beteiligung ist möglich und besteht in >50% der Fälle [6].

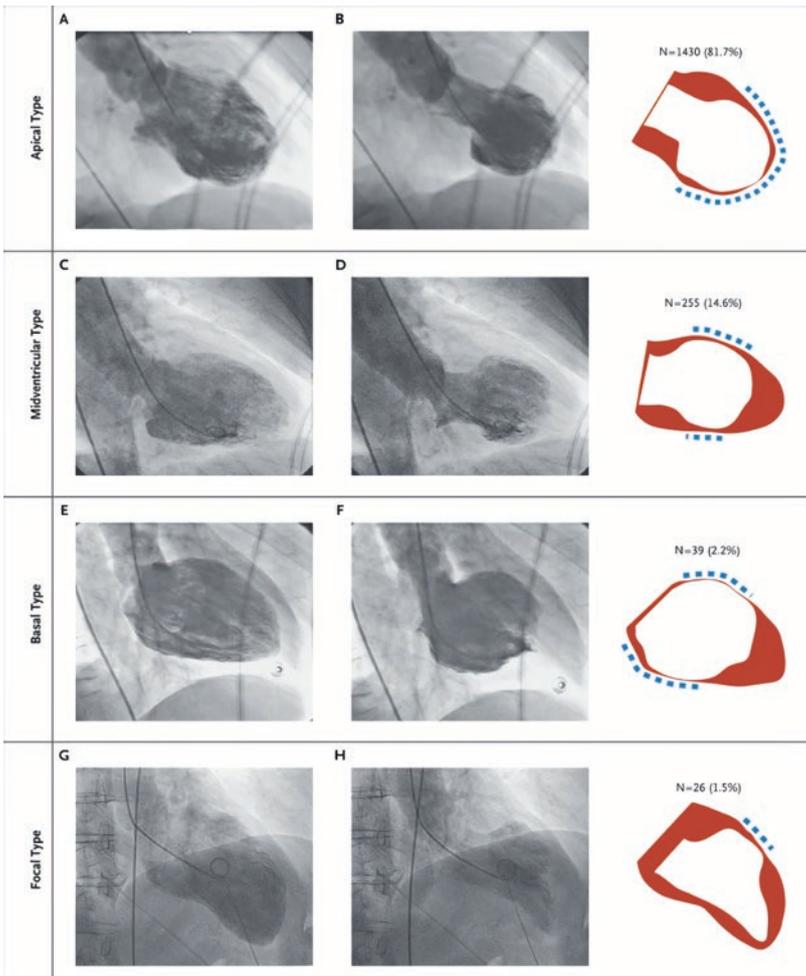


Abbildung 3: Die vier verschiedenen Takotsubo-Typen in der Ventrikulographie während der Diastole (linke Spalte) und der Systole (mittlere Spalte). Die rechte Spalte zeigt schematisch die Störungen der parietalen Kinetik (rot: Diastole, weiss: Systole, gepunktete Linie: Lokalisation der Wandbewegungsanomalie). Aus [4]: Templin C, Ghadri JR, Diekmann J, Napp LC, Bataiosu DR, Jaguszewski M, et al. Clinical features and outcomes of takotsubo (stress) cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 2015;373:929–38. Copyright © 2015 Massachusetts Medical Society, Nachdruck mit freundlicher Genehmigung der Massachusetts Medical Society.

Frage 3: Welche Komplikationen können bei einem TTS auftreten?

- a) Vorhofflimmern
- b) Akute Herzinsuffizienz
- c) Mitralklappeninsuffizienz
- d) Intrakardialer Thrombus
- e) Alle Antworten sind richtig

Grosse Patientenregister konnten aufzeigen, dass die Häufigkeit von schweren Komplikationen während des Spitalaufenthaltes bei etwa 20% liegt, ähnlich wie bei mit ACS hospitalisierten Patientinnen und Patienten [4, 6]. Je nach Studie variiert die Inzidenz der Komplikationen, wie eine Auflistung in Tabelle 2 zeigt [1, 7]. Als Begleitfaktoren mit schlechter Prognose wurden physische Auslöser, eine koronare Herzerkrankung, das männliche Geschlecht, Patientenalter über 75 Jahre, ein bei Eintritt erhöhter Troponin- oder proBNP-Wert, eine LVEF unter 45%, eine QT-Zeit-Verlängerung und eine Obstruktion des linksventrikulären Ausflusstraktes oder eine Mitralklappeninsuffizienz identifiziert [1, 4, 6]. Generell wird eine Normalisierung der ventrikulären Funktion nach vier bis acht Wochen beobachtet. In 5% der Fälle tritt ein erneuter Anfall auf

Tabelle 1: Takotsubo: Diagnostische Kriterien («InterTAK Diagnostic criteria»), angepasst nach [5].

Transitorische linksventrikuläre Dysfunktion (Hypokinesie, Akinesie oder Dyskinesie) mit apikaler Ballonierung oder medianen, basalen oder fokalen Bewegungsstörungen. Der rechte Ventrikel kann mitbeteiligt sein. Diese transitorischen parietalen Kinetikstörungen überschreiten gewöhnlich das Versorgungsgebiet einer einzelnen Arterie; selten treten Fälle mit Beeinträchtigung eines bestimmten arteriellen Versorgungsgebietes auf (fokaler Takotsubo).

Ein emotionaler, physischer oder kombinierter Auslösefaktor kann dem Takotsubo vorangehen (nicht obligat).

Neurologische Ereignisse (Subarachnoidalblutungen, Insult, transitorisch-ischämische Attacke, Krampfanfall) oder ein Phäochromozytom können Takotsubo auslösen.

Es finden sich neu aufgetretene Veränderungen im Elektrokardiogramm (Senkung oder Hebung der ST-Strecke, Inversion der T-Welle, Verlängerung des QTc-Intervalls). Es gibt allerdings auch Fälle ohne Veränderungen im Elektrokardiogramm.

Die kardialen Biomarker (Troponin und Kreatinkinase) sind moderat erhöht. Eine signifikante Erhöhung des «brain natriuretic peptide» (BNP) ist häufig.

Eine signifikante koronare Schädigung steht nicht im Widerspruch zu Takotsubo.

Es fehlen Argumente für das Vorliegen einer Myokarditis.

Es sind vor allem Frauen nach der Menopause betroffen.

Tabelle 2: Komplikationen des Takotsubo-Syndroms, zusammengestellt aus [1, 7].

Akute Herzinsuffizienz	12–45%
Obstruktion des linksventrikulären Ausflusstraktes	10–25%
Mitralinsuffizienz	14–25%
Kardiogener Schock	6–20%
Vorhofflimmern	5–15%
Ventrikuläre Arrhythmien	4–9%
Atrioventrikulärer Block	5%
Bradykardie oder Asystolie	2–5%
Intrakardialer Thrombus	2–8%
Tamponade und Ventrikelruptur	<1%

und die Langzeitprognose zeigt eine ähnliche 15-Jahres-Mortalität wie bei Myokardinfarkt [8].

Frage 4: Folgende medikamentöse Therapien können bei TTS indiziert sein, ausser?

- Betablocker
- Hemmer des Angiotensin Converting Enzyme (ACE-Hemmer)
- Kortikosteroidtherapie
- Antikoagulanzen
- Diuretika

Die verfügbaren Empfehlungen basieren auf klinischer Erfahrung und Experten-Konsensus sowie auf retrospektiven Studien und Fallserien (Evidenzgrad C).

Betablocker, die generell bei Pathophysiologien mit erhöhten Katecholaminwerten eingesetzt werden und deren Gabe im Tierversuch eine Verringerung der apikalen Ballonierung zeigt [9], konnten weder das Einjahresüberleben verbessern noch die TTS-Rezidivhäufigkeit vermindern [10]. Sie können zwar erfolgreich bei einer Verengung des linksventrikulären Ausflusstraktes eingesetzt werden, jedoch ist bei tiefer LVEF, Bradykardie und QT-Zeit-Verlängerung Vorsicht geboten.

Die ACE-Hemmer erleichtern gegebenenfalls die Erholung des linken Ventrikels und konnten mit einer Verminderung der Einjahresmortalität in Verbindung gebracht werden [4].

Eine Diuretikagabe ist bei Lungenödem indiziert, und Nitroglycerin verringert die Nachlast im Falle einer Herzinsuffizienz. Bei Obstruktion des linksventrikulären Ausflusstraktes sind diese beiden Medikamente jedoch kontraindiziert.

Die Pathophysiologie der Takotsubo-Kardiomyopathie ist noch nicht vollständig erforscht, es kommt jedoch zu einer Sympathikusaktivierung und mehrere Studien konnten eine endogene Katecholamineralhöhung nachweisen [5]. Im Falle eines kardiogenen Schocks muss daher die Gabe von Katecholaminen vermieden werden. Alternative Möglichkeiten sind eine mechanische Unterstützung oder die Gabe von Levosimendan, einer positiv inotropen, nicht katecholaminergen Substanz.

Bei intrakavitärem Thrombus ist eine therapeutische Antikoagulation indiziert. Eine präventive Behandlung muss je nach Schwere der ventrikulären Dysfunktion und Umfang der Ballonierung abgewogen werden. Die Verwendung von Kortikosteroiden wird nicht empfohlen.

Im Hinblick auf mögliche Komplikationen sollte der Herzrhythmus 48 Stunden lang überwacht werden.

Unsere Patientin wird auf der intermediären periinterventionellen Überwachungsstation aufgenommen und eine Therapie mit Betablockern eingeleitet.

Frage 5: Wie sieht die optimale Behandlung der Schenkelhalsfraktur aus?

- Sofortige Operation
- Konservative Behandlung aufgrund des zusätzlichen kardialen Risikos
- Operation nach angioplastischer Behandlung der RCA
- Operation nach kardialer Stabilisierung
- Operation nach Erholung der Herzfunktion (4–8 Wochen)

Bei Patientinnen und Patienten mit TTS wird eine chirurgische Intervention zu einer komplexen Situation.

Die Anästhesie und der chirurgische Eingriff repräsentieren sowohl physischen als auch psychischen Stress, der möglichst vermieden werden sollte. In zahlreichen Fällen wurde von TTS berichtet, die durch periinterventionelle Ereignisse ausgelöst wurden [11]. Elektive Eingriffe sollten möglichst verschoben werden. Bei Notfällen muss bei der Verzögerung des Eingriffes die chirurgische Dringlichkeit gegen das erhöhte Operationsrisiko abhängig von der kardialen Situation abgewogen werden.

Diese Risikoerhöhung hängt von der Schwere der ventrikulären Dysfunktion und Komplikationen wie

Rhythmusstörungen, Mitralklappeninsuffizienz oder Obstruktionen des linksventrikulären Ausflusstraktes ab.

Der letztgenannte Fall kann für die Anästhesie zur Herausforderung werden. Um die Obstruktion zu minimieren, müssen Vor- und Nachlast des linken Ventrikels hochgehalten werden bei möglichst niedrig gehaltener Kontraktilität. Die anästhetische Herangehensweise gleicht derjenigen bei obstruktiven Kardiomyopathien, mit Gabe von Volumenersatzmitteln zur Erhaltung der Vorlast und Einsatz von Vasokonstriktoren, um der vasodilatativen Wirkung der Anästhetika entgegenzuwirken. Im speziellen Fall einer Takotsubo-Kardiomyopathie ist jedoch der Gebrauch von Katecholaminen zu vermeiden und bei der Volumenauffüllung ist aufgrund der Herzinsuffizienz Vorsicht geboten.

Obwohl eine frühzeitige Behandlung von Schenkelhalsfrakturen die Mortalität und das Auftreten von schweren Komplikationen zu senken vermag, ist die sofortige chirurgische Behandlung in diesem Falle nicht sinnvoll. Das ideale Timing muss im Hinblick auf die Entwicklung nach initialer Stabilisation und eventuelle Komplikationen regelmässig abgewogen werden.

Bei unserer Patientin wird die Behandlung mit Betablockern gut toleriert und es gibt keine Besonderheiten bei der kardialen Überwachung. Eine Echokardiographie nach 48 Stunden zeigt eine Verbesserung der basalen Hyperkinesie mit apikaler Akinesie und einer LVEF von 45%. Es besteht kein Hinweis auf eine Obstruktion des linksventrikulären Ausflusstraktes oder eine Valvulopathie. Am nächsten Tag wird die Patientin komplikationslos operiert.

Die präoperative Behandlung einer Koronarstenose muss gegen das Hämorrhagierisiko unter Aggregationshemmern abgewogen werden. Bei nicht kritischer Stenose wird von einer Behandlung abgeraten.

Diskussion

Seit ihrer Erstbeschreibung im Jahre 1990 wird die Takotsubo-Kardiomyopathie mehr und mehr anerkannt

Antworten:

Frage 1: c. Frage 2: d. Frage 3: e. Frage 4: c. Frage 5: d.

und diagnostiziert. Obwohl man anfangs von einer gutartigen Erkrankung ausging, weiss man heute, dass Komplikationen häufig sind und die Kurz- und Langzeitmortalität denen von Patientinnen und Patienten mit ACS gleichen [4, 6, 8].

Die Pathogenese ist weiterhin nicht abschliessend geklärt und die Erkenntnisse bezüglich Behandlung sind lückenhaft. Es gibt überdies keinerlei Leitlinien für spezielle Situationen wie die von Patientinnen und Patienten mit TTS und einer notwendigen chirurgischen Intervention. Bei solchen Patientinnen und Patienten bedarf es daher einer sorgfältigen Evaluierung und jede Massnahme sollte unter Berücksichtigung der Risiken und Vorteile der verschiedenen Optionen erörtert werden.

Disclosure statement

Die Autoren haben deklariert, keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag zu haben.

Literatur

- 1 Lyon AR, Bossone E, Schneider B, Sechtem U, Citro R, Underwood SR et al. Current state of knowledge on Takotsubo syndrome: a Position Statement from the Taskforce on Takotsubo Syndrome of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2016;18:8–27
- 2 Sato H, Uchida T, Dote K, Ishihara M, Tako-tsubo-like left ventricular dysfunction due to multivessel coronary spasm. In: Kodama K, Haze K, Hori M, eds. *Clinical Aspect of Myocardial Injury: From Ischemia to Heart Failure.* Tokyo: Kagakuhyoronsha Publishing, 1990. p56–64; (Artikel auf Japanisch).
- 3 Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow. Fourth universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2019;40:237–69.
- 4 Templin C, Ghadri JR, Diekmann J, Napp LC, Bataiosu DR, Jaguszewski M, et al. Clinical features and outcomes of takotsubo (stress) cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 2015;373:929–38.
- 5 Ghadri JR, Wittstein IS, Prasad A, Sharkey S, Dote K, Akashi YJ et al. International Expert Consensus Document on Takotsubo Syndrome (Part I): Clinical Characteristics, Diagnostic Criteria, and Pathophysiology. *Eur Heart J.* 2018;39:2032–46.
- 6 Napp CL, Cammann VL, Jaguszewski M, Szawan KA, Wischnewsky M, Gili S, Coexistence and outcomes of coronary disease in Takotsubo syndrome. *Eur Heart J.* 2020;41:3255–68.
- 7 Ghadri JR, Wittstein IS, Prasad A, Sharkey S, Dote K, Akashi YJ, et al. International Expert Consensus Document on Takotsubo Syndrome (Part II): Diagnostic, Workup, Outcome, and Management. *Eur Heart J.* 2018;39:2047–62.
- 8 Auger N, Paradis G, Healy-Profitos J, Potter BJ, Outcomes of Takotsubo syndrome at 15 years: a matched cohort study. *Am J Med.* 2020;133:627–34.
- 9 Ueyama T, Kasamatsu K, Hano T, Yamamoto K, Tsuruo Y, Nishio I. Emotional stress induces transient left ventricular hypocontraction in the rat via activation of cardiac adrenoceptors: a possible animal model of 'Tako-Tsubo' cardiomyopathy. *Circ J.* 2002;66:712–3.
- 10 Kato K, Lyon AR, Ghadri JR, Templin C, Takotsubo syndrome: aetiology, presentation and treatment. *Heart.* 2017;103:1461–9.
- 11 Agarwal S, Bean MG, Hata JS, Castresana MR, Perioperative Takotsubo Cardiomyopathy: A Systematic Review of Published Case. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth.* 2017;21:277–90.

Korrespondenz:

Marion Jill White,
dipl. Ärztin
Service d'Anesthésiologie
Département de
Médecine Aiguë
Hôpitaux Universitaires
de Genève
Rue Gabrielle-Perret-Gentil 4
CH-1211 Genève 14
marion.white[at]hcuge.ch

Seltene Ursache einer häufigen Elektrolytstörung

Eine Hyponatriämie kommt selten allein

Dr. med. Gabor Forgo^a, Dr. med. Tim Finkenstaedt^b, Dr. med. Samuel Morf^a

Universitätsspital Zürich: ^a Institut für Notfallmedizin; ^b Klinik für Neuroradiologie, Universitätsspital Zürich

Fallbeschreibung

Ein bis anhin gesunder und sportlicher 26-jähriger Patient stellte sich auf unserer Notfallstation vor. Er berichtete, seit drei Tagen Schnupfen, Halsschmerzen und Übelkeit zu haben. Zusätzlich klagte der Patient über frontal betonte Kopfschmerzen, die neuartig und heftig seien. Die Einnahme von Paracetamol und Ibuprofen hätten nicht ausreichend geholfen.

Bei der Untersuchung zeigte sich ein normotoner, normokarder und afebriler Patient mit normaler Sauerstoffsättigung (SaO₂ 97%) unter Raumluft. Auffällig war der schlanke und grossgewachsene Habitus (Grösse 198 cm, Gewicht 77 kg, Body-Mass-Index 19,6 kg/m²). Die Herztöne waren rein und rhythmisch und die Lungenauskultation ergab ein normales Atemgeräusch. Laboranalytisch zeigten sich ein unauffälliges Blutbild und eine nur minime Erhöhung des C-reaktiven Proteins (CRP) von 9,5 mg/l. Das Serumnatrium lag mit 135 mmol/l knapp unterhalb des Referenzwertes (136–145 mmol/l).

Der Patient erhielt auf der Notfallstation 1 g Paracetamol intravenös, worunter er sich besser fühlte. Er wurde bei Verdacht auf einen viralen Atemwegsinfekt mit symptomatischer Therapie (Metamizol, Ibuprofen, Xylometazolin-Nasentropfen und Neocitran[®]) wieder entlassen.

Drei Tage später stellte sich der Patient erneut auf unserer Notfallstation vor wegen nun starker Nausea mit Erbrechen sowie weiterhin bestehenden Hals-, Glieder- und starken Kopfschmerzen. Zudem gab er an, keinen Appetit mehr zu haben und sich insgesamt sehr schwach zu fühlen.

Im Untersuch zeigte sich der Patient nun in deutlich reduziertem Allgemeinzustand (Blutdruck 180/96 mm Hg, Puls 97/min, SaO₂ 97% unter Raumluft, Temperatur 36,5 °C, «Glasgow Coma Scale» 15). Der kardiopulmonale Status war weiterhin unauffällig und es bestanden initial bis auf eine Hyperreflexie der Patellar- und Achillessehnenreflexe beidseits keine fokal neurologischen Ausfälle.

Aufgrund des reduzierten Allgemeinzustandes mit Nausea und Erbrechen wurde eine laboranalytische Verlaufskontrolle durchgeführt. Hierbei zeigte sich nun

eine schwere euvoläme hypotone Hyponatriämie mit einem Natrium von 113 mmol/l und einer Osmolalität von 251 mmol/kg (Norm: Natrium 136–145 mmol/l, Osmolalität 280–295 mmol/kg) bei Konstellation eines Syndroms der inadäquaten ADH-Sekretion (SIADH) mit Urinnatrium von 278 mmol/l und einer Urinosmolalität von 818 mmol/kg (Norm: Urinnatrium 30–90 mmol/l, Urinosmolalität 50–1200 mmol/kg). Das Serumkreatinin lag im Normbereich und das CRP nur leicht erhöht (23 mg/l) bei normaler Leukozytenzahl. Im Blutbild fielen zudem eine diskrete Thrombozytopenie von 136 G/l (Norm: 143–400 G/l) sowie eine Lymphozytopenie von 1,15 G/l (Norm: 1,5–4,0 G/l) auf, die wir als infektsbedingt interpretierten. Elektrokardiographisch zeigte sich ein normokarder Sinusrhythmus (85/min) bei Steillage mit normaler De- und Repolarisation.

Frage 1: Welche initiale Differentialdiagnose ist die wahrscheinlichste Ursache der Hyponatriämie und sollte notfallmässig weiter abgeklärt werden?

- Die Hyponatriämie ist wahrscheinlich infektsbedingt und sollte mittels konventionellem Thoraxröntgenbild weiter abgeklärt werden zum Ausschluss einer Pneumonie.
- Bei heftigen, neuartigen frontalen Kopfschmerzen mit Nausea und Erbrechen und gleichzeitig akutem Abfall des Serumnatriums ist bei diesem jungen Patienten eine zentrale Genese der Hyponatriämie wahrscheinlich und sollte rasch mittels zerebraler Bildgebung abgeklärt werden.
- Diese Hyponatriämie ist am wahrscheinlichsten medikamentös bedingt.
- Bei auffällig schlankem Habitus des Patienten ist diese Hyponatriämie am ehesten malnutritiv bedingt und durch Erbrechen verstärkt.
- Es handelt sich um eine Pseudohyponatriämie, die nicht weiter abgeklärt werden muss.

Eine infektsbedingte Genese der Hyponatriämie ist unwahrscheinlich bei der Klinik eines viralen Infektes mit normalen Atemgeräuschen und nur diskret erhöhten Entzündungsparametern sowie fehlendem Fieber. Auch der rasche Abfall des Serumnatriums spricht nicht für eine infektiöse Ursache der Hyponatriämie, dennoch sollte bei SIADH-Konstellation ein konventionelles Thoraxröntgenbild durchgeführt werden zum Ausschluss eines Rundherdes oder pneumonischen Infiltrates. Aufgrund der Anamnese mit heftigen, neuar-

Diese Version vom 02.12.2021 wurde nach dem Erscheinen der gedruckten Fassung korrigiert. Im Satz «Wir interpretierten den Krampfanfall im Rahmen der schweren hypotonen Hyponatriämie, die wahrscheinlich verstärkt wurde durch die initiale 9%ige NaCl-Infusion.» (S. 683) wurde «9%ige NaCl-Lösung» zu «0,9%ige NaCl-Lösung» korrigiert. Wir entschuldigen uns für den in der Printversion vorhandenen Druckfehler.



Gabor Forgo

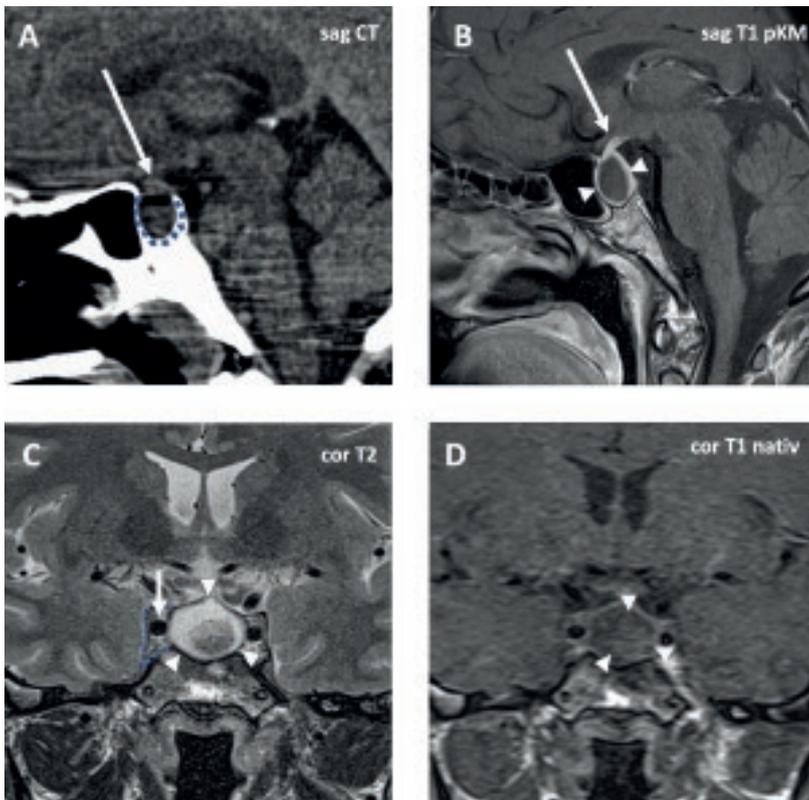


Abbildung 1: Computertomographie-(CT-) und Magnetresonanztomographie-(MRT-) Bilder der Sella turcica. Die initial durchgeführte CT des Schädels (A) zeigt andeutungsweise eine konvexe Kranialverlagerung des Diaphragma sellae (weißer Pfeil). Das Hypophysengewebe innerhalb der Sella (blau gestrichelte Linie in A) ist aufgrund von Aufhärungsartefakten durch die dichten Schädelbasisknochen nicht konklusiv beurteilbar. Jedoch zeigt sich eine pathologische ossäre Aufweitung der Sella. Die anschließend durchgeführte MRT (B–D) zeigt eine Kontrastmittel-(KM-)Aussparung innerhalb der Adenohypophyse (Pfeilspitzen in B), deren KM-aufnehmendes Resthypophysengewebe zirkumferentiell in die Peripherie verlagert wird, und zu einer Anhebung des Hypophysenstiels (Pfeil in B) führt. Diese nicht KM-aufnehmende Raumforderung weist vorrangig T2-hyperintense, zystische Anteile auf (Pfeilspitzen in C). Der Sinus cavernosus (blau gestrichelte Linie in C) und insbesondere die Arteria carotis interna im kavernösen Segment (Pfeil in C) sind durch die Raumforderung nicht infiltriert. Die Raumforderung zeigt in der nativen T1-Sequenz ohne KM flau, T1-hyperintense, zentrale Sedimentierungsphänomene (Pfeilspitzen in D), die hinweisend auf eine subakute Einblutung sind. Der Befund ist vereinbar mit einem vorrangig zystischen Hypophysenmakroadenom mit subakuten Einblutungen, dessen langsames Wachstum zu einer ossären Aufweitung der Sella geführt hat. Differentialdiagnostisch wäre rein bildmorphologisch auch eine Rathke-Zyste möglich.

tigen frontalen Kopfschmerzen, Nausea und Erbrechen sowie akuter schwerer Hyponatriämie mit SIADH-Konstellation ist eine notfallmässige zerebrale Bildgebung (Hirn-Magnetresonanztomographie [-MRT] oder bei fehlender Verfügbarkeit eine Computertomographie [CT]) indiziert zur schnellen Abklärung einer akuten zentralen Genese der Hyponatriämie. Die oben erwähnten Medikamente sind nicht die typischen Auslöser einer Hyponatriämie. Der akute Verlauf der Hyponatriämie spricht gegen eine nutritive Genese und eine Pseudohyponatriämie liegt in der Regel bei einer Hyperlipoproteinämie vor, was beim Patienten nicht bekannt war.

Bei unserem Patienten konnten im konventionellen Thoraxröntgenbild Infiltrate und pulmonale Raumforderungen ausgeschlossen werden.

Wir interpretierten den Krampfanfall im Rahmen der schweren hypotonen Hyponatriämie, die wahrscheinlich verstärkt wurde durch die initiale 0,9%ige NaCl-Infusion. Im kurzzeitigen Verlauf erlitt der Patient nach kurzer Hyperventilation plötzlich einen komplex-fokalen Anfall mit Herdblick nach rechts und Myokloni am rechten Arm, weshalb eine notfallmässige Schädel-CT durchgeführt wurde. Eine intrakranielle Blutung wie auch eine Sinusvenenthrombose konnten ausgeschlossen werden. Es zeigte sich jedoch eine pathologische ossäre Aufweitung der Sella mit prominenter Hypophyse (Abb. 1A).

Wir interpretierten den Krampfanfall im Rahmen der schweren hypotonen Hyponatriämie, die wahrscheinlich verstärkt wurde durch die initiale 9%ige NaCl-Infusion. Der Patient wurde daraufhin auf Intermediate-Care-Station aufgenommen und die Hyponatriämie bei vorliegender SIADH-Konstellation nun korrekterweise mittels hypertoner 10%iger NaCl-Lösung (via Perfusor) vorsichtig korrigiert (Natriumanstieg maximal 0,5 mmol/Stunde) mit stündlichen Kontrollen des Natriumwertes in der Blutgasanalyse. Zusätzlich wurde eine Trinkmengenrestriktion verordnet.

Die Liquorpunktion und das Elektroenzephalogramm (EEG) im Verlauf waren unauffällig, sodass eine Epilepsie ausgeschlossen werden konnte.

Trotz dieser Massnahmen konnte das Serumnatrium jedoch nicht adäquat angehoben werden. Zur weiteren Abklärung der bereits im Schädel-CT sichtbaren prominenten Hypophyse wurde deshalb zusätzlich eine zerebrale MRT durchgeführt. Hierbei ergab sich eine bei deutlicher ossärer Aufweitung der Sella am ehesten schon länger bestehende zystische intra- und supraselläre Raumforderung (17 × 13 × 16 mm) mit zirkumferentieller Verlagerung des Adenohypophysengewebes, vereinbar mit einem zystischen, zentral nicht kontrastmittelaufnehmenden Makroadenom (Abb. 1 B–C). Die Läsion zeigte des Weiteren zentrale Sedimentierungsphänomene im Sinne einer subakuten Einblutung (Abb. 1D).

Frage 2: Welche weitere Laboranalytik würden Sie nun veranlassen?

- Bestimmung des Basalcortisols
- Bestimmung von Testosteron- und Prolaktinwert
- Bestimmung des Thyreoidea-stimulierenden Hormons (TSH)
- Bestimmung von luteinisierendem (LH) und follikelstimulierendem Hormon (FSH) sowie «Insulin-like growth factor 1» (IGF-1)
- Bestimmung aller dieser Hormone

Aufgrund des MRT-Befundes muss ein Panhypopituitarismus in Betracht gezogen werden, weshalb die Bestimmung aller dieser Hormone indiziert ist.

Laboranalytisch zeigte sich beim Patienten im Verlauf ein tiefes Basalcortisol von 8 nmol/l (Norm: 133–537 nmol/l), sodass eine sekundäre Nebennierenrindeninsuffizienz vorlag. Es fanden sich zudem ein erniedrigter Testosteronwert (0,09 nmol/l, Norm: 8,6–29 nmol/l) und tiefer Prolaktinwert (3,1 µg/l, Norm: 4,0–15 µg/l) sowie ein erniedrigtes FT4 (7,5 pmol/l, Norm: 13–21 pmol/l) bei normwertigem TSH, sodass ein Panhypopituitarismus vorlag (sekundäre Nebennierenrindeninsuffizienz, zentrale Hypothyreose, Hypogonadismus). LH und FSH waren dazu passend ebenfalls erniedrigt (LH 0,6 IE/l, Norm: 1,7–8,6 IE/l; FSH 1,0 IE/l, Norm: 1,5–12 IE/l). Das IGF-1 war mit 84,6 µg/l nicht erhöht (Norm: 94–271 µg/l), sodass ein Akromegalieadenom ausgeschlossen werden konnte.

Frage 3: Welche definitive Diagnose kann nun gestellt werden?

- a) Panhypopituitarismus infolge subakuter Einblutung mit sekundärer Nebennierenrindeninsuffizienz, zentraler Hypothyreose und Hypogonadismus
- b) Zentrale Hypothyreose
- c) Hypogonadismus
- d) Hypophyseninfarkt
- e) Primäre Nebennierenrindeninsuffizienz

Der Panhypopituitarismus war bedingt durch die gestörte Hypophysenachse infolge subakuter Einblutung im Hypophysenvorderlappen bei zystischem Makroadenom. Somit liegen auch gleichzeitig eine sekundäre (nicht primäre) Nebennierenrindeninsuffizienz, eine zentrale Hypothyreose sowie ein Hypogonadismus vor.

Frage 4: Welche Behandlung sollte als nächstes eingeleitet werden?

- a) Hypertone NaCl-Infusionen
- b) Hochdosiertes Hydrocortison
- c) Operative Entfernung des Makroadenoms
- d) Exspektatives Vorgehen
- e) Testosteron-Spritzen

Die vorsichtige Korrektur der akuten Hyponatriämie erfolgte mittels hypertoner NaCl-Infusionen. Aufgrund des Panhypopituitarismus ist jedoch eine im Akutzustand intravenöse und hochdosierte Substitution mit Hydrocortison (mindestens 100 mg/Tag in 2–3 Dosen) unerlässlich. Es wurde zusätzlich eine Substitution mit Levothyroxin (50 µg/Tag) begonnen. Ein exspektatives Vorgehen und Evaluation einer operativen Entfernung des Makroadenoms folgten im Verlauf. Die Gonadenachse muss im weiteren Verlauf wieder geprüft und dann gegebenenfalls auch substituiert werden.

Der Patient war bei anhaltend normwertigen Elektrolyten asymptomatisch und konnte nach einer Hospitalisationsdauer von insgesamt sieben Tagen nach Hause entlassen werden. Der MRT-Befund wurde mit den Neurochirurgen besprochen und es wurde ein vorerst exspektatives Vorgehen festgelegt mit MRT-Verlaufskontrollen in drei und sieben Monaten. Zusätzlich wurden weitere ambulante Verlaufskontrollen alle drei Monate bei den Endokrinologen vereinbart zur Anpassung der Substitutionstherapie.

Das Hydrocortison konnte im Verlauf über sechs Wochen schrittweise bis auf 15 mg/Tag reduziert werden. Da der Patient Leistungssportler ist, wurde eine zusätzliche Stressdosis von 10–20 mg Hydrocortison p.o. vor einem Match in Reserve verschrieben. Bezüglich des Hypogonadismus normalisierte sich das Testosteron und es wurde ein exspektatives Vorgehen festgelegt und auf eine Testosteronsubstitution verzichtet.

Frage 5: Welches weitere Vorgehen würden Sie veranlassen und wie sehen Sie die Prognose?

- a) Die Situation ist weiterhin ernsthaft, eine Operation sollte deshalb baldmöglichst reevaluiert werden, dann ist die Prognose gut.
- b) Die Prognose ist gut, ein exspektatives Vorgehen und Verlaufskontrollen mittels Hirn-MRT sind gerechtfertigt.
- c) Es sind keine weiteren Kontrollen notwendig, da bereits eine Komplikation aufgetreten ist.
- d) Die Hormonsubstitution ist nicht weiterzuführen.
- e) Die Prognose ist ungünstig wegen des hohen Rezidivrisikos.

Insgesamt ist die Prognose günstig, ein sorgfältiges Abwägen von konservativer versus operativer Behandlung ist jedoch wichtig.

Ein exspektatives Vorgehen ist in dieser Situation gerechtfertigt, wobei jedoch Verlaufskontrollen mittels Hirn-MRT indiziert sind. Unbedingt ist die Hormonsubstitution während dieser Zeit weiterzuführen. Bei entsprechenden Verlaufskontrollen ist das Rezidivrisiko gut kontrollierbar.

Der Patient fühlte sich im Verlauf fit und konnte sein Training wieder uneingeschränkt aufnehmen. Er wurde elf Monate nach Erstdiagnose durch unsere Kollegen der Neurochirurgie erneut nachkontrolliert. Im Hirn-MRT zeigte sich ein regredienter Befund und es wurde weiterhin von einer operativen Behandlung abgesehen. Eine weitere Nachkontrolle mittels Hirn-MRT wurde für in 18 Monaten vereinbart. Der Patient fühlte sich gut und war beschwerdefrei.

Diskussion

Wir beschreiben eine nicht alltägliche Ursache einer Hyponatriämie, verursacht durch eine sekundäre Ne-

bennierenrindeninsuffizienz infolge eines subakut eingebluteten Hypophysenmakroadenoms. Der Hypophysenapoplex ist insgesamt ein seltenes Syndrom und betrifft häufig noch nicht diagnostizierte Hypophysenadenome. Er ist gekennzeichnet durch eine Ischämie oder Einblutung in die Hypophyse, die häufig parallel laufen. Die Inzidenz des Hypophysenapoplex bei vorbestehendem Hypophysenadenom liegt zwischen 2–12% [1]. Die typischen Beschwerden sind plötzlich aufgetretene starke Kopfschmerzen (neu, heftig und frontal), Nausea und Erbrechen, Sehstörungen sowie Vigilanzveränderungen [2]. Der Apoplex kann die erste Manifestation eines Hypophysenadenoms sein [3]. Eine Hyponatriämie infolge eines Hypophysenapoplex ist selten und kann deshalb als notfallmedizinische Perle bezeichnet werden. Pathophysiologisch liegen als Ursache der Hyponatriämie der Hypocortisolismus bei sekundärer Nebennierenrindeninsuffizienz und das SIADH infolge Hochregulation der ADH-Sekretion aus der Neurohypophyse vor [4]. Das für ein SIADH sehr hohe Urinnatrium von 278 mmol/l war wahrscheinlich zusätzlich durch einen zerebralen Salzverlust oder nutritiv bedingt. Im perakuten Zustand fällt häufig nur die Cortisolachse aus, was hauptsächlich für die Symptomatik verantwortlich ist.

Ein Hypophysenadenom kann bereits in der Schädel-CT vermutet werden, für die definitive Beurteilung der Hypophyse ist jedoch die MRT der Goldstandard [5]. Das Management der Krankheit erfordert eine interdisziplinäre Zusammenarbeit (Notfallmedizin, Innere Medizin, Endokrinologie, Neurochirurgie) und das therapeutische Vorgehen ist individuell und im Einzelfall abzuwägen [1].

Antworten:

Frage 1: b. Frage 2: e. Frage 3: a. Frage 4: b. Frage 5: b.

Die Hyponatriämie ist eine häufige Elektrolytstörung im klinischen Alltag, die Symptombreite ist gross und die Suche nach der Ätiologie stellt eine differentialdiagnostische Herausforderung dar. Jede Hyponatriämie sollte differenziert betrachtet und analysiert werden, um mögliche Komplikationen zu vermeiden. Symptome treten häufig erst bei einer Serumnatriumkonzentration von unter 125 mmol/l auf (Reizbarkeit, Nausea, Erbrechen, Kopfschmerzen, Verwirrtheit) und erfordern eine notfallmässige Weiterabklärung und Behandlung.

Wie unser Fall zeigt, ist bei Hyponatriämie mit Auftreten von heftigen Kopfschmerzen, Krampfanfällen oder neurologischen Ausfallerscheinungen die notfallmässige Durchführung einer zerebralen Bildgebung (CT oder je nach Verfügbarkeit besser eine MRT) obligat zur raschen Abklärung einer zentralen Genese. Bei der Verdachtsdiagnose Hypophysenapoplexie und spätestens bei der Diagnosebestätigung im MRT ist die vitale Gabe von hochdosiertem Hydrocortison unerlässlich.

Eine Hyponatriämie infolge eines Hypophysenapoplex ist insgesamt selten, darf aber nicht verpasst werden.

Disclosure statement

Die Autoren haben deklariert, keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag zu haben.

Literatur

- 1 Albani A, Ferraù F, Angileri FF, Esposito F, Granata F, Ferreri F, Cannavò S. Multidisciplinary Management of Pituitary Apoplexy. *Int J Endocrinol.* 2016;2016:7951536.
- 2 Dubuisson AS, Beckers A, Stevenaert A. Classical pituitary tumour apoplexy: clinical features, management and outcomes in a series of 24 patients. *Clin Neurol Neurosurg.* 2007;109(1):63–70.
- 3 Semple PL, Jane JA Jr, Laws ER Jr. Clinical relevance of precipitating factors in pituitary apoplexy. *Neurosurgery.* 2007;61(5):956–61.
- 4 Ebner FH, Hauser TK, Honegger J. SIADH following pituitary adenoma apoplexy. *Neurol Sci.* 2010;31(2):217–8.
- 5 Rajasekaran S, Vanderpump M, Baldeweg S, Drake W, Reddy N, Lanyon M, et al. UK guidelines for the management of pituitary apoplexy. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2011;74(1):9–20.

Korrespondenz:
Dr. med. Samuel Morf
Institut für Notfallmedizin
Universitätsspital Zürich
Schmelzbergstrasse 8
CH-8091 Zürich
samuel.morf[at]usz.ch

Enzephalopathie, Hypokaliämie und Hypokalzämie als weitere Folgen

Cetuximab-induzierte Hypomagnesiämie

Tugce Türkmen, dipl. Ärztin; Dr. med. Christina Schneider Taverna; Prof. Dr. med. Martin Krause

Medizinische Klinik, Kantonsspital Münsterlingen

Hintergrund

Magnesium ist ein Mineral mit zentralen Funktionen in der Regulation anderer Elektrolyte und zahlreicher Enzyme unseres Stoffwechsels. Es ist auch mitverantwortlich für die Aktivierung von Thiamin (Vitamin B1) und spielt dadurch eine wichtige Rolle bei der Funktionsfähigkeit des Nervensystems. Wir berichten von einer Patientin mit Kolonkarzinom, die während der Therapie mit Cetuximab eine schwere Hypomagnesiämie und eindrückliche enzephalopathische Symptome entwickelte, die sich nach Gabe von Magnesium und Thiamin rasch vollständig erholten.

Fallbericht

Anamnese

Bei dieser 75-jährigen Patientin wurde ein Adenokarzinom des Colon sigmoideum pT3 pN2b cMO diagnostiziert. Nach Rektosigmoidresektion mit Anlage einer Sigmoidostomie erfolgte eine adjuvante Chemotherapie mit FOLFOX4. Ein erstes Rezidiv mit einer solitären Metastase in der rechten Adnexe wurde zwei Jahre später operativ entfernt. Ein zweites Rezidiv in links supraklavikulären Lymphknoten wurde weitere vier Jahre später bestrahlt. Beim dritten Rezidiv nochmals drei Jahre später mit supraklavikulären und axillären Lymphknotenmetastasen links entschied man sich für eine Systemtherapie. Die Mutationsanalyse des Tumors zeigte einen KRAS-Wildtyp, dies ist prädiktiv für ein Ansprechen auf eine Immuntherapie mit anti-epidermale Wachstumsfaktor-Rezeptor (EGFR)-Antikörpern.

Es wurde eine Therapie mit Leucovorin/Irinotecan/Fluorouracil (FOLFIRI) in Kombination mit dem EGFR-Antikörper Cetuximab begonnen. Bei klinisch gutem Therapieansprechen kam es in den folgenden drei Monaten zu progredienter Nausea, Dysgeusie, Abdominalschmerzen und einem Gewichtsverlust von fünf Kilogramm, Durchfall bestand nicht. Wegen erschwelter Nahrungsaufnahme wurde die Patientin hospitalisiert. Ihre Medikamentenliste umfasste – neben der

Chemo-/Immuntherapie – 5 mg Perindopril, 1,25 mg Indapamid, Eplerenon 25 mg für eine arterielle Hypertonie sowie 12,5 mg Bisoprolol und 2× 5 mg Apixaban wegen Vorhofflimmerns.

Status

Die Patientin präsentierte sich in reduziertem Allgemeinzustand. Sie war orientiert, 88 kg, 159 cm (Body-Mass-Index 34,8 kg/m²), Blutdruck 130/95 mm Hg, Puls 67 /min, 36,6 °C, 94% SpO₂. Die klinische Untersuchung war bis auf ein fahles Hautkolorit, eine Lymphknotenvergrößerung links supraclaviculär, thorakale Venektasien und ein Lymphödem des linken Armes unauffällig.

Diagnostik

Die Laborbefunde ergaben: Hämoglobin 112 g/l (120–160 g/l); Natrium: 136 mmol/l (136–145 mmol/l), Kalium 2,9 mmol/l (3,4–5,0 mmol/l), Kalzium 1,27 mmol/l (2,1–2,6 mmol/l), Phosphat 1,32 mmol/l (0,87–1,45 mmol/l), Albumin 32 g/l (32–46 g/l), Kreatinin 122 µmol/l (44–80 µmol/l).

Therapie und Verlauf

Therapeutisch erfolgte initial ein Flüssigkeits- und Kaliumersatz. Den erniedrigten Kalziumspiegel erklärten wir mit dem vorliegenden Vitamin-D-Mangel, das 25-OH-Vitamin-D betrug 20 nmol/l (25–140 nmol/l). Das Parathormon war mit 10,8 pmol/l (<6,9 pmol/l) nur wenig erhöht. Kalzium/Vitamin D3 wurden verabreicht. Wegen persistierender Nausea wurde eine Gastroskopie durchgeführt, die mehrere Ulcera duodeni zeigte, weshalb eine säureblockierende Therapie mit Pantoprazol (40 mg p.o.) begonnen wurde.

Innerhalb einer Woche kam es zu einer progredienten Schwäche, und es fielen Persönlichkeitsveränderungen, Desorientierung, Wortfindungs- und Sehstörungen sowie eine Apathie auf. Es bestanden Parästhesien, Myoklonien und eine Gangunsicherheit. Die Reflexe waren schwach und die Kraft allgemein reduziert. Weder die Magnetresonanztomographie (MRT) des Schädels noch das Elektroenzephalogramm (EEG) liessen



Tugce Türkmen

eine Ursache für die akute zerebrale Symptomatik erkennen, insbesondere konnten Metastasen oder eine Blutung ausgeschlossen werden.

Im Labor persistierten trotz Substitution die Hypokaliämie (2,8 mmol/l) und Hypokalzämie sowie eine (zuvor nicht bestimmte) ausgeprägte Hypomagnesiämie (0,17 mmol/l [Norm 0,7–1,05 mmol/l]). Das Elektrokardiogramm (EKG) zeigte das vorbekannte Vorhofflimmern ohne neue Pathologien. Zusätzlich zum Kalium- und Kalziumersatz wurde nun Magnesium peroral substituiert.

Differentialdiagnostisch dachten wir bei einem Gewichtsverlust von neun Kilogramm in zwei Monaten (10% des Körpergewichts) sowie bei Fehl- und Mangelernährung an die Möglichkeit eines «Refeeding»-Syndroms mit konsekutiver Wernicke-Enzephalopathie. Probatorisch verabreichten wir Thiamin i.v. über drei Tage. Ein Thiaminspiegel wurde nicht bestimmt. Innerhalb von 24 Stunden klarte die Patientin auf, und eine Woche später waren die meisten enzephalopathischen Symptome verschwunden.

Eine Normalisierung der Elektrolyte stellte sich trotz Substitution nur langsam ein. Der Magnesiumspiegel war bei Entlassung immer noch tief. Nach Wiederaufnahme der Antikörpertherapie mit gleichzeitiger Magnesium- und Thiaminsupplementation wurde die renale fraktionierte Magnesiumexkretion bestimmt, sie war mit 42% sehr hoch ($[\text{Urin}_{\text{Mg}} \times \text{Plasma}_{\text{Kreatinin}}] / [\text{Plasma}_{\text{Mg}} \times \text{Urin}_{\text{Kreatinin}} \times 0,7] \times 100$; Norm = <4%), was auf einen übermässigen renalen Magnesiumverlust schliessen liess.

Diskussion

Bei dieser 75-jährigen Patientin mit metastasiertem Kolonkarzinom entwickelten sich unter einer anti-EGFR-Therapie mit Cetuximab innerhalb weniger Tage schwere enzephalopathische Symptome, für deren Entstehen wir die Hypomagnesiämie als möglichen Trigger ansehen. Dabei scheint der tiefe Magnesiumspiegel nicht per se für die Enzephalopathie verantwortlich zu sein, da sich eine rasche klinische Besserung einstellte, ohne dass sich der Magnesiumspiegel wesentlich erholt hatte. Aus der Tatsache, dass die intravenöse Thiaminsubstitution innert weniger Tage zu einer markanten Restitution führte, schliessen wir, dass entweder ein wahrer Vitamin-B1-Mangel oder aber ein funktioneller B1-Mangel vorgelegen hat. Das heisst, entweder waren die Thiaminreserven infolge der vorangegangenen Nahrungskarenz tatsächlich gering und wurden durch die Wiederaufnahme der Ernährung noch verstärkt («Refeeding»-Effekt), oder vorhandenes Thiamin konnte aufgrund des Magnesi-

ummangels nicht aktiviert werden [1] und stand daher dem Nervensystem nicht in ausreichender Menge zur Verfügung.

Als charakteristische Folge der Hypomagnesiämie fanden sich tiefe Kalium- und Kalziumspiegel, die sich erst mit Korrektur des Magnesiums allmählich normalisierten. Tiefe Magnesiumspiegel führen zur Inhibition der tubulären Natrium/Kalium-Pumpe mit renalem Kaliumverlust [2]. Ein Elektrolytverlust unter chemotherapieassoziiertes Diarrhoe spielte hier keine Rolle.

Die schwere Hypokalzämie war durch den vorliegenden Vitamin-D-Mangel nur teilweise erklärt. Normalerweise kann ein sekundärer Hyperparathyreoidismus die Kalziumwerte im Plasma annähernd korrigieren. Wir postulieren, dass dies nur ungenügend möglich war, da eine Hypomagnesiämie typischerweise die Parathormon-(PTH-)Sekretion inhibiert. Kardiale Symptome wie Rhythmusstörungen oder Veränderungen im EKG fanden wir nicht.

Wie ist es zu dieser eindrücklichen Hypomagnesiämie gekommen? Wir gehen davon aus, dass einerseits die verminderte Nahrungsaufnahme die Einnahme des Tagesbedarfs von 320–420 mg Magnesium [3] verunmöglicht hat. Andererseits, und aetiologisch relevanter, lag ein erhöhter renaler Verlust vor. Hierfür kamen drei Medikamente der Patientin in Frage: Indapamid, der Protonenpumpenblocker (PPI) und der anti-EGFR-Antikörper Cetuximab. Der renale Magnesiumverlust durch Indapamid ist nur gering und scheint unbedeutend [3]. Unter PPI wird eine Hypomagnesiämie nur nach langdauernder und hochdosierter Anwendung beobachtet [4]. Die PPI-Therapie wurde bei der Patientin erst im Spital begonnen, weshalb der PPI hier kausal wohl keine Bedeutung hat.

Als hauptverantwortliches Medikament für die schwere anhaltende Hypomagnesiämie sehen wir das Cetuximab an. Obwohl der Mechanismus des Magnesiumverlustes durch Cetuximab nicht vollständig geklärt ist, ist von Bedeutung, dass im aufsteigenden Teil der Henle-Schleife in hoher Dichte EGF-Rezeptoren vorliegen, welche die Magnesiumausscheidung regulieren [5, 6]. Durch die Blockade der EGF-Rezeptoren wird die Aktivierung der intrazellulär gelegenen, rezeptorgebundenen Tyrosinkinase (TRPM6) unterbunden, was zu einer – möglicherweise nur partiell reversiblen – reduzierten Rückresorption respektive zu vermehrtem renalen Verlust von Magnesium führt [6].

Die Hypomagnesiämie stellt einen Klassen-Effekt der anti-EGFR-Antikörper dar: Sie wird bei rund 30% der Patienten unter Cetuximabmedikation gefunden [6]. Schwere Symptome wie bei unserer Patientin sind selten. Ein ähnlicher Fall unter Cetuximab mit Hypo-

Korrespondenz:
Tugce Türkmen, dipl. Ärztin
Departement für
Innere Medizin
Kantonsspital St. Gallen
Rorschacher Strasse 95
CH-9007 St. Gallen
tugce.tuerkmen[at]kssg.ch

magnesiämie und Bewusstseinsverlust wurde in der Literatur beschrieben [7]. Obwohl eine perorale Magnesiumsubstitution in der Regel nicht ausreicht, um die renalen Verluste zu kompensieren [8], bleibt der tiefe Magnesiumserumspiegel in der Regel asymptomatisch, und die Cetuximabtherapie kann fortgeführt werden.

Aktuell wird die Patientin unter täglicher peroraler Substitution mit 60 mmol Magnesium und 100 mg

Thiamin mit Cetuximab in regulärer Dosierung weiterbehandelt. Darunter hat sich der Magnesiumspiegel bei 0,45 mmol/l eingependelt, bei aktuell weiterhin erhöhter Magnesiumexkretionsfraktion von 65% und die Patientin blieb weiterhin asymptomatisch.

Disclosure statement

Die Autoren haben deklariert, keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag zu haben.

Literatur

- 1 Lonsdale D. Thiamine and magnesium deficiencies: keys to disease. *Med Hypotheses*. 2015;84(2):129–34.
- 2 Chou-Long H, Kuo E. Mechanism of hypokalemia in magnesium deficiency. *JASN*. 2007;18(10):2649–52.
- 3 Kelepouris E, Agus ZS. Hypomagnesemia: renal magnesium handling. *Semin Nephrol*. 1998;18(1):58–73.
- 4 Srinutta T, Chewcharat A, Takkavatakarn K, Praditpornsilpa K, Eiam-Ong S, Jaber BL, et al. Proton pump inhibitors and Hypomagnesemia: A meta-analysis of observational studies. Baltimore (MD). 2019;98(44):e17788.
- 5 Tejpar S, Piessevaux H, Claes K, Piront P, Hoenderop JG, Verslype C, et al. Magnesium wasting associated with epidermal-growth-factor receptor-targeting antibodies in colorectal cancer: a prospective study. *Lancet Oncol*. 2007;8(5):387–94.
- 6 Schlingmann KP, Gudermann T. A critical role of TRPM channel-kinase for human magnesium transport. *J Physiol*. 2005;566(2):301–8.
- 7 Fukui T, Suzuki K, Tamaki S, Abe I, Endo Y, Ishikawa H, et al. Temporary loss of consciousness during cetuximab treatment of a patient with metastatic colon cancer: a case report. *Surg Case Rep*. 2019;5(1):145.
- 8 Fakhri MG, Wilding G, Lombardo J. Cetuximab-induced hypomagnesemia in patients with colorectal cancer. *Clinical Colorectal Cancer*. 2006;6(2):152–6.

Das Wichtigste für die Praxis

- Während der Therapie mit anti-EGFR-Antikörpern (Cetuximab oder Panitumumab) kann sich ein renaler Magnesiumverlust entwickeln, der einen Klasseneffekt dieser Medikamentengruppe darstellt.
- Diese Hypomagnesiämien sind häufig, verlaufen aber meist asymptomatisch.
- Sehr ausgeprägte Hypomagnesiämien können mit schweren Elektrolytstörungen und enzephalopathischen Symptomen einhergehen.
- Die enzephalopathischen Symptome sind teilweise durch einen Thiaminmangel erklärt, da Magnesium ein bedeutender Co-Faktor für die Wirksamkeit von Thiamin ist.
- Während einer Cetuximab-Therapie werden regelmässige Messungen des Magnesiums und eine frühzeitige Substitution empfohlen.

Zur Linderung
von Beschwerden
infolge benigner
Prostatahyperplasie¹

Indikation auf
Augenhöhe mit
Tamsulosin¹ ✓

Ohne
Beeinträchtigung
der Sexualität¹ ✓

Prostaplant®-F

Sabal WS® 1473 · Urtica WS® 1031

Kassenzulässig¹

Die überzeugende Lösung mit dem dualen Wirkmechanismus²

- **Gute Wirksamkeit – auch im Vergleich mit Tamsulosin und Finasterid^{3,4}**
- **Optimal und effektiv in der Langzeittherapie der BPH^{5,6}**
- **Einziges pflanzliches Arzneimittel mit Indikation BPH in der Liste B¹**

Gekürzte Fachinformation Prostaplant®-F

Zusammensetzung: 1 Kapsel enthält: 160 mg standardisierter lipophiler Trockenextrakt aus Sägepalmerfrüchten und 120 mg Trockenextrakt aus Brennnesselwurzel, eingestellt auf 18 mg Aminosäuren. Hilfsstoffe: Color.: E 131. **Indikationen:** Zur Linderung von Beschwerden infolge von benigner Prostatahyperplasie. **Dosierung:** 2-mal täglich 1 Kapsel unzerkaut mit etwas Flüssigkeit einnehmen. Die Dauer der Anwendung ist zeitlich nicht begrenzt. **Eigenschaften/Wirkungen:** Sabalextrakt wirkt inhibitorisch sowohl auf die 5 α -Reduktase als auch auf die Aromatase. Urticaextrakt hemmt die Aromatase. Die Kombination der Extrakte in Prostaplant®-F führt bezüglich der Aromatasehemmung zu einem deutlich additiven Effekt. **Unerwünschte Wirkungen:** In seltenen Fällen können leichte Magen-Darm-Beschwerden auftreten. **Interaktionen:** Keine bekannt. **Packungen:** 60 und 120 Kapseln. **Verkaufskategorie:** B. Schwabe Pharma AG, 6403 Küssnacht am Rigi. Weitere Informationen siehe www.swissmedinfo.ch.

Referenzen

1. www.swissmedinfo.ch 2. Koch E. et al. Pharmakologische Wirkungen von Sabal- und Urticaextrakten als Grundlage für eine rationale Therapie der BPH. Der Urologe (B) 1994; 34: 90–95. 3. Engelmann U. et al. Efficacy and Safety of a Combination of Sabal and Urtica Extract in Lower Urinary Tract Symptoms. Arzneim.-Forsch./Drug Res. 2006; 56, No. 3: 222–229. 4. Sökeland J. et al. Kombination aus Sabal- und Urticaextrakt vs. Finasterid bei BPH (Std. I bis II nach Alken). Der Urologe (A) 1997; 36: 327–333. 5. Sökeland J. et al. Results from a seven years follow-up investigation. Long-term effects of PRO 160/120 in BPH patients. Therapie Report aktuell, Uro-News 2007; 3: 68–69. 6. Lopatkin N. et al. Long-term efficacy and safety of a combination of sabal and urtica extract for lower urinary tract symptoms – long-term follow-up of a placebo-controlled, double-blind, multicenter trial. Int Urol Nephrol 2007; 39 (4): 1137–46. 07/20



Schwabe
Pharma AG
From Nature. For Health.

Published under the copyright license "Attribution – Non-Commercial – NoDerivatives 4.0". No commercial reuse without permission.

See: <http://emh.ch/en/services/permissions.html>