

# Bewusstseinsstörung nach Alkoholexzess<sup>1</sup>

Anke Ronsdorf, Roland Bingisser

Nach fremdanamnestisch exzessivem Alkoholkonsum am Vorabend wurde ein bislang gesunder 47-jähriger Patient 20 Stunden später schwer weckbar, mit einer armbetonten Hemiparese rechts und Dysarthrie auf die Notfallstation eingeliefert.

## Welchen diagnostischen Schritt veranlassen Sie – nach klinischer Untersuchung und Anamnese – zuerst?

Die Konstellation eines bewusstseinsgetriebenen Patienten mit Hemiparese rechts, Dysarthrie sowie unerschöpflichem Endstellnystagmus und möglichem Äthylabusus sollte zu folgenden vier Überlegungen Anlass geben:

### Kraniale Computertomographie (CCT) (und -Angiographie)

#### Magnetresonanztomographie (MRT)

Aufgrund der klinischen Präsentation ist sowohl eine Hirnstammpathologie (Ischämie, Hämorrhagie) wie auch eine vaskuläre Pathologie (Sinusvenen-, Basilaristhrombose) oder aber auch eine Herpes-Enzephalitis denkbar. Zum raschen Ausschluss dieser relevanten Pathologien ist das CCT mit CT-Angiographie auch im Hinblick auf mögliche rasche therapeutische Konsequenzen als eine der ersten diagnostischen Massnahmen zu ergreifen.

Bei fortbestehender diagnostischer Unsicherheit wird das MRT detailliertere Auskünfte über Pathologien des Hirnstammereiches oder über pathognomonische Veränderungen einer Enzephalitis liefern. Begrenzte Verfügbarkeit und Zeitverlust sind für dieses Verfahren als Erstdiagnostik limitierend.

### Lumbalpunktion (LP)

Die Differentialdiagnose einer Herpes-Enzephalitis steht sicher nicht an erster Stelle, könnte aber je nach erhobenen Befunden im weiteren Abklärungsprozess eine Lumbalpunktion erforderlich machen.

### Labor («Routine-Basislabor»):

Chemogramm, Blutbild, Gerinnung  
Selbst auf einer Notfallstation ist dies frühestens nach 30 Minuten erhältlich. Aus den gewonnenen Informationen über z.B. Entgleisungen von Elektrolyten (Hypo-/Hypernatriämie, Urämie), Blutzucker (Hypo-/Hyperglykämie) sowie Alkoholgehalt, Ammoniak und  $\beta$ -Hydr-

oxybutyrat sind oft wesentliche frühe therapeutische Konsequenzen zu ziehen. Die bei Alkoholismusverdacht zu Recht a priori verabreichten Vitamin-B-Komplexe sind in solch unklaren Fällen idealerweise zu bestimmen.

### Glucotrend

Hypoglykämie – essentielle Differentialdiagnose bei unklarer Neurologie!

Ab Blutzuckerwerten (BZ)  $<3,1$  mmol/l treten neuroglykopenische Symptome bis hin zu vital bedrohlichen Zuständen auf [1–3]:

- kognitive Dysfunktion (BZ 2,8–3,1 mmol/l)
- Lethargie/Vigilanzstörung (BZ 2,5–2,8 mmol/l)
- Koma (BZ  $<1,7$  mmol/l)
- epileptische Anfälle (BZ  $<1,2$  mmol/l)

Die *sofortige Blutzuckerbestimmung* mittels z.B. Glucotrend hat *absolute Priorität*. Im Vergleich zur venösen Blutentnahme können mindestens 30 Minuten Zeit gewonnen und entsprechende – u.U. lebensrettende – Massnahmen sofort ergriffen werden.

Das CCT zeigte keine pathologischen Befunde. Bei ansonsten unauffälligen Laborparametern bestand eine Hypoglykämie von 1,3 mmol/l (Tab. 1). Diese wurde als alkoholinduziert interpretiert und durch die intravenöse Gabe von 500 ml Glukose 20% auf 13,1 mmol/l angehoben, wonach die neurologischen Ausfälle eine *restitutio ad integrum* zeigten.

## Wie ist Ihre Differentialdiagnose?

Die Differentialdiagnose einer schweren, vital bedrohlichen Hypoglykämie ohne bekannten Diabetes mellitus impliziert folgende Überlegungen:

**Tabelle 1.**

Laborwerte bei Eintritt.

	gemessener Wert	Normwert
Natrium	140 mmol/l	131–142 mmol/l
Kalium	4,3 mmol/l	3,7–4,7 mmol/l
<b>Glukose</b>	<b>1,3 mmol/l</b>	<b>3,8–6,1 mmol/l</b>
CRP	4,8 mg/l	$<10$ mg/l
$\gamma$ -GT	84 U/l	10–37 mmol/l
Alkohol	1,1 mmol/l	

<sup>1</sup> Als «Klinische Perle» vorgestellt an der Jahresversammlung der Schweizerischen Gesellschaft für Innere Medizin (Basel, 21.–23. Mai 2003)

Medizinische Klinik A,  
Kantonsspital Basel

Korrespondenz:  
Dr. med. A. Ronsdorf  
Medizinische Universitätsklinik  
Kantonsspital Liestal  
Rheinstrasse 26  
CH-4410 Liestal  
[anke.ronsdorf@ksli.ch](mailto:anke.ronsdorf@ksli.ch)

*Medikamentös induzierte Hypoglykämie*

Weitaus am häufigsten sind Hypoglykämien bei Patienten mit Diabetes mellitus, welche mit Insulin oder oralen Antidiabetika behandelt werden. Weiter können in der Frühphase eines Diabetes mellitus Typ 2 postprandial Hypoglykämien auftreten – als Folge einer überschüssigen Inselzellantwort.

Auch bei Nicht-Diabetikern muss eine «hypoglycaemia factitia» in die Differentialdiagnose einbezogen werden. Dabei ist bei Insulineinnahme typisch das tiefe C-Peptid, während die Sulfonylharnstoffe im Urin nachgewiesen werden können.

Unter Einnahme von MAO-Inhibitoren, ACE-Hemmern,  $\beta$ -Blockern und Antihistaminika wird das Auftreten von Hypoglykämien als gehäuft beschrieben.

*Nebennierenrinden-Insuffizienz*

Eine Hypoglykämie kann die Erst-Manifestation einer (akuten) NNR-Insuffizienz sein. Es können eher unspektakuläre Befunde / Symptome wie Abdominalschmerzen, Nausea, Vomitus und ungeklärte Hypoglykämie vorliegen. Der klassische Test der Nebennierenrinden-Insuffizienz ist die exogene, insulininduzierte Hypoglykämie mit Messung der Aktivität gegenregulatorischer Katecholamine / Hormone – im klinischen Alltag allerdings durch den Synacthen-Test® ersetzt [4].

Im Vollbild präsentiert sich die primäre NNR-Insuffizienz meist mit Schock, Hypotension, Dehydratation und Elektrolytdysbalance.

*Alkoholinduzierte Hypoglykämie / Hepatopathie*

Alkohol führt via erhöhter Insulin-Sensitivität, verringerter Glukoneogenese und insuffizien-

ten Glykogenspeichern zu Hypoglykämien [5]; dies meist nach 12–18stündigem Fasten und bei vorbestehender Malnutrition. Die für eine alkoholinduzierte Hypoglykämie prädisponierten Gruppen sind: chronische Alkoholiker, sogenannte «Quartalsäufer» sowie junge Kinder. Während bei Kindern überwiegend Krampfanfälle auftreten, präsentieren sich Erwachsene vorwiegend mit neurologischen Defiziten.

Im Rahmen einer Hepatopathie treten Hypoglykämien vor allem bei akutem oder fulminantem Leberversagen auf. (Neben der Dokumentation von Blutzucker und Transaminasen ist hier die VBGA zur Klärung einer metabolischen Entgleisung mit Azidose hilfreich).

*Insulinom*

Die Konstellation eines bisher gesunden Patienten mit «Whipple Trias»:

1. Spontanhypoglykämie  $<3,0\text{mmol/l}$  nach Nahrungskarenz;
2. (Neuro-) Glukopenische und autonome Symptome;
3. Reversibilität der Symptome durch Glukosezufuhr, lässt den hochgradigen Verdacht auf das Vorliegen eines Insulinoms zu.

Der Patient wurde wenige Stunden später neurologisch komplett unauffällig entlassen mit der Vermutung einer alkoholinduzierten neuroglykopenischen Symptomatik.

Nur 5 Tage später erfolgte die erneute Aufnahme bei nächtlicher Synkope und fremdanamnestisch möglichem Krampfanfall. Der Blutglukosewert betrug  $2,2\text{mmol/l}$ .

**Welche weiterführende Diagnostik empfehlen Sie?**

Aufgrund des hochgradigen Verdachts auf ein Insulinom (rezidivierende, vital bedrohliche Hypoglykämien mit Whipple-Trias bei gesundem Nicht-Diabetiker) wäre dessen Bestätigung inklusive Lokalisation wünschenswert. Wir skizzieren eine strukturierte Vorgehensweise, deren Einzelschritte sich abhängig von den Ergebnissen der Voruntersuchungen ergeben.

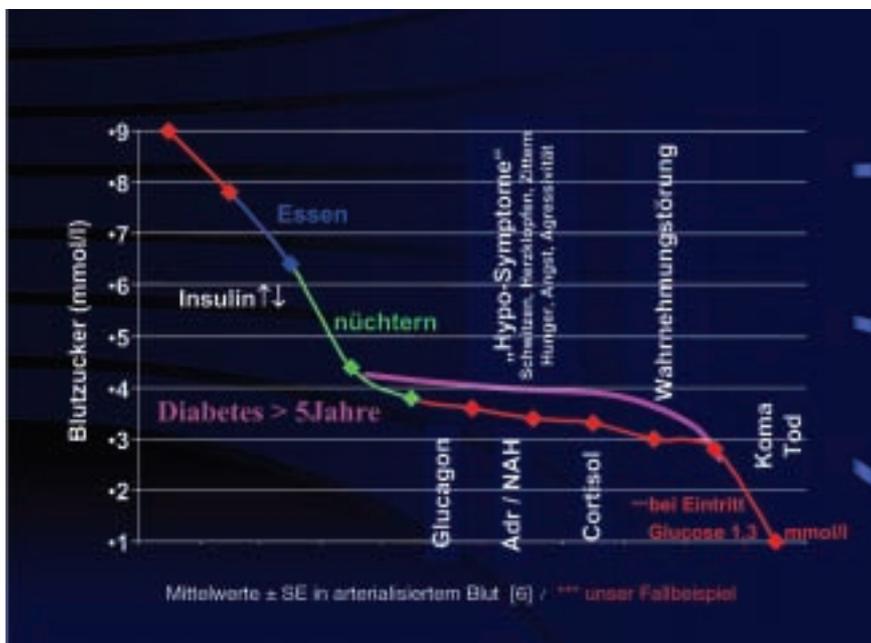
*Fasten-Test*

Mit dem Fasten-Test werden Regulationsmechanismen der Glukose-Homöostase überprüft. Beim Gesunden bewirken sinkende Blutzuckerschwennwerte entsprechende hormonelle Gegenregulationen [3, 6]:

- Insulin ist ab einer Plasmaglukose von  $<4,4\text{mmol/l}$  vermindert;
- Glukagon und Adrenalin sind bei BZ  $3,9\text{--}3,6\text{mmol/l}$  vermehrt;
- Wachstumshormon und Cortisol sind bei BZ  $<3,6\text{mmol/l}$  vermehrt.

Siehe auch graphische Darstellung in Abbildung 1 [6].

**Abbildung 1.**  
Schwellenwerte  
Glukose-Homöostase.

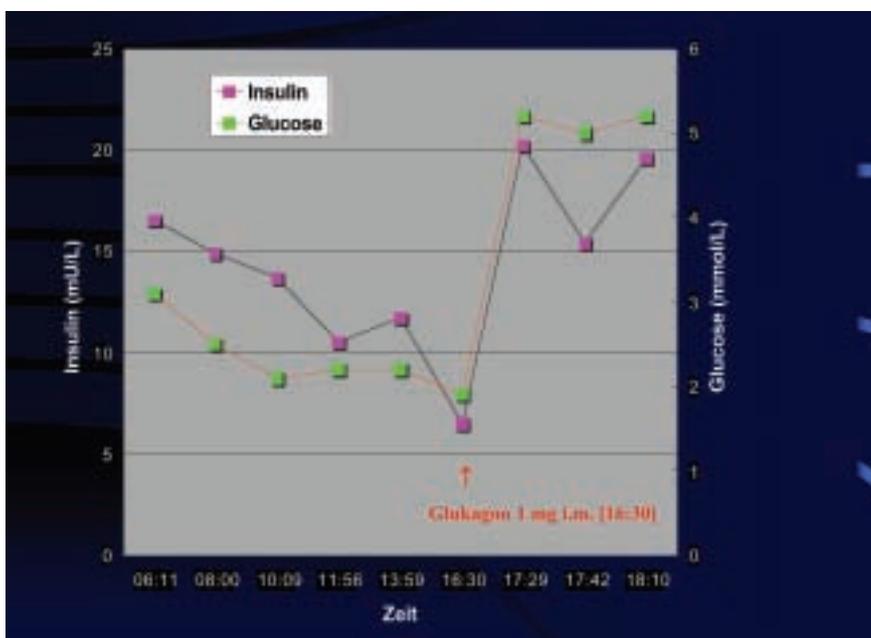


Der Fasten-Test gilt als etabliert zur Abklärung einer sonst nicht zuzuordnenden Hypoglykämie. Unter standardisierten Bedingungen von (48–)72 Stunden Fasten [6] kann mittels paralleler Bestimmung von Blutzucker, C-Peptid und Insulin sowie der Reaktion auf die Glukagon-Gabe zwischen einem Insulinom, artefizieller Hypoglykämie durch exogenes Insulin oder Sulfonylharnstoffe sowie Nicht-Insulin-bedingten Hypoglykämien (z.B. Nebennierenrinden-Insuffizienz, Insulin-Antikörper u.a. Raritäten) unterschieden werden [3]. Allerdings ist die Sensitivität des Fasten-Tests nicht 100prozentig; so wurden auch Insulinome beschrieben, welche sich nur in postprandialen Hypoglykämien manifestierten.

#### Abdomen-Computertomographie

Nahezu jedes Insulinom ist ein Inselzelltumor – es liegen nur Einzelberichte paraneoplastischer Insulin-Produktion oder ektooper Insulinome vor. Sinn und Ausbeute präoperativer Lokalisationsdiagnostik werden kontrovers diskutiert [8]. Eine bildgebende Diagnostik präoperativ ist angezeigt, um potentiell multilokuläre (dann evtl. maligne) Tumore zu erfassen und einer intraoperativ negativen Exploration vorzubeugen. Die transabdominale Sonographie mit einer Sensitivität von <10% ist sicher Geräte-, Patienten- und Untersucher-abhängig und dient vornehmlich der Suche nach hepatischen Metastasen maligner Insulinome. Die Abdomen-CT wird mit einer Sensitivität von 39–44% aufgeführt, ist mit einer erweiterten Fragestellung (zusätzliche intraabdominale Pathologien/Metastasen) dennoch erster Schritt der präoperativen Lokalisationsdiagnostik.

**Abbildung 2.**  
Fasten-Test:  
47jähriger Patient mit Insulinom.



#### Endosonographie

Die Kombination der Endosonographie mit intraoperativer Sonographie und Palpation erzielt in erfahrenen Zentren nahezu 100prozentige Lokalisations- und somit Operationserfolge. Bei negativem CT-Befund ist die Endosonographie der nächste sinnvolle diagnostische Schritt mit einer Sensitivität bis 90% und allenfalls mit dieser gezielten Fragestellung dem CT sogar vorzuziehen [8, 9].

#### Portal-Venen-Sampling

Das Prinzip der selektiven intraarteriellen Kalzium-Applikation beruht auf der selektiven Stimulation der Insulin-Freisetzung durch Insulinome, aber nicht durch normale Insel- $\beta$ -Zellen. Die anschließende venöse Messung der Insulin-Konzentrationen (meist in der Pfortader) erlaubt Rückschlüsse hinsichtlich Funktion und Lokalisation postulierter Insulinome.

Auch wenn dieser Methode eine hohe Sensitivität zugesprochen wird, so bleibt diese Untersuchung unseres Erachtens komplexen Fällen sowie erfahrenen Zentren mit standardisierter Vorgehensweise vorbehalten [10, 11].

Mit dem Verdacht auf das Vorliegen eines Insulinoms wurde am Folgetag ein Fasten-Test durchgeführt unter intensivmedizinischem Monitoring und serieller Bestimmung von Plasmaglukose, C-Peptid sowie Insulin (Abb. 2).

Der Abbruch erfolgte nach 10 Stunden wegen eindeutig pathologischem Testresultat mit einem Blutglukosewert von 1,9 mmol/l und psychisch alteriertem Patienten (Tab. 2).

Es zeigte sich die klassische, diagnostische Konstellation eines sehr tiefen Blutzuckerwertes mit nicht supprimiertem, demzufolge inadäquat hohem Serum-Insulin und Serum-C-Peptid.

Typischerweise fand sich nach Glukagon-Gabe (1 mg i.m.) ein Blutzuckeranstieg (Abb. 2): unter kontinuierlicher Insulin-Stimulation wird hepatisch noch Glukose gespeichert, welche auf Glukagon-Gabe dann ausgeschüttet wird.

In der präoperativen Abklärungsphase wurde die Ernährung im Hinblick auf Vermeidung insulininduzierter Hypoglykämien umgestellt (Tab. 3) – hierunter konnten stabile Blutzucker-tagesprofile ohne erneute symptomatische Hypoglykämien erzielt werden.

**Tabelle 2.**

Abbruchkriterien des Fasten-Testes.

Fasten-Dauer von 48 h meist diagnostisch
Plasmaglukose <2,5 mmol/l
und/oder neuroglykopenische Symptome
Symptome sind wichtiger als tiefe Glukose-Werte!

**Tabelle 3.**

Adaptierte Ernährung bei Hyperinsulinämie.

täglich 8 Mahlzeiten inklusive 02:00 Uhr

Vermeidung einfacher Kohlenhydrate, Ersatz durch komplexere, langsamer resorbierbare KH für konstanten Basis-BZ und Hypoglykämie-Prophylaxe. 100 g Maizena\* über 24 Stunden verteilt; vor allem abends zur Prophylaxe nächtlicher Hypoglykämien.

eiweiss- und fettreichere Nahrung

Computertomographisch blieb die Suche nach dem postulierten Insulinom erfolglos; endosonographisch fand sich eine hochgradig verdächtige rundlich-ovaläre, 1×1,2 cm grosse Struktur im mittleren Pankreaskorpus.

Bei der operativen Revision des Pankreas fand sich im endosonographisch beschriebenen

Areal keine eindeutige pathologische Struktur. Das verantwortliche Insulinom konnte erst nach erfolgtem Kocher-Manöver mit Revision von Pankreaskopf und Processus uncinatus durch eine intraoperative Sonographie geortet und nach Enukleation mittels Schnellschnitt bestätigt werden. Weder die intraoperativen Schnellschnitte noch die endgültige histologische Aufarbeitung ergaben Hinweise auf infiltratives Wachstum oder Malignität.

Bei der ambulanten Kontrolle 5 Wochen postoperativ präsentierte sich der Patient beschwerdefrei und asymptomatisch. Bei normoglykämischen Blutzuckertagesprofilen sowie Normwerten für C-Peptid und Insulin kann der Patient als kurativ behandelt eingestuft werden.

## Kommentar

Epidemiologisch ist ein Insulinom zwar der häufigste Inselzelltumor, jedoch mit einer Inzidenz von 1–4 Fällen auf 1 Million Personennjahre eher selten und vergleichbar mit der Inzidenz des Phäochromozytoms. 85–95% sind solitäre, benigne Tumoren mit einem Durchmesser unter 2,5 cm. Angaben zum Anteil maligner Insulinome variieren zwischen 5–10%. Zirka 8% treten im Rahmen von multiplen endokrinen Neoplasien (MEN I) auf; die Geschlechtsverteilung scheint ausgewogen [2, 3]. Seit 1994 erfolgt die Einteilung der Insulinome gemäss der Klassifikation neuroendokriner Tumoren des Pankreas.

## Dank

Für die kritische Durchsicht des Manuskripts und die konstruktiven Beiträge danken wir herzlich: Dr. med. Claudio Gobbi, Neurologische Klinik, Basel. PD Dr. med. Beat Müller, Abteilung Endokrinologie, Basel. PD Dr. med. Markus Heim, Abteilung Gastroenterologie, Basel.

## Quintessenz

- Nicht jeder neurologischen Symptomatik (Hemiparese / Krampfanfall) liegt eine zerebral-morphologische Pathologie zugrunde. Die unverzügliche Blutzuckerbestimmung ist bei möglichen neuroglykopenischen Symptomen wie Hemiparese, Epilepsie und Vigilanzstörungen unerlässlich.
- Hypoglykämien können vor allem bei mangelernährten chronischen Äthylkern, bei Leberversagen oder bei typischer Medikamentenanamnese auftreten. Endokrine Störungen (wie neuroendokrine gastrointestinale Tumore, Nebennierenrinden-Insuffizienz) sind jedoch aktiv zu suchen bzw. auszuschliessen.
- Die «Whipple-Trias» ist beim Insulinom nahezu immer nachweisbar:
  1. Spontanhypoglykämie unter Nahrungskarenz (<3,0 mmol/l);
  2. vegetativ-adrenerge und neuroglukopenische Symptome;
  3. rasche Beseitigung der Symptome nach Kohlenhydrat-Aufnahme.

## Literatur

- 1 Matyka K, Evans M, Lomas J. Altered hierarchy of protective responses against severe hypoglycemia in normal aging healthy men. *Diabetes Care* 1997;20:135.
- 2 Dizon AM, Kowalyk S, Hoogwerf BJ. Neuroglycopenic and other symptoms in patients with insulinomas. *Am J Med* 1999;106:307–10.
- 3 Service FJ. Hypoglycemic disorders. *N Engl J Med* 1995;332:1144–52.
- 4 Arlt W, Allolio B. Adrenal insufficiency. *Lancet* 2003;361:1881–93.
- 5 Lazarus R, Sparrow D, Weiss ST. Alcohol intake and insulin levels. The Normative Aging Study. *Am J Epidemiol* 1997;145:909–16.
- 6 Spyer G, Hattersley AT, MacDonald IA, Amiel S, MacLeod KM. Hypoglycaemic counter-regulation at normal blood glucose concentrations in patients with well controlled type-2 diabetes. *Lancet* 2000;356:1946–7,1970–4.
- 7 www.endo-diabasel.ch -> Merkblatt Fastentest zur Hypoglykämie-Abklärung.
- 8 Mabrut JY, Lifante JC, Cherki S, Sin S, Berger N, Peix JL. Is preoperative localization of insulinomas necessary? *Ann Chir* 2001;126:850–6.
- 9 Zimmer T, Ziegler K, Bader M, Fett U, Hamm B, Riecken EO, et al. Localisation of neuroendocrine tumours of the upper gastrointestinal tract. *Gut* 1994;35:471–5.
- 10 Kirchoff TD, Merkesdal S, Fredricks B, Brabant G, Scheumann G, Glalanski M, et al. Intraarterial calcium stimulation (ASVS) for pancreatic insulinoma: comparison of preoperative localization procedures. *Radiologe* 2003;43:301–5.
- 11 Matson MB, Reznick RH. Assessment of selective arterial calcium stimulating and hepatic venous sampling to localize insulin-secreting tumours (Commentary). *Clin Endocrinol* 2002;56:149–50.
- 12 www.insulinoma.de