

Zur Geburtstagsfeier gab es Wein ...

Ein veritabler Schock

Muriel Schaller*, Peter Vollenweider, Selin Tusgul*

Service de médecine interne, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, Lausanne; * Co-auteurs ayant participé en égale mesure à la rédaction de l'article

Fallvorstellung

Der 76-jährige Patient wird im Untergeschoss einer Bar bewusstlos am Boden aufgefunden. Die Rettungssanitäter stellen vor Ort einen Wert auf der GCS (*Glasgow Coma Scale*) von 12 fest: Der Patient öffnet die Augen auf Ansprache, gibt aber nur unzusammenhängende Antworten. Die Vitalzeichen und der Blutzucker sind normal. Bei der Ankunft auf der Notfallstation kommt es zu einer raschen Zustandsverschlechterung mit einer Hypothermie von 34,5 °C, hypotonen Blutdruckwerten von 56/37 mm Hg (an beiden Oberarmen gemessen), einer Sauerstoffsättigung von 84% bei Umgebungsluft und einem GCS-Score von nur noch 9 (Augenöffnen auf Schmerzreiz, gezielte Reaktion auf Schmerz, unverständliche Töne). Die Herzfrequenz ist normokard bei 60/min, der Puls symmetrisch palpabel und die Atemfrequenz eupnoisch bei 18/min. Der Patient ist adipös, weist keine Hautmarmorierungen auf, hat eine Kapillarfüllungszeit von unter 2 Sekunden, gut durchblutete Extremitäten und einen starken Alkoholfoetor. Die klinische Untersuchung zeigt eine Hypoventilation der rechten Lungenbasis. Die Halsvenen sind nicht gestaut, an den unteren Extremitäten bestehen keine Ödeme. Auf der linken Stirnseite fällt eine Schürfwunde auf und an Stamm und Armen ein fleckiges, nicht urtikarielles Erythem. Bei der kursorischen neurologischen Untersuchung werden isokore, isoreaktive Pupillen, seitengleiche Reflexe, kein Meningismus und negative Babinski-Reflexe beidseits notiert. Die übrige klinische Untersuchung ist unauffällig.

Der Patient lebt alleine und hat keine Familienangehörigen. Er war bei uns bereits vor zwölf Jahren hospitalisiert wegen einer akuten Alkoholintoxikation ohne Komplikationen.

Frage 1: Welche Notfallmassnahme würden Sie einleiten?

- a) Gabe von Naloxon und/oder Flumazenil
- b) Gabe von Aminosäuren
- c) Flüssigkeitssubstitution
- d) Gabe eines Breitspektrum-Antibiotikums
- e) Steroidtherapie

Wir beginnen eine Volumensubstitution mit NaCl 0,9%, wodurch der Blutdruck auf 78/51 mm Hg angehoben werden kann. Die Gabe von Aminosäuren scheint uns in diesem Stadium nicht notwendig. Unter 100% Sauerstoff steigt die arterielle Sauerstoffsättigung auf 91%. Die Atemfrequenz bleibt stabil bei 18/min. Die arterielle Blutgasanalyse zeigt eine metabolische Azidose mit Lactatüberschuss (Tab. 1).

In Anbetracht der isokoren und isoreaktiven Pupillen und fehlenden physischen Stigmata eines i.v. Drogenkonsums scheint uns eine Mischintoxikation mit illegalen Substanzen und Alkohol so unwahrscheinlich, dass wir auf die Gabe von Antidoten wie Naloxon oder Flumazenil verzichten.

Was die Hypothese des septischen Schocks betrifft, so erfüllt der Patient aktuell nur ein Kriterium eines SIRS (*systemic inflammatory response syndrome*), nämlich die Hypothermie. Zu diesem Zeitpunkt ist jedoch die Leukozytenzahl noch nicht bekannt. Die Hypoventilation im Bereich der rechten Lungenbasis lässt einen

Tabelle 1: Arterielle Blutgasanalyse (aBGA).

Wert	Bei Eintritt	1 h nach Eintritt	Kontrolle	Norm
pH	7,29	7,27	7,32	7,35–7,45
HCO ₃ ⁻	19 mmol/l	17 mmol/l	18 mmol/l	22–26 mmol/l
pO ₂	45 mm Hg	69 mm	71 mm Hg	73–103 mm Hg
pCO ₂	40 mm Hg	38 mm Hg	35 mm Hg	35–45 mm Hg
Carboxyhämoglobin	0,8%			0–0,8%
Hämoglobin	134 g/l	127 g/l	136 g/l	133–177 g/l
Blutzucker	9,2 mmol/l			3,7–5,6 mmol/l
Kalium	3,9 mmol/l			3,5–4,6 mmol/l
Ionisiertes Kalzium	1,14 mmol/l			
Lactat	2,3 mmol/l	2,1 mmol/l	1,7 mmol/l	0,63–2,0 mmol/l

Infektfokus vermuten, was zusammen mit einer Leukozytose und der Hypotonie als Zeichen einer Sepsis oder sogar eines beginnenden septischen Schocks interpretiert werden müsste. Wir beschliessen, bis zum Vorliegen der Resultate der Blutentnahme mit einer Antibiotikatherapie zu warten, umso mehr, als der Patient auf die Volumensubstitution gut angesprochen hat. Angesichts des wegdrückbaren, nicht progredienten Erythems auf Armen und Oberkörper wird auch ein anaphylaktischer Schock diskutiert, schliesslich aber verworfen. Der Patient benötigt zwar eine hochdosierte Sauerstofftherapie, hat aber normale Atemgeräusche und keine Hinweise für Bronchospasmen, so dass wir auch mit intravenösen Steroiden und Antihistaminika zuwarten.

Frage 2: Welche Diagnose scheint Ihnen zu diesem Zeitpunkt am wahrscheinlichsten?

- a) Septischer Schock
- b) Hämorrhagischer Schock
- c) Kardiogener Schock
- d) Zerebrovaskulärer Insult
- e) Alkoholintoxikation

Der septische Schock ist bereits Teil der vorläufigen Differentialdiagnose, wie wir weiter oben ausgeführt haben. Beim Patienten besteht eine progrediente Bewusstseinsstrübung, eine Schürfwunde auf der Stirn, die von einem vermuteten Sturz in der Bar herrührt, der jedoch von niemandem beobachtet wurde. Obwohl der neurologische Status keine fokalen Zeichen ergibt, muss ein zerebrovaskulärer Insult (CVI) Teil der Differentialdiagnose sein. Eine intrakranielle Blutung bewirkt nur eine geringe Kompartimentierung des Herzminutenvolumens und erklärt die arterielle Hypotonie deshalb nicht plausibel. Tatsächlich steigt der arterielle Druck bei einer primären Hirnläsion häufig an und die Herzfrequenz sinkt.

Der Patient weist keine klinischen Zeichen eines hämorrhagischen Schocks auf. Das Fehlen einer Reflextachykardie könnte mit einer Betablockertherapie erklärt sein. Der normale initiale Hämoglobinwert allein

Obwohl der neurologische Status keine fokalen Zeichen ergibt, muss ein zerebrovaskulärer Insult Teil der Differentialdiagnose sein.

ist kein Argument gegen eine Hämorrhagie. Die Hypotonie kann ein (Spät-)Zeichen eines hämorrhagischen Schocks sein, setzt aber einen Verlust von mindestens 30–40% des Blutvolumens voraus. Ein derart massiver Blutverlust müsste sich aber schon im initialen Hämogramm manifestiert haben.

Was den kardiogenen Schock betrifft, so bestehen keine Ödeme der unteren Extremitäten, keine Halsvenen-

stauung und keine feuchten Rasselgeräusche, so dass diese Diagnose verworfen wird.

Der Status bleibt unverändert. Die systolischen Blutdruckwerte stabilisieren sich nach Zufuhr von 1 L Flüssigkeit im Bereich von 80–90 mm Hg, die Sauerstoffsättigung steigt auf 92% unter 5 L Sauerstoff/min, die übrigen Vitalparameter bleiben unverändert. Nach Einlage eines Urinkatheters beträgt die stündliche Diurese durchschnittlich 50 ml. Die arterielle Kontroll-Blutgasanalyse eine Stunde nach Eintritt ist in Tabelle 1 dargestellt. Das liegende Thorax-Röntgenbild ist unauffällig.

Unterdessen sind die Resultate der Blutentnahme eingetroffen: Elektrolytstörungen liegen nicht vor, das ultrasensitive Troponin und die CK liegen in der Norm, wie Leber- und Pankreastestwerte und der INR, das CRP (C-reaktives Protein) liegt unter 1 mg/l (Norm <10 mg/l), die Leukozyten bei 11,7 G/l (Norm 4–10), Hämoglobin 134 g/l (Norm 133–177), Thrombozyten 203 G/l (Norm 150–350). Der Alkoholspiegel kann nun mit 59 mmol/l (entspricht 2,7‰) quantifiziert werden, das Kreatinin beträgt 146 mmol/l (Norm 62–106), der Harnstoff 7,9 mmol/l (Norm 2,9–7,7). Im Urinesteststreifen fallen nur die Ketonkörper positiv aus. Die wahrscheinlichste Diagnose scheint nun die Alkoholintoxikation. Die Hypotonie kann die Folge einer peripheren, durch Ethanol induzierten Vasodilatation sein und die Azidose Folge einer alkoholischen Ketoazidose.

Frage 3: Welche Untersuchung scheint Ihnen am wenigsten relevant?

- a) Schädel-CT
- b) Elektrokardiogramm
- c) D-Dimere
- d) Screening-Echokardiographie
- e) Lumbalpunktion

Das EKG zeigt einen regelmässigen Sinusrhythmus von 68/min, einen im Vergleich zum EKG aus dem Jahre 2009 neuen kompletten Rechtsschenkelblock mit einer QRS-Dauer von 120 ms, einen vorbestehenden linksanterioren Hemiblock und Repolarisationsstörungen in allen Ableitungen. Wir dachten noch an eine Lungenembolie als gemeinsamen Nenner der Kreislaufinstabilität, des Sättigungsabfalls und des neu aufgetretenen kompletten Rechtsschenkelblocks. Der D-Dimer-Spiegel von unter 500 ng/ml macht diese Diagnose aber sehr unwahrscheinlich. Die ohne Kontrastmittel aufgenommene Schädel-CT ergibt keine Hinweise auf eine intrazerebrale Blutung, keinen Masseneffekt und keine traumatische ossäre Läsion. Eine Screening-Echokardiographie scheint uns nicht sinnvoll, nachdem die klinische Untersuchung keine Hinweise auf eine Verletzung im Bereich von Thorax oder

Abdomen ergeben und das Thorax-Röntgenbild keinen Pleuraerguss gezeigt hat. Eine Lumbalpunktion scheint verfrüht, da der Patient afebril ist und keine fokalen neurologischen Ausfälle und keinen Meningismus aufweist.

Nach Gabe von total 1,5 L Flüssigkeit intravenös stabilisiert sich der systolische Blutdruck nun zwischen 100 und 110 mm Hg. Die Sauerstoffsättigung liegt bei 91% unter Umgebungsluft, und auch die übrigen Parameter normalisieren sich. Der Patient ist wach und hat einen normalen GCS-Score von 15. Es wurde eine erneute arterielle Blutgasanalyse durchgeführt (Tab. 1).

Frage 4: Welches Vorgehen scheint Ihnen jetzt angemessen?

- Wiederaufnahme der Anamnese
- Vollständiger Neurostatus
- Wiederholung des EKG
- Echokardiographie
- Koronarographie

Die Wiederaufnahme der Anamnese hat zu diesem Zeitpunkt erste Priorität. Der Patient verneint Beschwerden und nennt keine relevanten Vorerkrankungen. Er lebt allein, ist geschieden und hat eine Tochter, zu der er

aber keinen Kontakt mehr pflegt. Er äussert, in den letzten Monaten suizidale Gedanken gehabt zu haben, allerdings ohne suizidale Handlungen. Er wird ambulant von einem Suchtspezialisten betreut, der ihm Disulfiram (Antabus®) verordnet hat. An besagtem Abend hat er zur Feier seines Geburtstags ungefähr 1 L Wein getrunken. Er kann sich nicht erinnern, ob er weitere Medikamente eingenommen hat, und weiss auch nicht, ob er unter einem Betablocker, der die fehlende Reflex tachykardie erklären könnte, steht. Der Zustand des Patienten erlaubt nun auch einen vollständigen Neurostatus, der normal ausfällt. Aus kardialer Sicht ist eine Wiederholung des EKG nach der hämodynamischen Verbesserung vertretbar. Eine Echokardiographie und eine Koronarographie scheinen aber in Anbetracht der guten kardialen Kompensation und des fehlenden Enzymablaufs nicht indiziert. Die beiden Elektrokardiogramme sind identisch. Unsere Schlussdiagnose lautet: Medikamentenreaktion von Disulfiram (Antabus®) mit Alkohol.

Diskussion

Disulfiram (Tetraethylthiuramdisulfid) oder Antabus® wird seit den 1940er Jahren zur Behandlung der Alkoholabhängigkeit eingesetzt. Die gleichzeitige Einnahme von Disulfiram und Alkohol verursacht das sogenannte *Acetaldehyd-Syndrom* oder die *Disulfiram-Ethanol-Reaktion (DER)*. Zur DER gehören folgende Symptome: Hautausschlag, Schwitzen, Tremor, Übelkeit, Erbrechen, Tachykardie, arterielle Hypotonie, Atemnot, Verwirrheitszustand, Kopfschmerzen und gelegentlich auch Agitation [1]. Diese Symptome sind in den meisten Fällen selbstlimitierend. Das Ziel besteht darin, den Alkoholkonsum zu vermeiden, nachdem der Patient über die Unverträglichkeitsreaktion informiert worden ist und diese gelegentlich sogar durchlebt hat. Leider können aber auch schwere Komplikationen wie anhaltende arterielle Hypotonien, Myokardinfarkte (STEMI und NSTEMI), Hirnblutungen, TIA oder CVI, epileptische Anfälle, Bronchospasmen und sogar Todesfälle auftreten [2–4].

Disulfiram ist ein starker und irreversibler Inhibitor der Acetaldehyd-Dehydrogenase, die für den Abbau von Acetaldehyd verantwortlich ist (Abb. 1). Die arterielle Hypotonie wird mit einer Histamin-induzierten Vasodilatation (unter Einfluss der Akkumulation von Acetaldehyd) und einer Relaxation der glatten Gefässmuskulatur (unter Einfluss von Acetaldehyd) erklärt.

Ausserdem unterdrückt Diethyldithiocarbamat (ein Metabolit von Disulfiram) die adrenerge Reaktion durch die Hemmung der Dopamin- β -Hydroxylase. Dieses Enzym ist verantwortlich für die Umwandlung von

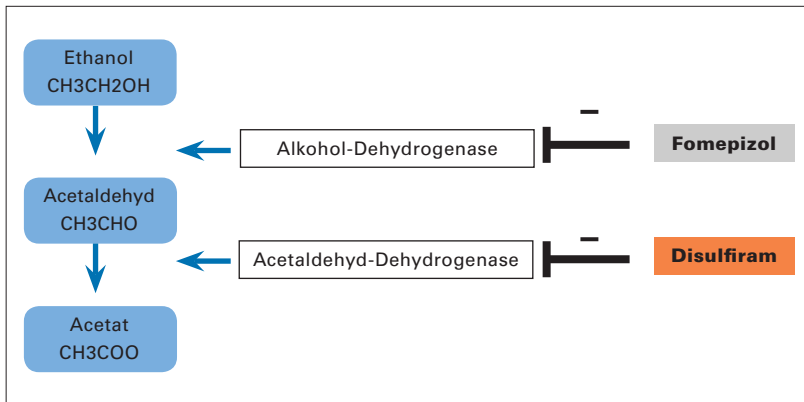


Abbildung 1: Abbau von Alkohol (Ethanol) in der Leber. Disulfiram ist ein irreversibler Hemmstoff der Acetaldehyd-Dehydrogenase, die für den Abbau von Acetaldehyd verantwortlich ist. Fomepizol, ein Inhibitor der Alkohol-Dehydrogenase, blockiert die Oxidation von Alkohol zu Acetaldehyd.

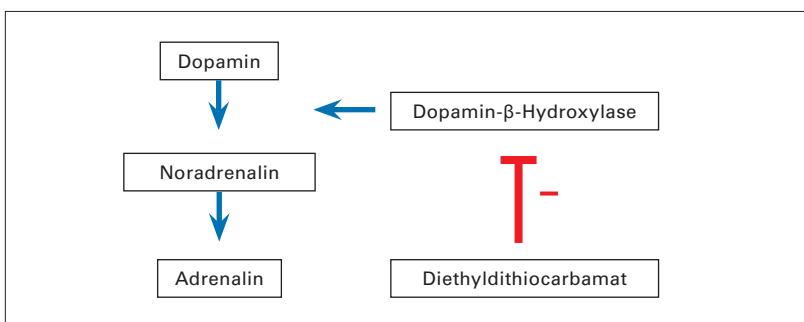


Abbildung 2: Abbau von Dopamin. Diethyldithiocarbamat, ein Metabolit von Disulfiram, hemmt die Dopamin- β -Hydroxylase und damit die Umwandlung von Dopamin zu Noradrenalin.

Dopamin in Noradrenalin, so dass die Hemmung der Dopamin- β -Hydroxylase einen Noradrenalinmangel bewirkt (Abb. 2). Dies ist auch der Grund, weshalb die Gabe von Adrenalin oder Noradrenalin, die Standardtherapie bei arterieller Hypotonie, bei der DER nicht wirksam ist. Zur Behandlung des konkomitierenden Exanthems können Antihistaminika eingesetzt werden. Der Schweregrad und die Dauer der DER hängen von der konsumierten Alkoholmenge, der Dosis und Dauer der Disulfiramtherapie und von der individuellen Empfindlichkeit des Patienten ab [5]. Die Symptome treten normalerweise 15 bis 30 Minuten nach der Konsumation von Alkohol auf und dauern so lange, bis der Alkohol abgebaut ist. Wichtig zu wissen ist, dass die Disulfiramwirkung eine Stunde nach Tabletteneinnahme einsetzt und bis zu zwei Wochen nach der letzten Einnahme anhalten kann. Reversible EKG-Veränderungen während der DER sind häufig. Es handelt sich meist um QTc-Verlängerungen und ST-Hebungen oder -Senkungen. Allerdings wurden auch schwerwiegendere Veränderungen wie Rhythmusstörungen oder Herzstillstand beschrieben. In unserem Fall dürfte der komplette Rechtsschenkelblock eher ein Zufallsbefund sein. Die Myokardinfarkte (STEMI und NSTEMI) unter der DER werden mit Koronarspasmen, verursacht durch die Acetaldehyd-Akkumulation und die systemische Hypotonie, erklärt. Die mitochondriale Toxizität von Acetaldehyd kann eine Laktatazidose und damit eine vorübergehende Myokard-Funktionsstörung verursachen. Die Aldehydtoxizität kann auch das Zentralnervensystem betreffen, zum Beispiel in Form einer Depression des Atemzentrums, was die, trotz Azidose, normale Atemfrequenz bei unserem Patienten erklären kann. Paradoxerweise blieb die Herzfrequenz bei unserem Patienten normal, obwohl er nicht unter einem Betablocker stand.

Weitere Nebenwirkungen von Disulfiram sind Hepatitiden, Psychosen und Neuropathien. Eine potenziell letale Komplikation ist die fulminante Hepatitis. Gefährdet sind vor allem Patienten mit vorbestehender Leberschädigung. Zur Behandlung von schweren Reaktionen wird auch Fomepizol, ein Hemmer der Alkoholdehydrogenase, erwähnt. Diese Substanz blockiert die initiale Oxidation von Alkohol zu Acetaldehyd und unterbindet dadurch die weitere Disulfiram-Alkohol-Reaktion (Abb. 1).

Fazit

Dieser Fall zeigt, dass Disulfiram bei der Behandlung von Alkoholkranken mit zweifelhafter Compliance mit Vorsicht eingesetzt werden muss. Bisher konnte auch nicht belegt werden, dass Antabus®-Kuren den Langzeitverlauf der Alkoholabhängigkeit beeinflussen. Die Disulfirambehandlung allein hat nur einen kurzfristigen Benefit und sollte mit psychosozialen Massnahmen und einer langfristigen multidisziplinären Betreuung kombiniert werden. Bei chronisch alkoholabhängigen Patienten, die mit Schockzeichen auf die Notfallstation eingeliefert werden, sollte man eine Disulfiram-Alkohol-Reaktion in die Differentialdiagnose einschliessen und sich daran erinnern, dass die DER vitale Organe betreffen und im schlimmsten Fall Herzinfarkte und Hirnschläge verursachen kann.

Disclosure statement

Die Autoren deklarieren keine finanziellen oder persönlichen Verpflichtungen im Zusammenhang mit dem vorliegenden Artikel.

Literatur

- 1 Ellenhorn MJ. Disulfiram. *Ellenhorh's Medical Toxicology*. Vol 2. Lippincott William and Wilkins 1997;1356–62.
- 2 Moreels S, Neyrinck A, Desmet W. Intractable hypotension and myocardial ischaemia induced by co-ingestion of ethanol and disulfiram. *Acta Cardiol*. 2012;67(4):491–3.
- 3 Milne H, Parke T. Hypotension and ST depression as a result of disulfiram ethanol reaction. *Lippincott William and Wilkins* 2007.
- 4 Prancheva M, Krasteva S, Tufkova S, Karaivanova T, Nizamova V, Iliev Y. Severe hypotension and ischemic stroke after disulfiram-ethanol reaction. *Folia Medica* 2010;52(3):70–3.
- 5 Diaz-Alcala JE. Toxicity, disulfiram. <http://emedicine.com>

Korrespondenz:
Selin Tusgul
Service de médecine interne
CHUV
CH-1011 Lausanne
selin.tusgul[at]chuv.ch

Antworten auf die Fragen

Frage 1: c. Frage 2: e. Frage 3: e. Frage 4: a.