

Wie sie behandelt wird und wann nach einer genetischen Ursache zu suchen ist

# Rhabdomyolyse nach Belastung

Andrea Dall'Aglio<sup>a</sup>, dipl. Arzt; Dr. med. Christel Tran<sup>b</sup>; Dr. med. Evrim Jaccard<sup>a</sup>

Centre hospitalier universitaire vaudois (CHUV), Lausanne

<sup>a</sup> Service de médecine interne, Département de médecine

<sup>b</sup> Centre des maladies moléculaires, Service de médecine génétique, Département de médecine

## Fallbeschreibung

Ein 29-jähriger Patient europäischer Herkunft sucht aufgrund starker Schmerzen im proximalen Bereich der unteren Extremitäten, die mit einer «portweinroten» Färbung des Urins einhergehen, die Notfallstation auf. Er ist gerade von einer fünftägigen, 450 km langen Radtour zurückgekehrt. Im klinischen Untersuchung wird eine Druckempfindlichkeit des Musculus quadriceps femoris festgestellt, sonst zeigen sich keine Anomalien.

Ein zweiter Patient, 34-jährig, afrikanischer Herkunft, kommt auf den Notfall, weil er eine erste Episode dunkelfarbenen Urins beobachtet hat. Drei Tage zuvor hat er an einem 45-minütigen CrossFit-Lauf teilgenommen. Die körperliche Belastung war mittlerer Intensität. Bei der klinischen Untersuchung ist eine Verhärtung der Brustmuskeln und des Bizeps ohne assoziierte Muskelschwäche feststellbar.

Keiner der beiden Patienten nimmt Medikamente oder Drogen.

### Frage 1: Welche paraklinische(n) Untersuchung(en) führen Sie zur Diagnostik durch?

- a) Kreatinkinase
- b) Kreatinkinase und Plasma-Myoglobinkonzentration
- c) Kreatinkinase und Aspartat-Aminotransferase
- d) Urinteststreifen und Urinsediment
- e) Keine, die Patienten leiden an Muskelkater

Das klinische Bild deutet in erster Linie auf eine belastungsinduzierte Rhabdomyolyse hin. Bei einer Rhabdomyolyse (RM) werden Bestandteile des Zytoplasmas von Myozyten in den Blutkreislauf freigesetzt. Die Plasmakonzentration von Myoglobin steigt rasch an, bevor es innert 24 Stunden hauptsächlich über die Niere ausgeschieden wird. Die Plasmakonzentration der Kreatinkinase (CK) erhöht sich dagegen mit Verzögerung und erreicht nach Ablauf von 24 Stunden ein Plateau, bevor sie innert 6–10 Tagen vollständig eliminiert wird. Aufgrund dieser Kinetik sowie der guten Korrelation zwischen der CK-Konzentration und der Zahl der geschädigten Myozyten ist die CK (im Gegensatz zum Myoglobin) ein Biomarker der Wahl zur Diagnose und paraklinischen Überwachung der RM [1]. Zwar besteht kein Konsens hinsichtlich der CK-Grenzwerte zur Definition der RM, gleichwohl wird ein Wert, der das

≥5-Fache des oberen Grenzwerts des Referenzbereichs (ULN) beträgt, als Diagnosekriterium akzeptiert.

Das klinische Bild ist typischerweise durch ein schmerzhaftes Muskelödem, Muskelschwäche und eine Schwarztee ähnliche Verfärbung des Harns (Myoglobinurie) geprägt. Während mit Urinteststreifen nicht zwischen Myo- und Hämoglobin unterschieden werden kann, weist ein positiver Teststreifen ohne Erythrozyten im Urinsediment auf Myoglobin im Harn hin.

Die Aspartat-Aminotransferase (ASAT) kommt im Muskel vor, ebenso wie (in geringerem Mass) die Alanin-Aminotransferase (ALAT), und scheint eine zur CK parallele Kinetik aufzuweisen. Aufgrund der geringen Spezifität eignet sie sich jedoch nicht als Diagnosekriterium.

Bei den beiden Patienten wurden bei Aufnahme auf die Notfallstation CK-Werte von 72 000 respektive 100 000 U/l sowie mittels Urinteststreifen eine Myoglobinurie festgestellt.

### Frage 2: Welche paraklinischen Untersuchungen sind zusätzlich angezeigt?

- a) Kreatinin, Harnstoff, Harnsäure
- b) Natrium, Kalium, Phosphat, Kalzium, Albumin, Magnesium
- c) TSH, Blutbild, Quick-Wert/INR, Säure-Basen-Status und Elektrokardiogramm
- d) a und c
- e) Alle

Sobald eine belastungsinduzierte RM diagnostiziert ist, zielen die Untersuchungen zunächst darauf ab, erworbene Ursachen auszuschliessen und allfällige Komplikationen zu erfassen. Die häufigsten erworbenen Ursachen sind Traumata, Alkohol-, Drogen- oder Medikamentenkonsum sowie systemische Ursachen (etwa Infektion, Entzündung, Endokrinopathie). Im vergangenen Jahr ist in dieser Zeitschrift ein Artikel über die möglichen Ursachen von RM erschienen [2]. Der wichtigste die Mortalität beeinflussende Faktor ist das akute Nierenversagen (ANV), das bei 13–50% der Patientinnen und Patienten auftritt. Diese Inzidenz nimmt zu, falls die RM traumatischer Ursache ist oder wenn gleich mehrere Risikofaktoren vorliegen [3, 4]. Drei Faktoren liegen einem ANV zugrunde: (1.) Eine *intrarenale Vasokonstriktion* infolge der Freisetzung von Zytokinen und der durch die Bindung von Flüssigkeit im betroffenen Muskel verursachten Hypovolämie.



Andrea Dall'Aglio

Diese bisweilen erhebliche Hypovolämie aktiviert das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System, induziert die Sekretion von Vasopressin und steigert die Sympathikusaktivität, wodurch die Vasokonstriktion weiter zunimmt. (2.) Eine *Tubulusobstruktion* durch Ausfällung von Myoglobin mit Uromodulin (Tamm-Horsfall-Protein). Im Urin mit saurem pH-Wert verstärkt sich dieses Phänomen, weshalb im Urinsediment nach gefärbten Zylindern gesucht werden sollte. (3.) *Direkte Tubulusläsionen* durch Hydroxyl-Radikale, die durch die Oxidation des an Myoglobin gebundenen Eisen(II)-Ions ( $\text{Fe}^{2+}$ ) zu  $\text{Fe}^{3+}$  entstehen [3].

Elektrolytstörungen (Freisetzung von Zellinhalt) sind eine schwerwiegende Komplikation und erfordern eine engmaschige Überwachung und ein Elektrokardiogramm. Zu beobachten sind Hyperkaliämie, Hyperphosphatämie, Hyperurikämie und Hypermagnesiämie. Aufgrund der Chelation von Kalzium durch Phosphat ist anfangs allerdings auch eine Hypokalzämie möglich. Liegen keine Symptome vor, muss die Hypokalzämie nicht korrigiert werden, da ihr oftmals eine Hyperkalzämie folgt, wenn die Muskelnekrose abgeschlossen ist. Eine seltene, aber schwerwiegende Komplikation der RM ist die disseminierte intravasale Koagulopathie in Verbindung mit der Freisetzung intramuskulärer prothrombotischer Faktoren, weshalb Gerinnungstests gerechtfertigt sind.

Bei beiden Patienten werden diese Zusatzuntersuchungen durchgeführt und ergeben keinen Hinweis auf eine Störung dieser Parameter.

#### Frage 3: Welche Überwachung und Behandlung empfehlen Sie?

- Entlassung und Nachuntersuchung nach 48 Stunden
- Stationäre Aufnahme, Flüssigkeitszufuhr mit einer Ziel-Diurese von 3 ml/kg/h, Bicarbonate je nach Urin-pH
- So wie b plus Mannitol 200 g/Tag
- So wie b, aber Aufnahme auf die Intermediate-Care-Unit
- So wie d plus Mannitol 200 g/Tag

Die Empfehlungen für die Behandlung der RM beruhen hauptsächlich auf nicht kontrollierten Studien. Die wichtigste Massnahme ist die möglichst frühzeitige Zufuhr von reichlich Flüssigkeit in Form von 0,9- oder 0,45%iger Kochsalzlösung (NaCl), um eine initiale

Ziel-Diurese von 3 ml/kg/h zu erreichen (also etwa 200–300 ml/h) [3, 5]. Durch die Verdünnung der Plasmabarbonate kann eine derartige Flüssigkeitszufuhr ihrerseits zu einer hyperchlorämischen Azidose führen. Falls der Urin-pH unter 6,5 liegt, wird darum zusätzlich eine intermittierende Bicarbonatinfusion empfohlen. In diesem Fall infundiert man abwechselnd einen Liter NaCl- und einen Liter 5%ige Glukoselösung, die 100 mmol Bicarbonat enthält. Der Nutzen des Einsatzes von Mannitol ist nur wenig belegt, weshalb die routinemässige Verabreichung nicht empfohlen wird. Mannitol scheint die Reabsorption der im betroffenen Muskel gebundenen Flüssigkeit zu fördern, geht allerdings in höherer Dosierung mit einer Toxizität für die Nierentubuli einher. Es sollte daher Patientinnen und Patienten mit einer Urinausscheidung von >20 ml/h vorbehalten sein, bei denen durch aggressive Flüssigkeitszufuhr nicht die Ziel-Diurese von 3 ml/kg/h erreicht werden kann. Schleifendiuretika sind nur dann indiziert, wenn die Normovolämie wiederhergestellt wurde und um die Ziel-Diurese von 3 ml/kg/h zu erreichen. Die frühzeitige Dialyse scheint ausserhalb der üblichen Indikationen keinen Nutzen zu bringen. Die Betreuung auf der Intermediate-Care-Station wäre gerechtfertigt, wenn ein ANV oder entsprechende Elektrolytstörungen vorliegen.

Bei beiden Patienten wird auf der Notfallstation eine Hydrierung mit abwechselnd 0,9%iger NaCl- und Bicarbonatlösung begonnen und dann auf der Bettenstation fortgesetzt. Innert einiger Tage sinken daraufhin die CK-Werte.

#### Frage 4: Bei welchem Patienten sind eingehendere Abklärungen der Ursache angezeigt?

- Beim ersten, aber nicht beim zweiten Patienten
- Beim zweiten, aber nicht beim ersten Patienten
- Bei keinem Patienten
- Bei beiden Patienten
- Es fehlen ausreichende Angaben, um dies zu entscheiden.

Schätzungen zufolge sind rund 2% der RM genetischer Ursache. Wenn sportliche Betätigung als alleiniger Auslöser festgestellt wurde und erworbene Ursachen ausgeschlossen sind, können mithilfe des Akronyms Rhabdo jene Patientinnen und Patienten identifiziert werden, bei denen Abklärungen hinsichtlich eines genetischen Hintergrunds angezeigt sind (Tab. 1). Laut den Autorinnen und Autoren genügt eines der Kriterien, um derartige Analysen zu rechtfertigen [6]. Eine genetische Ursache ist in Betracht zu ziehen, wenn der Schweregrad der RM im Missverhältnis zur auslösenden Muskelbelastung steht und besonders bei rezidivierenden belastungsinduzierten RM.

Beim ersten Patienten ergibt die erweiterte Anamnese, dass bereits vier Jahre zuvor infolge einer viertägigen

**Tabelle 1:** Parameter, die Anlass für die Abklärung einer allfälligen genetischen oder metabolischen Ursache sein sollten; Akronym Rhabdo (nach [6]).

<b>R</b>	Rekurrente Episoden
<b>H</b>	HyperCKämie, die 8 Wochen nach dem Ereignis persistiert
<b>A</b>	Körperliche Belastung von üblicher Intensität («Accustomed physical exercise»)
<b>B</b>	CK im Blut >10000 U/l bei Frauen europäischer Abstammung oder >50 ULN
<b>D</b>	Drogen/Medikamente und andere endo- oder exogene Faktoren erklären nicht den Schweregrad der Rhabdomyolyse
<b>O</b>	Andere («Other») Familienmitglieder litten an RM oder einer Myopathie.

CK: Kreatinkinase; ULN: Oberer Grenzwert des Referenzbereichs; RM: Rhabdomyolyse

Radtour eine RM aufgetreten ist und dass ein Cousin ersten Grades an einer Muskelerkrankung leidet. Beim zweiten Patienten sind weder in der persönlichen noch in der Familienanamnese auf eine Myopathie hinweisende Erkrankungen festzustellen. Er gibt indes an, seit sechs Monaten gleichzeitig in zwei Arbeitsverhältnissen zu stehen und mehrere Tage pro Woche bis zu 22 Stunden pro Tag zu arbeiten. Die Ernährung ist unausgewogen und von längeren Nüchternphasen gekennzeichnet. Die körperliche Belastung war von gewohnter Intensität, der Patient unterstreicht, nicht besonders intensiv trainiert zu haben.

---

**Frage 5: Welche Pathologie vermuten Sie beim ersten Patienten?**

---

- a) Physiologisch bedingte belastungsinduzierte RM
- b) Enzymmangel im Rahmen der  $\beta$ -Oxidation der Lipide
- c) RM infolge einer Sichelzellanämie
- d) Enzymmangel im Rahmen des Glukose- oder Glykogenstoffwechsels
- e) Mitochondriale Erkrankung

Angeborene metabolische Myopathien sind eine eigene Gruppe von Erkrankungen, die zu einer belastungsinduzierten RM führen können. Sie sind mit einer Dysfunktion des Intermediärstoffwechsels verbunden, die vor allem (1.) den Metabolismus von Glukose und Glykogen, (2.) die Lipidoxidation und/oder (3.) die mitochondriale Atmungskette betrifft. Sie gehen mit einem Mangel an diversen Enzymen einher, beeinträchtigen aber in jedem Fall die Produktion der vom Muskel während einer Belastung benötigten Energie. Je nachdem, welcher Stoffwechselweg betroffen ist, treten die Symptome eher zu Beginn der Belastung (etwa bei muskulären Glykogenosen) oder nach längerer Belastung (Störung der  $\beta$ -Oxidation) auf; dies ist oftmals ein charakteristischer Teil des klinischen Bildes. Eine RM im Zusammenhang mit extramuskulären Störungen, die vor allem Organe mit hohem Energiebedarf wie Herz, endokrine Drüsen und Gehirn betreffen, weist dagegen auf eine mitochondriale Erkrankung hin (s. Tab. S1 im Online-Appendix des Artikels). Bei Verdacht auf metabolische Myopathie ist eine fachärztliche Einschätzung nötig, um die diagnostischen Abklärungen zu evaluieren (etwa Bestimmung bestimmter Stoffwechselfparameter, funktionelle Tests), gegebenenfalls gefolgt von einer genetischen Analyse.

Der erste Patient wies eine CK-Erhöpfung auf, die auch nach der akuten Episode persistierte, bereits in der Vergangenheit war eine RM-Episode aufgetreten und die Familienanamnese war positiv. Das Ergebnis der Be-

stimmung der Stoffwechselfparameter mit Acylcarnitinprofil war vereinbar mit einem Mangel an Carnitin-Palmitoyltransferase 2 (CPT2, Störung der  $\beta$ -Oxidation der Lipide), die genetische Analyse bestätigte eine pathogene Variation am *CPT2*-Gen.

Beim zweiten Patienten normalisierten sich die CK-Werte nach einigen Tagen. Die Untersuchung der Stoffwechselfparameter und die genetische Analyse eines Zielgen-Panels waren negativ. Die Schlussfolgerung lautete, dass eine physiologisch bedingte belastungsinduzierte RM mit besonders ausgeprägter CK-Erhöpfung vorlag, die dem Schlafmangel, der unausgewogenen Ernährung sowie einer ethnischen Komponente zugeschrieben wurde.

## Diskussion

Die Betreuung von Patientinnen und Patienten mit belastungsinduzierter RM gliedert sich in zwei Phasen: Zunächst gilt es, die Indikation einer stationären Behandlung abzuklären, eine erworbene Ursache auszuschliessen und Komplikationen wie Elektrolytstörungen und ANV vorzubeugen. In der zweiten Phase sollte bestimmt werden, ob nach einer genetischen Ursache gesucht werden muss. Im Mittelpunkt der Anamnese sollten der Zeitpunkt des Auftretens, wiederholte Episoden, einschlägige Erkrankungen in der Familienanamnese und andere Symptome von Muskelerkrankungen stehen. Wenn keine Anzeichen vorliegen, die ein unmittelbares Eingreifen erfordern, sollte eine klinische und labormedizinische Überwachung über zwei bis drei Monate organisiert werden. Mithilfe des Akronyms RHBADO lässt sich beurteilen, ob eine fachärztliche Konsultation nötig ist. Die belastungsinduzierte RM kann bisweilen auf eine angeborene metabolische Myopathie hindeuten, für die eine spezielle Behandlung und Präventionsmassnahmen zur Verfügung stehen, die sich auf die Prognose der Betroffenen positiv auswirken.

### Verdankung

Wir danken Prof. Gérard Waerber, Leiter des Département de médecine, und Prof. Andrea Superti-Furga, Chefarzt Service de médecine génétique, CHUV, Lausanne, für die aufmerksame Durchsicht des Artikels und ihre Anregungen.

### Disclosure statement

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

### Literatur

Die vollständige Literaturliste finden Sie in der Online-Version des Artikels unter <https://doi.org/10.4414/smf.2021.08640>.

---

Der Online-Appendix ist als separates Dokument verfügbar unter <https://doi.org/10.4414/smf.2021.08640>.

---

Korrespondenz:  
 Andrea Dall'Aglio,  
 Assistenzarzt  
 Service de médecine interne  
 Centre hospitalier universitaire  
 vaudois (CHUV)  
 Rue du Bugnon 46  
 CH-1011 Lausanne  
[andrea.dallaglio\[at\]chuv.ch](mailto:andrea.dallaglio[at]chuv.ch)

---

### Antworten:

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