

Wichtigkeit der Anamnese

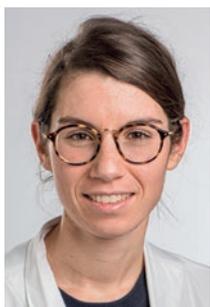
Schwere Hypokaliämie mit Tetraparese

Dr. med. Marisa Pisaturo, Prof. Dr. med. Olivier Lamy, Dr. med. Malik Benmachiche

Service de médecine interne, Centre hospitalier universitaire vaudois (CHUV), Lausanne

Fallbeschreibung

Eine 68-jährige Patientin leidet an arterieller Hypertonie, die seit sechs Jahren behandelt wird (Hydrochlorothiazid/Lisinopril 10/12,5 mg 1×/Tag; zwei Wochen zuvor wurde die Dosis auf 20/12,5 mg 1×/Tag erhöht, da der Blutdruck seit sechs Monaten nur mehr unzureichend eingestellt war) und an mit Simvastatin behandelter Hypercholesterinämie. Sie ist aktive Raucherin (50 Packungsjahre) und hat bis ein Jahr zuvor chronisch Alkohol konsumiert. Grund für die Konsultation sind eine vorwiegend proximale Tetraparese und damit einhergehende Empfindungsstörungen an den vier Extremitäten (Hyp- und Parästhesie). Den Symptomen, die nach einem Spaziergang plötzlich aufgetreten sind, gehen krampfartige Muskelschmerzen in den Oberschenkeln und am Rücken voraus. Innert 24 bis 48 Stunden verstärken sich die Symptome nach und nach und machen es der Patientin unmöglich, sich fortzubewegen. Sie weist weder Kopfschmerzen noch andere neurologische Symptomen auf und gibt an, nicht gestürzt zu sein und kein Trauma erlitten zu haben. Innert eines Jahres hat die Patientin bewusst rund zehn Kilogramm abgenommen, indem sie die Ernährungsgewohnheiten umgestellt hat (kein Frühstück, abwechslungsreiches und ausgewogenes Mittagessen, leichtes Abendessen auf Basis von Obst und Gemüse), ohne dass Fieber, Schüttelfrost oder Schwitzen auftraten. Darüber hinaus liefert die systematische Anamnese keinen Hinweis, insbesondere in digestiver Hinsicht (weder Erbrechen noch Durchfall). Bei der Aufnahme liegen eine arterielle Hypertonie (197/110 mm Hg) und Tachykardie (110/min) vor, die Patientin ist eupnoisch, weist eine normale Sauerstoffsättigung bei Raumluft auf und ist fieberfrei. Bei der klinischen Untersuchung sind festzustellen: symmetrische, vorwiegend proximale Parese M2–M3 der oberen und unteren Extremitäten, fehlender Dehnreflex an den oberen Extremitäten und am Knie, abgeschwächter Achillessehnenreflex sowie Flexion als Antwort des Fusssohlenreflexes.



Marisa Pisaturo

Frage 1: Welche weitere Untersuchung ist in erster Linie angezeigt? (mehrere Antworten möglich)

- a) Kraniale Computertomographie (CT)
- b) Lumbalpunktion
- c) Zerebromedulläre Magnetresonanztomographie (MRT)
- d) Laborwerte
- e) CT von Thorax und Abdomen mit Kontrastmittelinjektion

Da die Patientin eine symmetrische Parese an den vier Extremitäten aufweist, sind Labortests angezeigt, um eine allfällige systemische Ursache nachzuweisen. Diese ergeben eine schwere Hypokaliämie (1,6 mmol/l), eine Hypernatriämie (146 mmol/l), einen CK-Wert von 4600 U/l sowie eine Leukozytose (12,3 G/l) ohne CRP. Darüber hinaus werden weder eine andere Elektrolytstörung noch eine Veränderung der Nieren- oder Leberfunktion oder eine andere Anomalie des kleinen Blutbilds oder der Gerinnungstests festgestellt. Der Blutzuckerwert ist ebenso im Normbereich wie jener des TSH. Durch zerebromedulläre MRT wird eine zentrale Ursache (Schlaganfall, Myelitis) ausgeschlossen. Die schwere Hypokaliämie erklärt die neurologischen Symptome und die Rhabdomyolyse. Die übrigen Untersuchungen sind nicht notwendig.

Frage 2: Welche weitere Untersuchung ist Ihrer Ansicht nach aufgrund der genannten Hinweise dringend angezeigt?

- a) Blutgasanalyse
- b) Elektrokardiogramm (EKG)
- c) Spoturin-Untersuchung
- d) Keine
- e) Messung von Aldosteron und Renin im Plasma

Bei schwerer Hypokaliämie werden die kardialen Symptome (Arrhythmie-Risiko) am meisten gefürchtet, da sie sich auf die Überlebensprognose auswirken. Darum muss dringend ein EKG erfolgen. Die übrigen Untersuchungen zielen darauf ab, die Ursache der Hypokaliämie zu erfassen, und sind zu einem späteren Zeitpunkt möglich. Das EKG der Patientin zeigt einen Sinusrhythmus mit isoelektrischer, weder verkürzter noch verlängerter PQ-Strecke, nicht verbreitertem QRS-Komplex mit normaler Achse, diffuser ST-Streckensenkung um 1–1,5 mm,

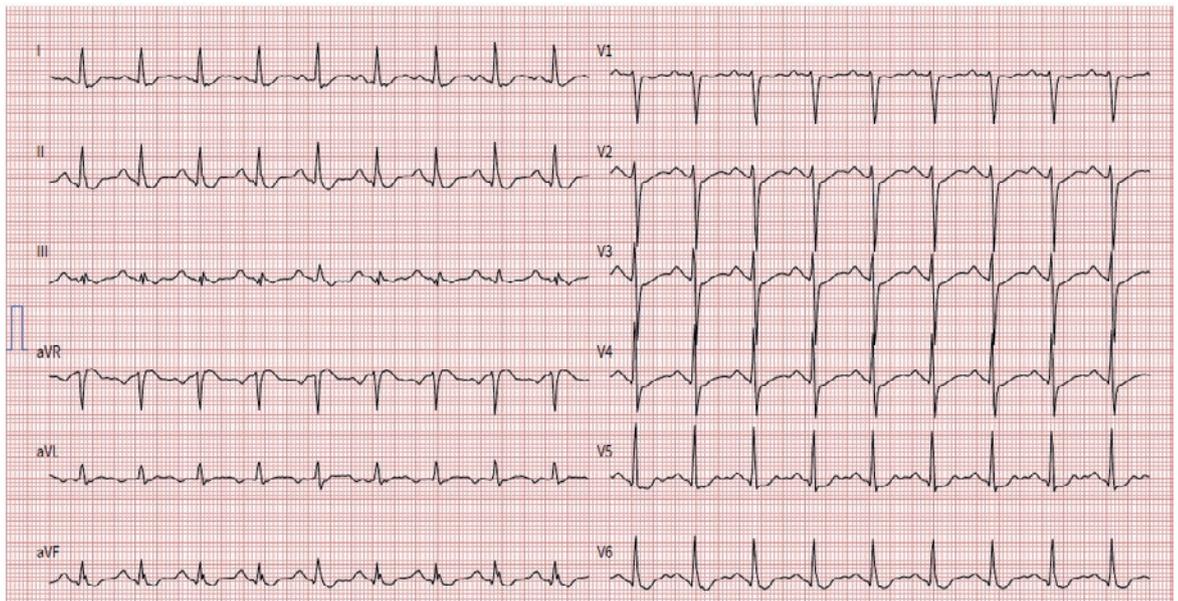


Abbildung 1: EKG der Patientin mit diffuser ST-Streckensenkung, diffus abgeflachter und negativer T-Welle bei einer verlängerten QT-Dauer.

diffus abgeflachter und negativer T-Welle bei einer auf geschätzte 510 ms verlängerten QT-Dauer (Abb. 1). Angesichts der schweren Hypokaliämie mit EKG-Veränderungen wird die Patientin in die Intermediate-Care-Abteilung überstellt, wo intravenös und oral Kalium substituiert und der Herzrhythmus überwacht wird.

Die venöse Blutgasanalyse zeigt eine metabolische Alkalose (pH 7,53, pCO₂ 39 mm Hg, Bicarbonate 33 mmol/l, keine Laktate), die Spoturin-Untersuchung ergibt eine Osmolalität von 374 mmol/kg H₂O, eine Kaliumkonzentration von 24 mmol/l, eine Natriumkonzentration von 28 mmol/l und eine Chlorkonzentration von 32 mmol/l. Die Plasma-Osmolalität beträgt 291 mmol/kg H₂O.

Frage 3: Welche Hypokaliämie-Ursache ist bei dieser Patientin am wenigsten wahrscheinlich?

- a) Enterale Verluste
- b) Unzureichende Zufuhr
- c) Wanderung von Kalium in den Intrazellulärraum
- d) Renaler Verlust
- e) Medikamentös (Thiazid-bedingt)

Hypokaliämie lässt sich selten durch eine einzige Ursache erklären, sondern ist meist multifaktoriell. Eine der Ursachen ist medikamentös, da die Patientin diuretisch behandelt wird. Der transtubuläre Kaliumgradient (Urin-Kalium × Plasma-Osmolalität/Plasma-Kalium × Urin-Osmolalität) beträgt 12, was für einen renalen Verlust spricht. Laut Anamnese wurde die Ernährung umgestellt, wodurch es zu unzureichender Kaliumzufuhr gekommen sein kann, und die metabolische Alkalose kann die Hypokaliämie durch Wande-

lung von Kalium in den Intrazellulärraum begünstigen. Enterale Verluste sind die am wenigsten wahrscheinliche Ursache, da die Patientin keine digestiven Symptome zeigte.

Frage 4: Welches Vorgehen ist im Hinblick auf den schlecht regulierten Blutdruck der Patientin am wenigsten angebracht?

- a) Überprüfen, ob das Arzneimittel vorschriftsmässig verwendet wird
- b) Suche nach Hyperaldosteronismus
- c) Suche nach Konsum von Bonbons auf Süßholzwurzel-Basis
- d) Erhöhung der Lisinopril-Hydrochlorothiazid-Dosis
- e) Überprüfen der Blutdruckmessmethode

Bei schlecht reguliertem Blutdruck ist es vor jeglicher Untersuchung natürlich angebracht, die vorschriftsmässige Arzneimittelanwendung und das richtige Vorgehen bei der Blutdruckmessung zu überprüfen. Beide Faktoren sind bei der Patientin in Ordnung. Nach einem Hyperaldosteronismus sollte gesucht werden, wenn gleichzeitig Hypertonie und Hypokaliämie vorliegen, trotz einer diuretischen Behandlung. Ebenso sinnvoll ist es, einen Pseudohyperaldosteronismus in Betracht zu ziehen, der auf den Konsum von lakritzhaltigen Produkten zurückgehen kann. Derartige Lebensmittel isst die Patientin allerdings nicht. Die Steigerung der blutdrucksenkenden Behandlung ist nicht angezeigt, da ACE-Hemmer und Diuretika die Interpretation der Plasmamesswerte von Renin und Aldosteron verfälschen können. Darum wird eine Behandlung mit einem Kalziumantagonisten begonnen.

Frage 5: Wodurch kann in dieser Phase eine Diagnose gestellt und das klinische Bild erklärt werden?

- CT-Abdomen zum Nachweis eines allfälligen Nebennierenadenoms
- Messung der Plasmaaktivität von Renin und Aldosteron
- Elektromyogramm mit Belastungstest zum Nachweis einer hypokaliämischen periodischen Paralyse
- Gentest zum Nachweis eines Liddle-Syndroms
- Weitere Anamnese-Befragung im Hinblick auf die Möglichkeit eines Pseudohyperaldosteronismus

Die hypokaliämische periodische Paralyse ist eine Erbkrankheit, welche die muskulären Natrium- und Kalziumkanäle betrifft. Sie äussert sich durch Par- respektive Tetraparese, die auch die Atemmuskulatur beeinträchtigen kann und im Verlauf einiger Stunden bis Tage mit einer Hypokaliämie einhergeht, und kann durch längere Immobilisierung, intensive und ungewohnte Belastung oder kohlenhydratreiche Mahlzeiten ausgelöst werden. Das Liddle-Syndrom beruht auf einer Mutation, die zur Funktionssteigerung des Natriumkanals im distalen Nierentubulus und somit zu einer Erhöhung der Natriumresorption und Kaliumsekretion führt. Beide Krankheiten treten im jüngeren Alter auf und sind bei dieser Patientin unwahrscheinlich. Ihr klinisches Bild ist mit einem Überschuss an Mineralokortikoiden vereinbar (nicht regulierter Blutdruck, schwere Hypokaliämie und chloridresistente metabolische Alkalose). Um primären oder sekundären Hyperaldosteronismus zu diagnostizieren, ist insbesondere die Messung von Aldosteron und Renin im

Plasma nötig: Beim primären Hyperaldosteronismus ist die Reninkonzentration erniedrigt und die Aldosteronkonzentration erhöht, bei sekundären Formen sind sowohl Aldosteron als auch Renin erhöht. Diese Messungen dürfen nicht bei gleichzeitiger Anwendung von Wirkstoffen mit Einfluss auf das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System und mindestens eine Woche nach ihrem Absetzen erfolgen. Ein CT-Abdomen könnte einen Nebennieren-Nodulus zeigen, aber nicht die Diagnose eines sekretierenden Adenoms begründen. Die Anamnese wird fortgeführt und ergibt, dass die Patientin seit einem Jahr als Ersatz für den Alkoholkonsum täglich Patisade® (Anisgetränk auf Süssholzextrakt-Basis) trinkt! Im Gegensatz zum primären und sekundären Hyperaldosteronismus hätten die Labortests in diesem Fall eine niedrige Renin- und Aldosteron-Konzentration ergeben, im Einklang mit dem Bild eines Pseudohyperaldosteronismus (Abb. 2) [1]. Infolge des Absetzens des Getränks und der vorübergehenden Substituierung von Kalium ist die Entwicklung günstig und klingt die Parese nach und nach ab. Der Patientin, die nach fünftägigem Spitalaufenthalt entlassen wird, wird empfohlen, keine Produkte auf Süssholzbasis mehr zu konsumieren.

Diskussion

Glycyrrhiza glabra, das Echte Süssholz, ist eine in der Mittelmeerregion beheimatete Pflanzenart. Der Name leitet sich von den griechischen Wörtern «glykys» (süss) und «rhiza» (Wurzel) ab [2]. Die Pflanze wird seit der Antike medizinisch verwendet [2]. Auch heute wird Süssholzwurzel aufgrund der vielfältigen Wirkung, die ihr zugeschrieben wird (gegen Geschwüre, als Antioxidans, antiviral, entzündungshemmend), in der Pharmazie und Pflanzenheilkunde eingesetzt [2]. Man verwendet sie auch in Kosmetikprodukten, als oberflächenaktive Substanz oder zur Herstellung diverser Materialien [2]. Am häufigsten wird die Süssholzwurzel aber in der Lebensmittelindustrie als Zusatzstoff eingesetzt, meist als Süssungsmittel (30- bis 50-fache Süsskraft von Saccharose) oder Aromastoff [2].

Glycyrrhizin (Salz der Glycyrrhizinsäure) ist der Hauptinhaltsstoff der Süssholzwurzel (10–25%) und ihr wichtigster Wirkstoff [3]. Nach oraler Aufnahme wird es von der Darmflora zu Glycyrrhetinsäure und 18 β -Glycyrrhetinsäure-Monoglucuronid umgewandelt, die resorbiert werden können [3, 4]. Glycyrrhetinsäure hat keine direkte Mineralokortikoid-Wirkung (ihre Rezeptoraffinität ist viel geringer als jene von Aldosteron), sondern übt ihre Aktivität durch Hemmung der 11 β -Hydroxysteroid-Dehydrogenase aus, das Cortisol in Cortison umwandelt [3, 4] (Abb. 3). Folglich steigt die Cortisol-Konzentration an und entsteht durch Bindung an die Mineralokortikoid-Rezeptoren ein

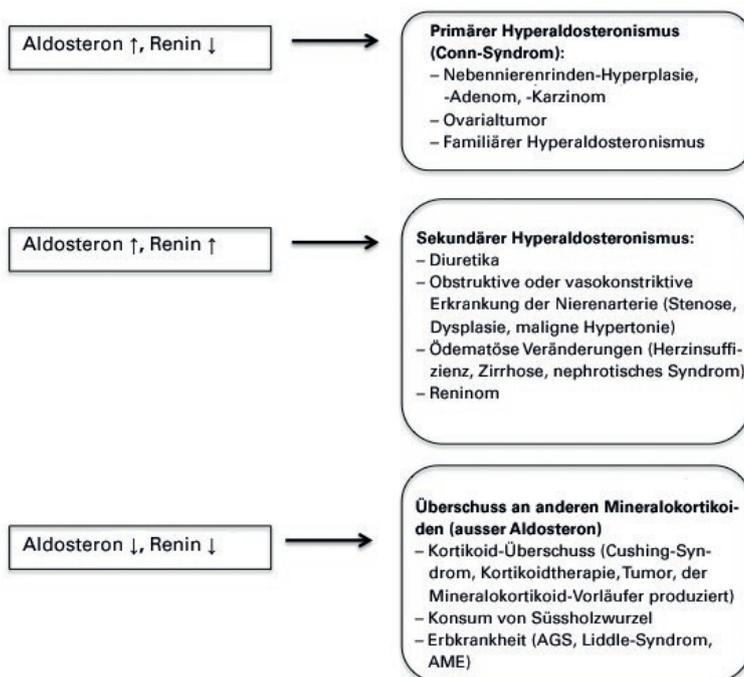


Abbildung 2: Differenzialdiagnose angesichts eines klinischen Bildes, das arterielle Hypertonie und Hypokaliämie vereint, in Abhängigkeit von der Aldosteron- und Renin-Konzentration.

AGS: Adrenogenitales Syndrom; AME: apparenter Mineralokortikoid-Exzess.

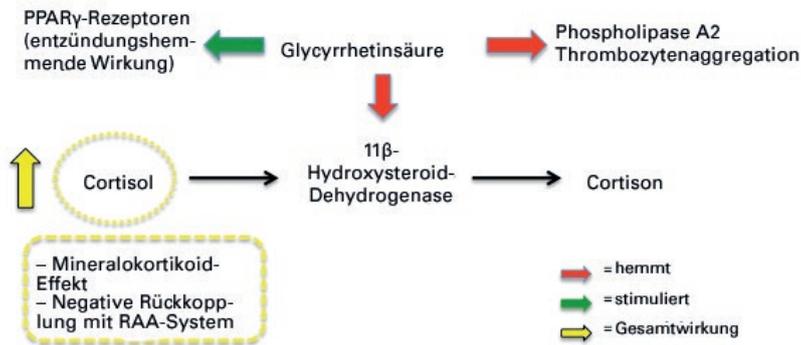


Abbildung 3: Wirkmechanismus von Glycyrrhetinsäure.
RAA: Renin-Angiotensin-Aldosteron

Hyperaldosteronismus-Effekt mit negativer Rückkopplung mit dem Renin-Angiotensin-Aldosteron-System [3, 4]. Weitere Wirkungen sind die Hemmung der Phospholipase A₂ und der Thrombozytenaggregation sowie eine Affinität zu den PPAR γ -Rezeptoren (entzündungshemmende Wirkung) [4]. Die Halbwertszeit beträgt drei bis fünf Stunden, die Elimination erfolgt hauptsächlich durch Metabolisierung in der Leber [4]. Der Mechanismus dieser Metabolisierung wurde noch nicht vollständig aufgeklärt, es wurde allerdings gezeigt, dass die Elimination von Glycyrrhetinsäure nach einer einzigen Süssholz-Dosis mehrere Tage dauern kann (mögliche Reabsorption der Metaboliten nach Ausscheidung mit der Galle) [3, 4].

Bei chronischer Aufnahme oder Beeinträchtigung der Leberfunktion ist eine systemische Akkumulation möglich [3, 4]. Die Symptome hängen vor allem vom Ausmass der Hypokaliämie ab, die Behandlung besteht im Beenden des Süssholzextrakt-Konsums und der Substituierung von Kalium. Laut einer Studie normalisiert sich die Konzentration der Elektrolyte nach Abbruch der chronischen Aufnahme innert ein bis zwei Wochen, im Harn sind die Metaboliten nach drei bis vier Wochen nicht mehr nachweisbar, während die Normalisierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems zwei bis vier Monate dauern kann [5]. Fälle von Intoxikation sind heute hauptsächlich durch den Konsum von Süßwaren und alkoholfreien Anisgetränken, die Süssholzextrakt enthalten, bedingt, besonders bei Personen, die mit dem Rauchen oder chronischem Alkoholkonsum aufgehört haben [6]. Die höchste Konzentration (23 g/l) weist Antésite® auf, ein Getränk auf Süssholzextrakt-Basis, das ein französischer Apotheker 1898 als «Durstlöscher» entwickelte, um so dem chronischen Alkoholismus der Gleisbauarbeiter entgegenzuwirken [6]. Bemerkenswert ist, dass diese Produkte im Allgemeinen einen weit höheren

Glycyrrhizin-Gehalt aufweisen als alkoholische Anisgetränke (rund sechsmal höher) [6].

In den USA schlägt die «Food and Drug Administration» (FDA) für Glycyrrhizin einen zulässigen Höchstgehalt in diversen Lebensmitteln vor und stellt fest, dass die tägliche Aufnahme von 100 mg Glycyrrhizin für die Mehrheit der Bevölkerung kaum mit unerwünschten Wirkungen einhergeht. Auch der wissenschaftliche Ausschuss der europäischen Behörde für Lebensmittelsicherheit sieht diese Menge als Grenzwert an [3]. Aufgrund der Variabilität der Glycyrrhizin-Konzentration in den Produkten und der individuellen Reaktion darauf wurde noch keine zulässige Tageszufuhrmenge offiziell definiert [3]. In der Schweiz empfiehlt das Bundesamt für Gesundheit lediglich für Süßwaren, die 200 mg Glycyrrhizin pro 100 g enthalten, einen Verzehrhinweis auf der Verpackung, allerdings wird der genaue Glycyrrhizin-Gehalt üblicherweise nicht angegeben. Die Tageszufuhrmenge, ab der Symptome von Pseudohyperaldosteronismus auftreten können, ist variabel und beträgt zwischen 700 mg und 1,4 g pro Tag über mehrere Monate oder zwischen 250 bis 380 mg pro Tag über zehn Tage bis zwei Monate bei Personen mit Leberfunktionsstörung [6] wobei 200 mg Glycyrrhizin rund 150 g Süssholzwurzel entsprechen [3]. Die Wirkung der Süssholzwurzel auf den Blutdruck ist dagegen linear dosisabhängig [7].

Es gilt also zu beachten, dass Süssholzextrakt nicht nur in Süßwaren enthalten sein kann. Bei Verdacht auf Pseudohyperaldosteronismus sollte in der Anamnese aktiv und gezielt nach dem Konsum von Süssholzextrakt geforscht werden.

Disclosure statement

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

Literatur

- 1 Wémeau J-L, Mounier-Vehier C, Carnaille B, Douillard C. Hyperaldostéronismes primaires: du diagnostic au traitement. *Presse Médicale*. 2009;38(4):633–42.
- 2 Pastorino G, Cornara L, Soares S, Rodrigues F, Oliveira MBPP. Licorice (*Glycyrrhiza glabra*): A phytochemical and pharmacological review. *Phytother Res PTR*. 2018;32(12):2323–39.
- 3 Isbrucker RA, Burdock GA. Risk and safety assessment on the consumption of Licorice root (*Glycyrrhiza sp.*), its extract and powder as a food ingredient, with emphasis on the pharmacology and toxicology of glycyrrhizin. *Regul Toxicol Pharmacol RTP*. 2006;46(3):167–92.
- 4 Nazari S, Rameshrad M, Hosseinzadeh H. Toxicological Effects of *Glycyrrhiza glabra* (Licorice): A Review. *Phytother Res PTR*. 2017;31(11):1635–50.
- 5 Farese RV, Biglieri EG, Shackleton CH, Irony I, Gomez-Fontes R. Licorice-induced hypermineralocorticoidism. *N Engl J Med*. 1991;325(17):1223–7.
- 6 VIGItox [Internet]. [cited 2020 Oct 11]. Available from: <http://vigitox.cap-lyon.fr/revues/39/articles/180>
- 7 Sigurjónsdóttir HÁ, Franzson L, Manhem K, Ragnarsson J, Sigurdsson G, Wallerstedt S. Licorice-induced rise in blood pressure: a linear dose-response relationship. *J Hum Hypertens*. 2001;15(8):549–52.

Korrespondenz:
Dr. med. Marisa Pisaturo
Service de médecine interne
GHOL – Hôpital de Nyon
Chem. Monastier 10
CH-1260 Nyon
[marisa.pisaturo\[at\]ghol.ch](mailto:marisa.pisaturo[at]ghol.ch)

Antworten:

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